



НЕЙРОБИОЛОГИЯ

ШИЗОФРЕНИЯ НЕ ХОЧЕТ РАСКРЫВАТЬ СВОИ ТАЙНЫ

ПРЕДПОЛАГАЛОСЬ, ЧТО С ПОМОЩЬЮ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
УДАСТЯ ВЫЯСНИТЬ ПРИЧИНЫ
ШИЗОФРЕНИИ, ОДНАКО ЭТОГО
НЕ ПРОИЗОШЛО — И ТЕПЕРЬ УЧЕННЫЕ
РАСШИРЯЮТ ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Майкл Болтер

ОБ АВТОРЕ

Майкл Болтер (Michael Balter) — независимый журналист, его статьи публикуются в *Audubon*, *National Geographic*, *Science* и других изданиях.



В прошлом году, когда исследователи из Кеймбриджа, штат Массачусетс, объявили, что нашли ген, который тесно связан с повышенным риском развития шизофрении, это вызвало чрезвычайный энтузиазм в СМИ. *New York Times* и *Washington Post* назвали это «важнейшим исследованием», *CNN* провозгласило его «основополагающим», и даже журнал *Economist* утратил свою обычную сдержанность, написав, что произошел «генетический прорыв, прояснивший загадочное заболевание».

Вполне понятно, почему возник такой ажиотаж. На протяжении длительного времени исследования шизофрении не приносили ничего, кроме разочарования. Это одно из сложнейших и загадочных психических заболеваний, и его биологические причины долго оставались неясными. Зато размер затрат всегда был заметен. По оценкам экспертов, только в США общая стоимость ухода за больными составляет \$60 млрд в год, если считать вместе расходы на медицинское обслуживание и затраты, связанные с потерей трудоспособности и преждевременной смертью. Любое открытие, объясняющее причины болезни, было бы крупным медицинским достижением.

Когда чуть более десяти лет назад начались масштабные генетические исследования, вспыхнула надежда, что вот-вот появятся новые открытия, касающиеся механизмов заболевания и способов

его лечения. Сейчас шизофрению лечат нейролептиками, убирающими только самые яркие симптомы, такие как бред и галлюцинации. Часто такие лекарства дают серьезные побочные эффекты и практически не влияют на хронические симптомы — социальную самоизоляцию и когнитивный дефицит.

Пока генетические исследования не оправдали возлагаемые на них надежды. В ходе крупнейших генетических исследований шизофрении, депрессии, обсессивно-компульсивного и биполярного расстройств возникло сильное убеждение, что, по-видимому, нет такого гена, благодаря которому можно было бы найти новые способы лечения. И прошлогодняя работа с громкими заголовками не стала исключением. Тем не менее это исследование позволяет увидеть изнутри, как сложно разобратся в процессах, нарушенных при шизофрении.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- На медицинское обслуживание пациентов, страдающих шизофренией, США ежегодно тратит \$60 млрд. Была надежда, что с помощью обширных генетических исследований удастся выявить причины этого психического заболевания. Такие исследования начались около десяти лет назад.
- Если бы нашелся испорченный ген, можно было бы создать новые методы лечения. Однако полученные результаты не оправдали ожиданий. В ходе исследований выяснилось, что не существует какого-то одного гена шизофрении, причины болезни очень сложны и в ее формировании участвуют многие гены.
- Для дальнейшего исследования нужно учитывать совместное влияние многих факторов, воздействующих на организм в раннем возрасте. Например, детские травмы и особенности внутриутробного развития в сочетании с генетической предрасположенностью могут влиять на риск развития заболевания.

Один процент

У специалистов, изучавших психические расстройства, были веские причины считать, что генетические данные помогут преодолеть период застоя в этой области. В предыдущие десятилетия исследования, проведенные с помощью семейного и близнецового анализа, показали, что риск развития шизофрении сильно зависит от наследственности и болезнь возникает с определенной вероятностью в любых условиях. Она встречается примерно у 1% людей во всем мире, несмотря на огромные экологические и социально-экономические различия между обществами. Генетики знали, что поиск будет непростым. Крайне редко бывает, чтобы риск шизофрении серьезно повышался под влиянием какого-то одного гена, поэтому его находка объяснила бы лишь небольшую долю случаев шизофрении в популяции. Чаще встречаются варианты генов, которые оказывают значительно более слабое влияние на появление заболевания, поэтому их намного труднее обнаружить. Чтобы их найти, понадобится большой размер выборки — десятки тысяч больных и столько же человек в контрольной группе. Понимая сложность задачи, в 2007 г. ученые организовали Консорциум психиатрической геномики (*Psychiatric Genomics Consortium, PGC*) для изучения причин шизофрении и других психических расстройств. На сегодня в проекте сотрудничает более 800 человек из 38 стран, а объем выборки составляет более 900 тыс. человек.

