

# Генетические механизмы нарушения психики: хромосомные и геномные болезни

**И. Ю. Юров,**

*кандидат биологических наук, профессор Российской академии естествознания, ведущий научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» Московского городского психолого-педагогического университета, ведущий научный сотрудник УРАМН «Научный центр психического здоровья РАМН» (ivan\_iourov@yahoo.com)*

**С. Г. Ворсанова,**

*доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник НОЦ «Нейробиологическая диагностика наследственных психических заболеваний детей и подростков» Московского городского психолого-педагогического университета, руководитель лаборатории ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Росмедтехнологий (svorsanova@mail.ru)*

**Ю. Б. Юров,**

*доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории УРАМН «Научный центр психического здоровья РАМН» (y\_yurov@yahoo.com)*

---

В статье приводится краткое описание исследований генетических механизмов нарушения психики, а также разработок в области диагностики геномных и хромосомных болезней. Авторы отмечают, что генетические аномалии вносят значительный вклад в патогенез различных нарушений психики, включая такие заболевания, как умственная отсталость, аутизм, шизофрения и болезнь Альцгеймера. В частности, до 50 % случаев данных заболеваний связаны с различными изменениями последовательностей ДНК, которые проявляются в виде генных, хромосомных и геномных мутаций. Делается вывод, что оказание медицинской и психологической помощи на современном уровне индивидуумам с нарушениями психики является неполноценным без использования новейших методов исследования генома и хромосом для диагностики и выяснения механизмов патогенеза нервно-психических заболеваний.

---

**Ключевые слова:** аутизм, болезнь Альцгеймера, геном, ДНК, умственная отсталость, хромосомные аномалии, шизофрения.

---

### ***Введение***

На современном этапе развития биомедицины достоверно известно, что генетические факторы в значительной степени влияют на развитие центральной нервной системы (ЦНС), функционирование головного мозга, поведение и интеллектуальные способности [1; 3; 9]. Более того, анализ изменений последовательности ДНК (вариации генома) и реализации генетического кода при нервно-психических заболеваниях позволили создать теоретическую и практическую базу для такого направления в современной биологической и медицинской науке, как *психиатрическая генетика*. Результаты исследований в данной области показали, что вклад генетического компонента практически при всех психических заболеваниях превышает 50 %, а для отдельных форм умственной отсталости, аутизма и шизофрении известны специфические генные и хромосомные мутации [3; 9]. Наибольший интерес в контексте определения механизмов нарушения психики представляет изучение генетических феноменов непосредственно в клетках головного мозга, поскольку в данном случае становится возможным идентифицировать каскад биологических процессов, связанных как с нормальным, так и аномальным его функционированием [7]. В данной статье представлено краткое описание результатов, полученных в ходе исследований генетических механизмов нарушения психики при геномных и хромосомных болезнях, а также их значение для диагностики и медико-генетического консультирования нервно-психических заболеваний.

### ***Генетические механизмы нарушения психики***

В основе изучения генетических феноменов, связанных с изменениями функционирования основных систем организма (включая ЦНС), лежит анализ последовательности геномной ДНК, а также изменений структуры и числа хромосом в клетке [1; 3; 10]. Помимо этого, при подавляющем большинстве наследственных заболеваний, причиной которых являются вариации генома в виде генных и хромосомных мутаций, наблюдаются различные нарушения психики [1; 3]. Это позволяет рассматривать изучение процессов, наблюдаемых при генетических болезнях, как один из необходимых элементов определения механизмов нарушений психики [1; 3; 7; 9; 10].

Наиболее частой генетической причиной умственной отсталости, которая наблюдается у 1-3 % индивидуумов, являются хромосомные аномалии. В среднем около 30 % случаев демонстрируют наличие численных или структурных аномалий хромосом, а

при условии наличия одного или нескольких дополнительных пороков развития их частота может достигать 50 % и более [1; 9]. В совокупности, более чем у 1 % всех новорожденных детей наблюдаются хромосомные аномалии [1; 7]. Рассматривая отдельные нозологические формы, следует отметить синдром Дауна (дополнительная хромосома 21 или трисомия хромосомы 21), который является наиболее распространенным генетическим заболеванием: частота 1 на 600 новорожденных детей. При других хромосомных синдромах, связанных с численными аномалиями хромосом (синдромы Эдвардса, Патау, Кдайнфельера, Тернера и др.), также наблюдаются нарушения психики различной степени тяжести [1; 3; 7; 9]. Изменения последовательностей ДНК, происходящие за счет структурных аномалий хромосом и генных мутаций, также вносят значительный вклад в генетическую эпидемиологию умственной отсталости. Как правило, подобные вариации генома вовлекают гены, которые кодируют белковые молекулы, участвующие в критических биологических процессах в ходе внутриутробного развития ЦНС и в функциональной активности внутриклеточных компонентов нейронов. Многие последовательности ДНК, мутации в которых вызывают умственную отсталость, имеют повышенную транскрипционную активность в клетках тканей эмбрионального и постнатального головного мозга, а также участвуют в регуляции экспрессии других генов, нарушение которой приводит к каскаду патологических процессов, затрагивающих функционирование ЦНС [1; 3; 7; 9; 10]. Таким образом, вариации генома в виде генных и хромосомных мутаций следует рассматривать в качестве одного из основных молекулярных механизмов нарушений психики.

