

## ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЭНДОФЕНОТИПЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.895.8

**М.А. Порошина, С.И. Богданов**

*Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация*

В статье представлен литературный обзор концепции эндофенотипов при шизофрении. Рассмотрены основные офтальмологические эндофенотипы в качестве диагностических критериев шизофрении.

**Ключевые слова:** шизофрения, эндофенотипы, офтальмологические эндофенотипы, антисаккады, плавное слежение.

### A LITERATURE REVIEW OF OPHTHALMIC ENDOPHENOTYPES FOR SCHIZOPHRENIA

**M.A. Poroshina, S.I. Bogdanov**

*Ural state medical university, Yekaterinburg, Russia Federation*

The article presents a literature review of the concept of endophenotypes in schizophrenia. The main ophthalmic endophenotypes are considered as diagnostic criteria for schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, endophenotypes, ophthalmic endophenotypes, anti-saccades, smooth tracking.

#### **Введение**

Шизофрения является очень серьезным заболеванием, которое может приводить к тяжелым изменениям в психике, приводящим к неизлечимым состояниям слабоумия и полной инвалидности. До сих пор проблема исследования шизофрении остается одним из самых трудных для изучения психическим заболеванием. Многообразие типов шизофрении, обилие расстройств, отсутствие единой этиологической и патогенетической концепции делают проблему исследования шизофрении чрезвычайно актуальной. Шизофрения — это разрушительное психическое заболевание, характеризующееся дисгармоничностью и утратой единства психических функций (мышления, эмоций, моторики), длительным непрерывным или приступообразным течением и разной выраженностью продуктивных (позитивных) и негативных расстройств, приводящих к изменениям личности в виде аутизма, снижения энергетического потенциала, эмоционального обеднения и нарастающей инвертированности [1]. Шизофрения ведет к социальной дезадаптации почти 1% людей трудоспособного возраста. Считается, что распространенность среди мужчин и женщин одинакова, однако мета-анализ Aleman et al. подтвердил, что мужчины имеют более высокую заболеваемость. Стартовым возрастом развития шизофрении у лиц мужского пола является 18-25 лет [1]. По данным отечественных и зарубежных авторов, мужчины, страдающие шизофренией, более подвержены социальной дезадаптации, у них худшая реакция на лечение, чем у женщин, а также для развития шизофрении им необходимо меньшее количество триггерных механизмов.

#### **Цель исследования**

Проанализировать литературные данные о концепции эндофенотипов при шизофрении, а также выявить наиболее достоверные офтальмологические эндофенотипы и способы их диагностики.

#### **Материалы и методы исследования**

Нами были изучены научные труды отечественных и зарубежных исследователей для комплексного анализа имеющихся данных по данной проблеме. В данной работе использовался историко-систематический метод, позволивший расположить полученные данные в хронологическом порядке и провести их системный анализ, а также структурный метод, позволивший в ходе анализа систематизировать изучаемую литературу в определенной последовательности для удобства анализа.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Для понимания развития болезни необходимо знать патогенетические механизмы шизофрении. Существует несколько гипотез шизофрении: дофаминовая, полигенная, стресс-диатезная модель происхождения шизофрении, учитывающая как генетические, так и средовые факторы. Концепция эндофенотипов, которая включает в себя механизмы эпигенетики, предполагает отход от болезни как сущности к более конкретным биологическим уровням для обнаружения изменений экспрессии генов или фенотипов клетки. К эпигенетическим процессам, которые могут быть задействованы в этиопатогенезе шизофрении, относят метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию гистоновых белков, РНК-опосредованное «молчание» генов, инактивацию X-хромосом, прионизацию белков, ремоделирование хроматина [2]. Для эндофенотипа, как маркера генотипа, был разработан набор критериев (Holzman, 1992, 1996), позволяющий относить к нему тот или иной признак: эндофенотип должен иметь низкую частоту встречаемости в популяции в целом; признак должен быть специфичным в отношении диагностической единицы (нозологии); признак должен быть стабильным во времени и регистрироваться в состояниях как обострения, так и ремиссии; признак должен иметь максимальную частоту встречаемости среди биологических родствен-

ников больных; эндофенотип должен иметь генетический механизм передачи.

Эндофенотипы следует рассматривать как поддающиеся количественной оценке биологические вариации или дефициты, которые являются стабильными признаками или индикаторами наследственной склонности к заболеванию. Ученые считают, что эндофенотипы имеют более простые модели наследования и кодируются меньшим числом генов. Распространенными эндофенотипами при шизофрении являются: предимпульсное ингибирование, глазодвигательная антисаккада, негативность рассогласования, буквенно-числовая последовательность, тест на устойчивость внимания [3]. Независимость тестов-эндофенотипов создает определенные преимущества для разработки комплексной стратегии нейрофизиологических и генетических исследований шизофрении, поскольку предполагает, что разные тесты обеспечиваются разными нервными сетями и связаны со специфичными генетическими механизмами. Таким образом, каждый тест позволяет оценить функциональное состояние определенных, специфичных в отношении изучаемых когнитивных нарушений нервных контуров, вовлеченных в патогенез шизофрении.