Глава рабочей группы по шизофрении в PGC Майкл О'Донован (Michael O'Donovan), занимающийся психиатрической генетикой в Кардиффском университете, говорит, что такой глобальный масштаб исследования был необходим, чтобы набрать «выборку огромного объема», необходимую для проведения работы, которая называется полногеномным поиском ассоциаций (*genome-wide association study, GWAS*). Большой прорыв произошел в июле 2014 г., когда группа сообщила, что проведено полногеномное исследование 37 тыс. людей с шизофренией и 113 тыс. человек из контрольной группы. В нем было найдено 108 генов, связанных с шизофренией, и среди них есть гены, кодирующие медиаторные системы мозга, на которые воздействуют применяемые сейчас нейрорептики. Это означает, что, возможно, исследователи находятся на верном пути.

Больше всего с шизофренией оказались связаны гены, кодирующие белки главного комплекса гистосовместимости (*major histocompatibility complex, MHC*), которые непосредственно участвуют в распознавании чужеродных молекул и предупреждают иммунную систему. Благодаря данному открытию Стивен Маккэрролл (Steven McCarroll), генетик из Института Броуда при Гарвардском университете и Массачусетском технологическом институте, предположил, что гены MHC могут оказываться хорошей мишенью для дальнейших исследований.

Когда группа под руководством Маккэрролла копнула глубже, они обнаружили вариант гена *C4*, относящегося к числу MHC-генов, который в исследованных популяциях повышал риск развития шизофрении с 1% до 1,27%.

В публикации в журнале *Nature* исследователи пишут, что, хотя такое увеличение риска относительно невелико, это может подсказать механизмы развития шизофрении. Информация о *C4* важна и по другим причинам. У людей могут различаться не только последовательность нуклеотидов в *C4*, но и длина самого гена, а также число его копий.

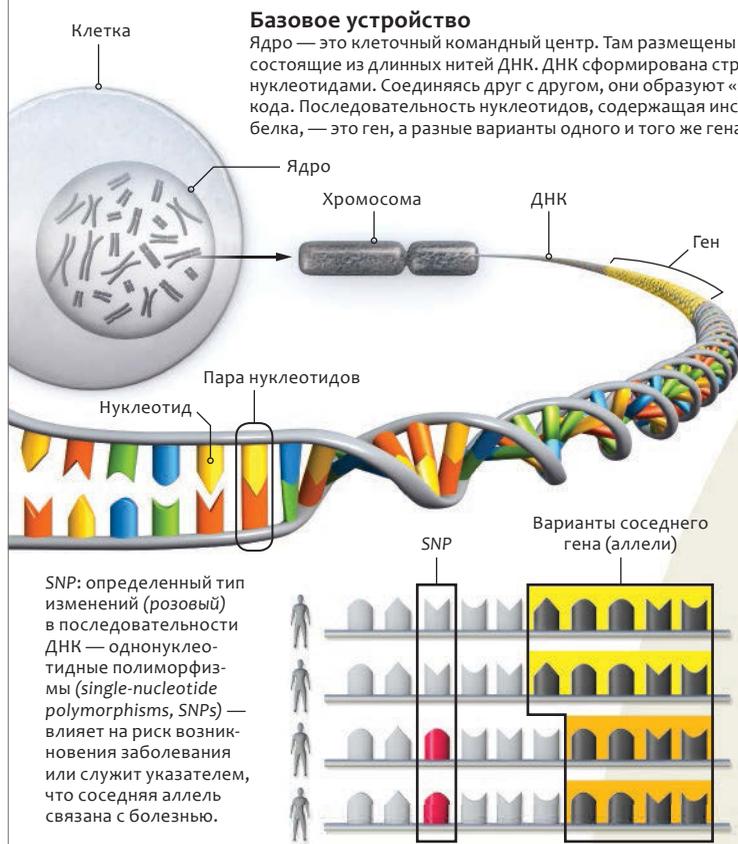
На основе предыдущих исследований ученые предположили, что встречающееся довольно редко изменение числа копий гена играет важную роль в развитии шизофрении. Сейчас продолжаются споры о том, что имеет ключевое значение для развития заболевания: редко встречающиеся изменения генов, значительно усиливающие риск заболевания, или более распространенные, но лишь немного повышающие риск. В новых исследованиях получены веские доказательства, что шизофрения связана с появлением дополнительных копий гена. Когда ученые сравнили мозги живых и умерших больных шизофренией с мозгами людей из контрольной группы, они обнаружили, что в мозге больных вырабатывалось заметно больше белка *C4*, что связано с наличием лишних копий этого гена.