До 40 % случаев аутизма связано с генетическими нарушениями [9]. Примечательно, что многие вариации генома, выявляемые при умственной отсталости, также обнаруживаются и у детей с аутистическими расстройствами. Однако исследования аутизма свидетельствуют о том, что изменения последовательностей ДНК при этом заболевании имеют определенную специфику. Так, численные хромосомные аномалии проявляются преимущественно в мозаичной форме (хромосомные аномалии наблюдаются только в определенной части клеток) и наблюдаются у 16 % исследованных детей. Следует отметить, что 62,5 % из аномалий могут быть только у мальчиков, позволяя, таким образом, в определенной степени объяснить предрасположенность лиц мужского пола к аутизму [14]. Структурные хромосомные аномалии, как правило, наблюдаются в 5-10 % случаев, а вариации гетерохроматиновых участков генома, не содержащих уникальных генов, выявляются у 48 % детей с аутизмом [12]. В родословных семей детей с аутизмом нарушения психики наследуются со специфическими вариациями генома, проявляющимися в виде численных и структурных аномалий хромосом [2]. Генные мутации при аутизме выявляются только в отдельных случаях. Среди последовательностей ДНК, участвующих в

геномных вариациях, специфических для аутизма, в основном выявляют тех, которые кодируют белки-регуляторы деления и гибели клеток эмбрионального мозга (это объясняет высокую частоту мозаичных хромосомных аномалий), синаптической передачи, транскрипционной активности генома [1; 2; 7; 9; 12; 14]. Тем не менее, несмотря на большие достижения в области генетики аутизма, поиск патогенетических механизмов этого заболевания остается актуальным.

От 1 до 10 % случаев шизофрении связаны с хромосомными аномалиями, среди которых преобладают численные [3; 7; 9; 10]. При этом заболевании также наблюдаются изменения последовательностей ДНК генов, которые приводят к уменьшению или увеличению их активности, но не к глобальному нарушению функционирования, как в случае классических генных мутаций [3; 10]. Считается, что подобные вариации генома являются фактором предрасположенности к этой болезни. Следует отметить, что изменения числа хромосом выявляются в клетках головного мозга больных шизофренией и являются одним из патогенетических механизмов нарушения функционирования головного мозга [13]. Исследования в области генетики шизофрении продолжаются в течение 50 лет и в настоящее время обнаружено несколько патогенетических механизмов этого заболевания, среди которых – нарушения активности белков (генов), участвующих в метаболических процессах клеток головного мозга (эпигенетические феномены), а также специфические вариации генома в виде хромосомных аномалий в клетках ЦНС [3; 7; 9; 10; 13].

Важно отметить, что при таких клинически и генетически гетерогенных заболеваниях, как умственная отсталость, аутистические расстройства, шизофрения, болезнь Альцгеймера помимо обнаружения специфических мутаций поиск механизмов нарушения психики направлен на идентификацию каскада внутриклеточных, межклеточных и метаболических процессов [1; 2; 4–6; 7; 9; 12; 13]. Подобные исследования были с успехом проведены для болезни Альцгеймера и мозжечковой атаксии (атаксии-телеангиэктазии). Было показано, что нарушение стабильности генома в клетках областей мозга, подверженных нейродегенерации, приводит к численным хромосомным аномалиям и структурным перестройкам. Помимо этого было обнаружено, что при этих заболеваниях в эмбриональном взрослом мозге происходит нарушение регуляции клеточного цикла и апоптоза, которое вызывает каскад делений клеток с хромосомными мутациями, селективно поражающих дегенерирующие области мозга [5; 6]. Предполагается, что данный подход к определению генетических механизмов патогенеза болезней мозга может быть использован и для других нервно-психических заболеваний [1; 4–6; 9].

#### ***Диагностика хромосомных и геномных болезней***

Диагностика генетических нарушений проводится с помощью следующих методов:

- ◆ цитогенетических (микроскопическое исследование хромосом);

- ◆ молекулярно-цитогенетических (анализ хромосом с помощью методов молекулярной биологии);
- ◆ молекулярно-генетических (анализ последовательностей ДНК на молекулярном уровне) [1; 3; 7; 9; 10].