Для того чтобы более подробно изучить работу *C4* на молекулярном уровне, исследователи обратили внимание на мозг мыши. Данную часть исследования возглавила Бет Стивенс (Beth



Заброшенные исследователями сети вернулись пустыми

Когда в 2000 г. в проекте «Геном человека» был получен черновой вариант генома, научное сообщество думало, что начнется эра персонализированной медицины, что будет найдено новое лечение для многих заболеваний, в том числе психиатрических, таких как шизофрения. Были проведены крупномасштабные исследования и выявлены генетические изменения, повышающие риск развития шизофрении, однако это не помогло в создании новых лекарств.



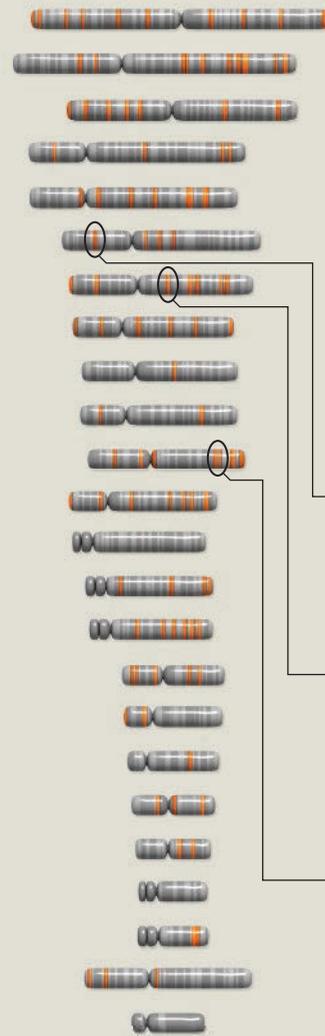
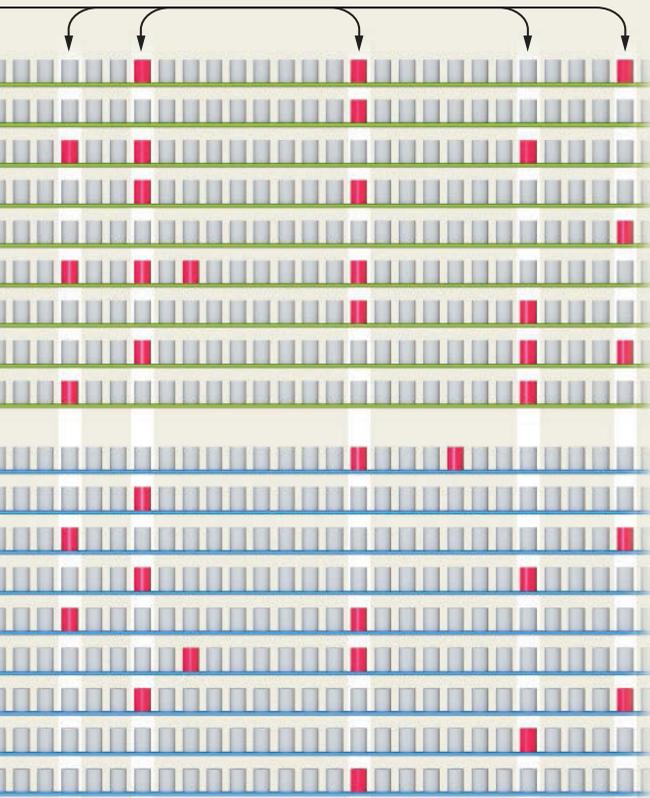
Stevens) из Института Броуда. Она выяснила, что в процессе развития мозга этот белок участвует в прунинге — удалении нервных связей (синапсов), которые становятся ненужными. Синаптический прунинг — нормальный процесс при развитии мозга. Слишком активным прунингом, то есть чрезмерным удалением синапсов, можно было бы объяснить некоторые особенности шизофрении. Это объяснило бы, почему у больных, как правило, более тонкая кора больших полушарий и меньше синапсов. Кроме того, шизофрения наряду с некоторыми другими психическими расстройствами обычно впервые диагностируется у людей в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте, когда мозг завершает свое развитие.

Некоторые ученые сочли, что это открытие подтверждает эффективность GWAS как нового способа поиска генов, связанных с заболеванием. Патрик Салливан (Patrick Sullivan), специалист

по психиатрической генетике из Медицинской школы Университета Северной Каролины в Чапел-Хилле, говорит, что GWAS обеспечил «несомненный и небывалый рост знаний» о психических заболеваниях. По поводу исследования гена *C4* директор Института геномной медицины Колумбийского университета Дэвид Гольдштейн (David Goldstein), долгое время скептически относившийся к возможностям GWAS, сказал, что данное открытие показывает возможный биологический механизм развития шизофрении и что «это первый раз, когда мы получили от GWAS то, что хотели». Однако другие ученые, и в том числе некоторые ведущие генетики, высказываются менее уверенно. «GWAS никак не повлияет на выяснение механизмов шизофрении», — считает Мэри-Клэр Кинг (Mary-Claire King) из Вашингтонского университета, которая в 1990 г. определила, что ген *BRCA1* связан с высоким риском развития рака молочной железы.

GWAS позволяет найти различия между геномами больных и здоровых людей. С помощью сложного статистического анализа можно выявить даже небольшие генетические вариации, которые повышают риск развития заболевания.

SNP, чаще встречающиеся у больных людей



GWAS-анализ для шизофрении

В 2014 г. было опубликовано крупномасштабное исследование с GWAS, в котором были проанализированы геномы 37 тыс. человек с шизофренией и 113 тыс. из контрольной группы. Было выявлено 108 SNP и других генетических особенностей, каким-либо образом связанных с шизофренией. Не было найдено единой, общей для всех причины. Некоторые связанные с заболеванием фрагменты генома участвуют в создании белков, задействованных в медиаторных системах мозга, другие вовлечены в работу иммунной системы. Вот примеры трех генов, на которые обратили внимание в этом исследовании и в работе 2016 г.

C4: участвует в уничтожении синапсов, которые стали ненужными. Если процесс происходит слишком активно, белок может вызывать обрезку огромного числа связей, вероятно, способствуя нарушениям, характерным для шизофрении.

GRM3: участвует в передаче нервных сигналов с помощью нейромедиатора глутамата. Для этого гена найдено несколько SNP, ассоциированных с шизофренией. Кроме того, он задействован и в развитии других психиатрических заболеваний.

DRD2: взаимодействует с нейромедиатором дофамином, которой задействован в развитии шизофрении. Поскольку DRD2 — дофаминовый рецептор, он выступает главной мишенью для антипсихотических препаратов.

Говоря научным языком, большинство случаев шизофрении считают полигенными, то есть такими, когда в развитии заболевания участвуют сотни или даже тысячи генов. «По результатам GWAS-исследований получается, что шизофрения крайне полигенна и, возможно, мы вообще ничего не найдем, кроме общего неопределенного генетического фона», — говорит Эрик Туркхеймер (Eric Turkheimer), специалист по поведенческой генетике из Виргинского университета.

С полной уверенностью можно утверждать, что одним из важнейших результатов GWAS (и исследования гена C4 в том числе) было избавление исследователей от упрощенных представлений о психиатрической генетике. Новые открытия окончательно развеяли надежду, что шизофрения может вызываться одной или хотя бы несколькими генетическими мутациями. Скептическое отношение вызвано тем, что каждый из 108 связанных с шизофренией участков генома лишь немного

повышает риск заболевания. Ситуация, когда небольшое количество генов значительно увеличивает вероятность развития болезни, например при вариации числа копий генов или других редких мутациях, встречается довольно редко. Поэтому маловероятно, что свежие открытия в ближайшее время приведут к созданию новых способов лечения. И это не поможет нейробиологам и психиатрам, надеющимся с помощью генетики разобраться в причинах заболевания. «Все было бы намного лучше, если бы это был один-единственный ген, — говорит Кеннет Кендлер (Kenneth Kendler), психиатр, занимающийся исследованиями в Медицинской школе Университета Содружества Виргинии. — Тогда бы все наши исследования могли идти в этом направлении».