Клинико-генетический анализ позволяет различать моногенные заболевания (генные мутации) и заболевания, для диагностики которых необходим анализ всего генома цитогенетическими или молекулярно-цитогенетическими методами [1; 7; 9]. В частности, при умственной отсталости и аутизме эффективность подобного подхода к диагностике может достигать 50 % и 40 %, соответственно [1; 2; 9; 12]. Более того, исследования генетических аномалий при психических заболеваниях свидетельствуют о том, что они должны являться неотъемлемой частью выбора тактики коррекции различными методами, включая психологические, а также медикаментозное лечение. Последнее объясняется тем, что анализ последовательностей ДНК позволяет также определить предрасположенность (непредрасположенность) к действию лекарственных средств [11]. Таким образом, результаты генетической диагностики позволяют не только определить причину заболевания, но и содействовать более эффективному оказанию помощи при различных формах нарушения психики [1; 3; 7; 9–11].

#### ***Медико-генетическое консультирование нервно-психических заболеваний***

При медико-генетическом консультировании пациенты или их родственники информируются о следующем:

- 1) характере и последствиях заболевания;
- 2) вероятности риска развития заболевания и рождения детей с данной болезнью у родственников различной степени родства;
- 3) возможностях улучшения состояния и качества жизни членов семьи, страдающих заболеванием [3].

Результаты генетической диагностики позволяют ответить на вопросы, поставленные указанными выше задачами медикогенетического консультирования:

1) *о характере и последствиях заболевания.* Полученные диагностические данные позволяют также предоставить данные о ходе течения болезни на основе корреляций между фенотипическими проявлениями и степенью изменения последовательности ДНК [1; 3]. В случаях мозаичных форм следует проводить молекулярно-цитогенетический мониторинг, поскольку пропорция клеток с генетической аномалией варьирует в течение жизни [8];

2) *о вероятности риска развития заболевания и рождения детей с данной болезнью у родственников различной степени родства,* что требует наличия данных относительно генетического дефекта, а в ряде случаев дополнительных исследований родственников

(родителей). Риск рассчитывается по законам формальной генетики или с учетом предыдущих исследований [3; 10; 11]. В случаях спонтанных мутаций риск развития заболевания и рождения детей с данной болезнью у родственников больных минимальный;

3) *о возможностях улучшения состояния и качества жизни членов семьи, страдающих заболеванием.* Эта задача требует комплексного подхода, необходимыми элементами которого являются генетическая диагностика, осмотр врача-генетика (при необходимости и других специалистов), а также психолога в случаях нервно-психических заболеваний. Суммирование результатов, полученных всеми специалистами, в большинстве случаев может предоставить исчерпывающую информацию и скоординировать коррекционные процедуры индивидуально для каждого пациента.

### ***Заключение***

Разработки и открытия в области психиатрической генетики позволили в значительной степени расширить понимание молекулярных механизмов и обнаружить новые генетические и эпигенетические процессы, которые связаны с различными нарушениями психики. Для многих нозологических форм умственной отсталости существуют специальные генетические тесты, а при таких клинически гетерогенных заболеваниях, как аутизм, анализ генома на хромосомном и субхромосомном уровнях имеет высокую эффективность, сравнимую даже с моногенными наследственными болезнями [1-7; 9; 10; 12-14]. Тем не менее, поиск биологических маркеров и внутриклеточных генетических процессов, связанных с нарушениями психики, остается актуальным, поскольку результаты подобных исследований могут не только повысить эффективность молекулярной диагностики и медико-генетического консультирования нервно-психических заболеваний, но также и содействовать разработке тактики коррекции, основанной на данных относительно патогенетических механизмов аномального функционирования головного мозга [1; 3; 4; 7-10]. При наличии таких разработок в области молекулярной генетической диагностики, как «молекулярное кариотипирование» (сканирование всего генома с высоким уровнем разрешения), а также молекулярно-цитогенетических методов, которые дают возможность исследовать последовательности ДНК в отдельно взятой клетке [2; 4-6; 12-14], подобные задачи могут быть с успехом решены. Следует подчеркнуть, что только скоординированные действия специалистов, проводящих клиническую и молекулярную диагностику, а также оказывающих медицинскую и психологическую помощь, могут способствовать улучшению состояния и качества жизни индивидуумов, страдающих нервно-психическими заболеваниями.