В случае с C4 после признания существующих ограничений возник вопрос: насколько вообще генетические исследования полезны для понимания механизмов шизофрении и создания новых

SOURCE: "BIOLOGICAL INSIGHTS FROM 108 SCHIZOPHRENIA-ASSOCIATED GENETIC LOCI," BY SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM, IN NATURE, VOL. 517, JULY 24, 2014. (08 SNP details), Graphics by Emily Cooper

методов лечения? Несмотря на то что среди 29 тыс. больных шизофренией около 27% имеют тот вариант *C4*, который связан с повышенным риском, по данным Маккэрролла, примерно 22% из 36 тыс. здоровых людей из контрольной группы тоже имеют эту аллель. «Даже если история с *C4* соответствует действительности, он дает лишь небольшой вклад в развитие шизофрении, — говорит Кеннет Вайс (Kenneth Weiss), эволюционный генетик из Университета штата Пенсильвания. — Не факт, что это принесет какую-то пользу». И Маккэрролл, и другие ученые признают, что данное исследование не доказывает прямую связь между синаптическим прунингом и шизофренией. По-видимому, его основное значение в том, чтобы помочь выявить, какие биологические механизмы могут быть вовлечены в развитие заболевания.

При работе с GWAS есть и другие проблемы. Чтобы получить большой объем выборки, генетики обычно набирают опытную и контрольную группы, руководствуясь тем, есть ли у человека официальный диагноз «шизофрения» или нет. Однако это очень расплывчатый критерий. В США правила диагностики определены Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам, опубликованным Американской психиатрической ассоциацией, тогда как многие психиатры в других странах пользуются Международной классификацией болезней Всемирной организации здравоохранения. Пациенты, получившие один и тот же диагноз «шизофрения», могут иметь разные симптомы начиная от бреда и галлюцинаций и заканчивая когнитивными нарушениями.

Ханнелоре Эренрайх (Hannelore Ehrenreich), нейробиолог из Института экспериментальной медицины Общества Макса Планка в Геттингене, говорит, что шизофрения — это «общий диагноз», а не отдельное заболевание: «Мы сосредоточены на крайних проявлениях, но на самом деле эти люди отличаются лишь количественно и не составляют отдельную

Наследственность: ее нет или она прячется?

Все не так очевидно, как казалось

Исследователи уже более 50 лет ищут гены, связанные с шизофренией. Откуда взялась надежда, что такие гены найдутся? Причина объясняется во введении почти к любой научной статье про генетику шизофрении: у этого заболевания высокая наследуемость. Обычно этот термин используют, чтобы показать относительный вклад генов в развитие заболевания. Наследуемость, как правило, выражается в процентах от 0 до 100.

Ученые оценивали наследуемость шизофрении, используя различные подходы, в том числе близнецовый метод. Большинство оценок колеблется в районе 80%. Однако многие исследователи утверждают, что оценки наследуемости шизофрении могут оказаться обманчивыми. Они сомневаются в корректности исходных допущений, например в так называемом равенстве сред, когда считается, что и на монозиготных, и на дизиготных близнецов воздействуют одни и те же условия среды.

«Эти базовые предположения ошибочны», — говорит Роар Фоссе, нейробиолог из норвежского Больничного треста Вестре Викиен, который недавно проводил критическую оценку допущения о равенстве сред. Но исследователи, работающие с близнецовым методом, энергично защищают свой подход. «Я сомневаюсь, что нынешние оценки наследуемости существенно завышены», — отмечает Кеннет Кендлер, психиатр из Медицинской школы Университета Содружества Виргинии.

Некоторые исследователи еще глубже критикуют понятие наследуемости. Они утверждают, что при механических вычислениях величины не учитывается взаимосвязь генов и среды. Правильнее считать, что наследуемость просто показывает для определенной популяции, насколько разные варианты признака, будь то высота, коэффициент интеллекта или диагноз «шизофрения», отображают генетическое разнообразие этой группы.

Генетик из Виргинского университета Эрик Туркхеймер объясняет, как обманчиво может быть понятие наследственности, на примере двух рук у человека. В существующей популяции почти у всех по две руки, и обычно по этому признаку нет различий ни у однойцовых близнецов, у которых ДНК идентична почти на 100%, ни у разнояцовых, у которых 50% генов общие. Поэтому наследуемость количества рук, вычисленная по стандартной формуле, будет равна 0. Однако мы знаем, что наличие двух рук — почти полностью генетически детерминированный признак.

Ученые говорят, что надо разобраться в том, что на самом деле означает наследуемость шизофрении, поскольку даже в самых мощных генетических исследованиях выявлена лишь треть от предполагаемого генетического вклада. Найдется ли эта утерянная наследуемость с помощью более сложных исследований или окажется, что гены не играют такой большой роли, как предполагалось ранее? Пока непонятно.

категорию». Уильям Карпентер (William Carpenter), психиатр из Медицинской школы Мэрилендского университета в Балтиморе и главный редактор журнала *Schizophrenia Bulletin*, не заходит в своих высказываниях так далеко, но признает, что шизофрения представляет собой группу заболеваний или симптомов, а не отдельную болезнь. «Поэтому она плоха как мишень для генетических исследований», — поясняет он.

Гольдштейн считает, что *C4* — «это лучшее, что мы получили», пытаясь понять, как ген может повышать риск развития шизофрении, и призывает исследователей «значительно скромнее»

высказываться о результатах GWAS: «Люди, работающие в области генетики шизофрении, придают слишком большое значение полученным результатам».

Поиск генов шизофрении наиболее скептически воспринимают психиатры, защитники интересов больных и сами бывшие больные. GWAS используется для выявления новых лекарств, помогающих ослабить симптомы заболевания. Однако пациенты с сомнением относятся к такой цели. «Идея, что нужно ослабить симптомы, не вполне соответствует желанию пациентов», — говорит Джим ван Ос (Jim van Os), психиатр из Медицинского центра Маастрихтского университета. По его словам, больные хотят иметь возможность полноценно жить и участвовать в жизни общества, а это совсем не обязательно связано с усилением действия лекарств.

Ван Ос и все большее число защитников интересов пациентов утверждают, что термин «шизофрения» сам по себе создает проблемы, поскольку стигматизирует и обезличивает больных, не давая адекватного описания того, что с ними происходит. Джим Гики (Jim Geekie), клинический психолог, работающий в Национальной службе здравоохранения в стационарном отделении неподалеку от Лондона, говорит, что «диагноз почти ничего не может сообщить мне о человеке».

И действительно, некоторые азиатские страны, в том числе Япония, Южная Корея, Гонконг и Сингапур, вообще отказались от такой классификации. В Японии для обозначения шизофрении использовали термин «болезнь раздвоения личности», теперь его заменили на «расстройство интеграции», а в Корее тот же термин заменили на «расстройство гармоничности».

Многие исследователи и защитники интересов больных считают, что неподходящие названия заболевания и поиск генов связаны с устаревшими представлениями о шизофрении как о болезни мозга. «Если существуют варианты генов, повышающие вероятность, что у некоторых людей возникнет такое состояние, то нам надо убедиться, что это не условия среды запустили его», — говорит Жаки Диллон (Jacqui Dillon), председатель британского отделения «Движения слышащих голоса» (*Hearing Voices Network*). В молодости Диллон сказали, что у нее шизофрения, и она до сих пор слышит голоса. Диллон добавляет, что если мы разберемся в генетике шизофрении, то это «не отменит того, что нам надо сделать, чтобы не дать людям сойти с ума».

Большая ошибка

Некоторые исследователи настаивают на том, что искать гены бессмысленно, потому что, как правило, игнорируются экологический контекст, а также

личные и семейные обстоятельства, повышающие риск шизофрении. «В целом это предприятие — большая ошибка», — говорит психолог из Ливерпульского университета Ричард Бенталл (Richard Bentall). Такое мнение особенно распространено среди врачей, таких как Бенталл, которые непосредственно лечат больных шизофренией. Они рекомендуют увеличивать финансирование практических, небиологических подходов вроде семейной или когнитивно-поведенческой терапии (КПТ).

Представление о том, что шизофрения имеет высокую степень наследуемости, появилось преимущественно благодаря семейным и близнецовым исследованиям. Однако иногда возникают сомнения в правильности такой идеи. Обычно термин «наследуемость» используется, в том числе и многими учеными, чтобы сказать, что генетические факторы играют значительную роль. Однако понятие наследуемости достаточно сложное, и нельзя напрямую измерить, насколько на самом деле «генетически предопределена» такая черта, как наличие официально диагностированной шизофрении.

Конечно, остается большой вопрос, поможет ли поиск генов созданию новых способов лечения шизофрении. Большинство ученых сходятся во мнении, что пройдет еще много лет, прежде чем это исследование приведет к созданию новых лекарств или других способов лечения

Некоторые ученые настаивают, что на самом деле социальные факторы и условия среды сильнее повышают риск шизофрении, чем большинство генов, известных на сегодня. В эпидемиологических исследованиях показано, что к числу факторов риска относятся жизнь в городской среде, иммиграция, бедность, эмоциональное и сексуальное насилие.