## Литература

1. Ворсанова С. Г. и др. Гетерохроматиновые районы хромосом человека: клинико-биологические аспекты. М., 2008.
2. Ворсанова С. Г. и др. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств. // Журн. неврол. психиат. 2009. Т. 109. № 6.
3. Юров И. Ю., Ворсанова В. Г., Юров Ю. Б. Психиатрическая генетика: теория и практика // Психическое здоровье. 2006. № 3.
4. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Молекулярная нейрцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия. 2007. № 4 (28).
5. Iourov I. Y. et al. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // Neurobiol. Dis. 2009. V. 34. № 2.
6. Iourov I. Y., et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum. Mol. Genet. 2009. V.18. № 14.
7. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. 2006. V. 249.
8. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences // Curr. Genomics. 2006. V. 7. I. 7.
9. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics. 2008. V. 9. № 7.
10. Plomin R., McGuffin P. Psychopathology in the postgenomic era // Annu. Rev. Psychol. 2003. V. 54.
11. Szatmari P., White J., Merikangas K.R. The use of genetic epidemiology to guide classification in child and adult psychopathology // Int. Rev. Psychiat. 2007. V. 19. № 5.
12. Vorsanova S. G. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. 2007. V. 37. № 6.
13. Yurov Y. B. et al. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // Schizophr. Res. 2008. V. 98. № 1-3.
14. Yurov Y. B. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // Journ. Med. Genet. 2007. V. 44. № 8.

# Genetic Mechanisms of Mental Disturbances: Chromosomal and Genomic Disorders

***I. Y. Iourov,***

*PhD in Biology, Professor of RANH, Leading Researcher of the Scientific and Educational Center “Neurobiological Diagnosis of Hereditary Diseases in Children and Adolescents” at the Moscow State University of Psychology and Education and the Research Center of Mental Health of RAMS (ivan\_iourov@yahoo.com)*

***S. G. Vorsanova,***

*Doctor of Science in Biology, Professor, Head of Laboratory at the Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Rosmedtehnologii. Leading Researcher of the Scientific and Educational Center “Neurobiological Diagnosis of Hereditary Diseases in Children and Adolescents” at the Moscow State University of Psychology and Education (svorsanova@mail.ru)*

***Y. B. Yurov,***

*Doctor of Science in Biology, Professor, Head of Laboratory at the Research Center of Mental Health. Leading Researcher of the Scientific and Educational Center “Neurobiological Diagnosis of Hereditary Diseases in Children and Adolescents” at the Moscow State University of Psychology and Education (y\_yurov@yahoo.com)*

---

Currently, it is well known that genetic anomalies significantly contribute to pathogenesis of different mental disturbances, including such diseases as mental retardation, autism, schizophrenia and Alzheimer’s disease. More precisely, up to 50% of cases of these diseases can be associated with gene, chromosomal and genomic mutations. In this context, providing for medical and psychological help at modern level for individuals affected by these diseases would be incomplete without application of newly introduced methods for genome analysis to diagnose and to identify mechanisms of neuropsychiatric disorders. Here, a brief overview of current advances in analyses of genetic mechanisms of mental disturbances and developments in diagnosis of chromosomal and genomic disorders are given.

**Keywords:** autism, Alzheimer’s disease, genome, DNA, mental retardation, chromosomal abnormalities, schizophrenia.

---



## References

1. Vorsanova S. G. i dr. Geterohromatinovye rajony hromosom cheloveka: kliniko-biologicheskie aspekty. M., 2008.
2. Vorsanova S. G. i dr. Citogeneticheskie, molekuljarno-citogeneticheskie i kliniko-genealogicheskie issledovaniya materej detej s autizmom: poisk semejnyh geneticheskikh markerov autisticheskikh rasstrojstv. // Zhurn. nevrol. psichiat. 2009. T. 109. № 6.
3. Jurov I. Ju., Vorsanova V. G., Jurov Ju. B. Psihiatricheskaja genetika: teorija i praktika // Psihicheskoe zdorov'e. 2006. № 3.
4. Jurov I. Ju., Vorsanova S. G., Jurov Ju. B. Molekuljarnaja nejrocitogenetika: nestabil'nost' genoma v mozge pri psihicheskikh zabolevanijah // Psihijatrija. 2007. № 4 (28).
5. Iourov I. Y. et al. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // Neurobiol. Dis. 2009. V. 34. № 2.
6. Iourov I. Y., et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum. Mol. Genet. 2009. V.18. № 14.
7. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. 2006. V. 249.
8. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Intercellular genomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences // Curr. Genomics. 2006. V. 7. I. 7.
9. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics. 2008. V. 9. № 7.
10. Plomin R., McGuffin P. Psychopathology in the postgenomic era // Annu. Rev. Psychol. 2003. V. 54.
11. Szatmari P., White J., Merikangas K.R. The use of genetic epidemiology to guide classification in child and adult psychopathology // Int. Rev. Psychiat. 2007. V. 19. № 5.
12. Vorsanova S. G. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. 2007. V. 37. № 6.
13. Yurov Y. B. et al. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // Schizophr. Res. 2008. V. 98. № 1 3.
14. Yurov Y. B. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // Journ. Med. Genet. 2007. V. 44. № 8.