Не вполне понятно, почему подобные факторы повышают риск шизофрении. Есть предположение, что из-за эмоционального стресса. Например, недавно израильские ученые обнаружили, что среди людей, переживших холокост, выше риск развития шизофрении. Другие исследователи нашли повышенный риск у людей, переживших кровопролитный конфликт в Северной Ирландии.

Становится все более очевидно, что прогресс в исследованиях можно обеспечить, только если учитывать целый спектр факторов риска. Благодаря генетике некоторые люди более уязвимы перед психическими расстройствами, а влияние семьи или социального окружения может подтолкнуть развитие болезни, и тогда происходит первый психотический эпизод. Главная задача — выяснить, как генетические факторы и условия среды взаимодействуют, вызывая шизофрению.

Даже убежденные сторонники генетических причин признают, что влияние окружающей среды должно играть определенную роль. «Гены — не то же самое, что судьба», — соглашат-

термином обозначают широкий спектр явлений, в том числе сексуальное, физическое и эмоциональное насилие, отсутствие заботы, травлю в школе, потерю одного или обоих родителей.

Среди таких исследований одно из наиболее цитируемых — метаанализ, который ван Ос с коллегами опубликовали в 2012 г. в журнале *Schizophrenia Bulletin*. Они объединили результаты нескольких исследований, чтобы увеличить статистическую мощность, и обнаружили, что если у человека наблюдаются психотические симптомы, то вероятность, что в его жизни была какая-то трагедия, будет в три раза выше. То есть данный фактор повышает риск гораздо сильнее, чем

любой из генов, выявленных с помощью GWAS. «Чтобы предотвратить развитие шизофрении, нам необходимо уделять гораздо больше внимания изменениям окружающей среды, — говорит Роар Фоссе (Roar Fosse), нейробиолог из норвежского Больничного треста Вестре Викиен. — Надо дать детям счастливое детство и снизить вероятность сильного стресса».

В статье, опубликованной в 2014 г. в журнале *Lancet*, Эренрайх с коллегами продемонстрировали, как объединение генетических данных и информации о среде помогает совершить новые открытия. Исследователи описали 750 мужчин, больных шизофренией, в Германии, для которых были получены результаты

Ученые надеются, что однажды с помощью МРТ или других диагностических тестов можно будет в раннем возрасте определить у подростка повышенный риск развития шизофрении. В таком случае с помощью новых лекарств или психологического консультирования можно будет задержать или предотвратить первый психотический приступ

ся Маккэрролл. Он напоминает, что если у одного из однояйцевых близнецов диагностировали шизофрению, только в половине случаев другой тоже будет болен — и это четко показывает важность негенетических факторов.

Влияние среды

Безуспешность охоты за генами шизофрении вынудила исследователей пересмотреть направление поиска. По-прежнему считается, что генетика важна для понимания биологических причин заболевания и поиска новых лекарств. Но большинство ученых и врачей сегодня согласны, что нужен более широкий подход, генетические исследования надо дополнить информацией из области социологии, психотерапии и даже данными о состоянии здоровья во время внутриутробного периода.

За последние несколько лет психологи, психиатры, врачи и социальные работники стали лучше понимать, как условия среды и социальные факторы влияют на развитие заболевания. Во многих исследованиях теперь внимание сосредоточено на «неблагополучной обстановке в детстве» — этим

GWAS и подробные данные о неблагоприятных социальных и средовых факторах. Ученые обратили внимание на возраст появления шизофрении, поскольку это показывает, насколько тяжелым будет состояние пациентов: чем раньше проявилось заболевание, тем тяжелее оно будет протекать. Они обнаружили, что условия среды, такие как ранние повреждения мозга, детские травмы, проживание в городской среде, происхождение из семьи иммигрантов и особенно употребление марихуаны, достоверно связаны с более ранним проявлением заболевания. В среднем у пациентов, имевших четыре или более фактора риска, болезнь появлялась на десять лет раньше по сравнению с теми, у кого таких факторов не было. С другой стороны, так называемый полигенный показатель риска, подсчитанный на основе данных GWAS, не влиял на сроки первого проявления заболевания.

Эренрайх не считает, что гены не оказывают никакого влияния. Она говорит, что более вероятно, что «генетические факторы так сильно различаются у разных людей, что у каждого имеется своя причина заболевания». Тем временем другие

исследователи выясняют, как стресс, полученный дома, в школе или из-за воздействия определенных веществ, может изменять активность генов, — данное явление называется «эпигенетика».

Эренрейх с коллегами призывает исследователей, использующих GWAS, по возможности учитывать в своих работах информацию об условиях среды, чтобы можно было получить статистическую модель взаимодействия генов и среды при формировании заболевания. «Это безобразие, что ученые пренебрегают информацией об условиях среды при проведении некоторых наиболее дорогостоящих и технологически продвинутое генетических исследований», — говорит Рудольф Уэр (Rudolf Uher), исследователь в области психиатрии из Университета Дальхаузи в Новой Шотландии.

К сожалению, объединение эпидемиологии и генетики может оказаться сложной задачей. О'Донован из Кардиффского университета поясняет, что «стоимость сбора информации об условиях среды очень высока, и есть серьезные разногласия насчет того, как выявлять подобные факторы». И все же как раз для этого в 2010 г. Европейский союз запустил пятилетнюю пилотную программу, которую среди прочих возглавили О'Донован и ван Ос. Сейчас ученые уже приступили к анализу полученных данных.

Конечно, остается большой вопрос, поможет ли поиск генов, даже с учетом влияния окружающей среды, созданию новых способов лечения. Большинство ученых сходятся во мнении, что пройдет еще много лет, прежде чем исследование приведет к созданию новых лекарств или других способов лечения. Генетики «нашли первые биологические зацепки, объясняющие появление шизофрении», — говорит Петер Висшер (Peter Visscher), генетик из Квинслендского университета. — Пока слишком рано говорить, приведут ли эти открытия к созданию новых методов лечения, но почему бы и нет». Исследователь в области психиатрии Джон Макграт (John McGrath), тоже из Квинслендского университета, соглашается: «Наука сложна, и мозг сложен для понимания. Но не надо опускать руки».

Тем временем параллельно с генетическими работами исследователи шизофрении разрабатывают и многие другие направления. Они начали искать биомаркеры, например сигнальные молекулы в крови, или изменения в мозге, заметные при нейровизуализации, которые могли бы помочь выявить людей с высоким риском возникновения заболевания. В некоторых работах показано, что если мать во время беременности перенесла инфекционное заболевание, то у детей будет повышенный риск развития шизофрении, вероятно, из-за того, что иммунные реакции повреждают мозг плода. Поэтому другие ученые проверяют, помогут ли противовоспалительные средства ослабить симптомы.

В некоторых недавних клинических испытаниях показано, что психосоциальная терапия, особенно когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), позволяет одновременно ослабить и симптомы, и переживания больных шизофренией. Хотя это исследование неоднозначно и результаты пока весьма скромные, сторонники таких подходов набирают популярность и в Европе, и в США. В Великобритании, например, КПТ сейчас рекомендована государственными органами здравоохранения при всех первых психотических эпизодах. «В финансировании генетических, фармакологических и психосоциальных исследований существует перекос, его надо выявить и исправить», — говорит Брайан Келер (Brian Koehler), нейробиолог из Нью-Йоркского университета, который занимается лечением шизофрении частным образом.

Шизофрения сложна, поэтому новый подходящий для всех способ лечения пока остается чем-то гипотетическим. Ученые надеются, что однажды с помощью МРТ или других диагностических тестов можно будет в раннем возрасте определить у подростка повышенный риск развития шизофрении. В таком случае с помощью новых лекарств или психологического консультирования можно будет задержать или предотвратить первый психотический приступ. Для достижения этой цели биологам и специалистам в области социальных наук надо и дальше объединять свои знания, чтобы совместными усилиями создать целостную картину одного из сложнейших психиатрических заболеваний. ■

Перевод: М.С. Багоцкая

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Джэвитт Д., Коил Д. В глубь расщепленного сознания // ВМН, № 4, 2004.
- The Environment and Schizophrenia. Jim van Os et al. in Nature, Vol. 468, pages 203–212; November 11, 2010.
- Rethinking Schizophrenia. Thomas R. Insel in Nature, Vol. 468, pages 187–193; November 11, 2010.
- Talking Back to Madness. Michael Balter in Science, Vol. 343, pages 1190–1193; March 14, 2014.
- Schizophrenia. René S. Kahn et al. in Nature Reviews Disease Primers, Vol. 1, Article No. 15067; 2015.
- Schizophrenia Risk from Complex Variation of Complement Component 4. Aswin Sekar et al. in Nature, Vol. 530, pages 177–183; February 11, 2016.