Шизофрения проявляется не только когнитивными дисфункциями, но и изменениями в основной сенсорной обработке информации. Большинство исследований сосредоточены в основном на нарушении функций префронтальной или лобной коры мозга, но в последнее время появляется все больше исследований о нарушении в сенсорных процессах более низкого уровня, таких как зрительная система. Связь между шизофренией и нарушениями движений глаз была обнаружена еще в начале прошлого века и заново открыта в 1970-х годах (Holzman, 1996). В многочисленных исследованиях окуломоторной функции у больных шизофренией и их родственников, проводящихся в последние годы, постоянно отмечаются специфические нарушения как следящих, так и саккадических движений глаз, которые относят к валидным биологическим маркерам генотипа шизофрении (Abel et al., 1992; Arolt et al., 1998; Braff, Freedman, 2002; Clementz, 1998; Holzman, 1992, 1996; Iacono, 1998; Sereno, Holzman, 1995; O'Driscoll et al., 1998; Turetsky et al., 2007).

Саккады — это быстрые программные движения глаз, функция которых — приведение изображения рассматриваемого объекта в зону ясного видения (в центральную ямку). В тесте с антисаккадами (АС) (Hallett, 1978) испытуемому дается инструкция совершить саккаду в точку, расположенную симметрично (относительно центра) периферическому стимулу-мишени в противоположном зрительном поле. Корректное выполнение теста также предъявляет высокие требования к функциональному состоянию лобной коры, т. к. включает такие когнитивные процессы, как планирование поведения на основе внутренних представлений (инструкции), рабочую память, удержание внимания на текущей

задаче. Сохранность и эффективность тормозных процессов в тесте с антисаккадами необходима для торможения рефлекторных реакций на внешние нерелевантные раздражители (т. е. саккада к периферическому стимулу-мишени) (Everling, Fischer, 1998; Broer et al., 2001). Качество выполнения теста оценивается, главным образом, по количеству ошибок и латентности саккад. При этом количество ошибок отражает прежде всего эффективность работы системы произвольного контроля поведения. Нарушения в работе окуломоторной системы проявляются в точностных и скоростных характеристиках саккад. Таким образом, есть все основания рассматривать тест с антисаккадами как метод оценки функционального состояния префронтальной коры.

У больных шизофренией антисаккады широко исследуются с целью изучения как нейроанатомических, так и генетических механизмов заболевания. Больные демонстрируют выраженные нарушения при выполнении АС — латентный период саккад значительно длиннее, чем в норме, а процент ошибок (рефлекторных ответов к стимулу-мишени) увеличен в несколько раз (Holzman, 1996; Everling, Fischer, 1998; Broer et al., 2001). Такие изменения показаны более чем в 50 исследованиях, а работы, в которых нарушенный АС у больных шизофренией не выявлено, отсутствуют (Turetsky et al., 2007; Radant et al., 2010). Кроме того, наследственная природа нарушений выполнения антисаккад показана в близнецовых исследованиях (Malone, Iacono, 2002).

Характеристики АС при других психических расстройствах изучены значительно меньше, чем при шизофрении. Увеличение процента ошибок было найдено при биполярном расстройстве, но нарушения не были стабильными во времени. Как полагают, нарушения АС в этом случае являются отражением клинического состояния, но не специфичным признаком заболевания (Hutton, Ettinger, 2006).

Недавние исследования показали, что оба типа движений глаз — антисаккады и плавное слежение — работают в синергии для визуального сопровождения.

Плавное слежение (smooth pursuit eye movement – SPEM) представляет собой процесс произвольного плавного сопровождения взором движущегося стимула, воспроизводя скорость прослеживаемого объекта с целью его позиционирования на центральной ямке сетчатки (фовеа, fovea). Система плавного слежения генерирует движения глаз, которые позволяют отслеживать медленно движущиеся цели. Основная функция плавного слежения — сохранить изображение цели в ямке желтого пятна для наилучшего видения. В результате многочисленных исследований был открыт необычный феномен, который назвали «pursue pursuit»: у многих больных шизофренией наблюдалось нарушение движения глаз, их взгляд постоянно соскальзывал с объекта слежения. Нарушение функции плавного слежения у пациентов с шизофренией было открыто в 1908 году Дифендорфом и Дод-

жем в качестве биологического маркера шизофрении [15]. В 2012 году была опубликована статья, в которой шотландские ученые с помощью простого зрительного теста предлагали определить шизофрению в 98,3% случаев. Движения глаз не являются чем-то специфическим, даже наоборот, в норме у людей этот процесс является произвольным, и перевод взгляда на внезапно появившийся в поле зрения объект не требует никаких волевых усилий.

Уникальность данного метода также заключается в его универсальности для всех людей, так как в целом все люди проходят одни и те же стадии формирования психических функций, и сама двигательная активность предопределена одинаковой конституцией мозговых структур и нервных путей. Результаты исследований Дифендорфа и Доджема демонстрировали аномальный паттерн слежения за двигающимся объектом: фокус зрения постоянно то опережал стимул, то отставал от него.

В 2008 году исследователи Джиллиан О’Дрискол и Брендис Калахан проделали невероятную работу; они собрали данные об исследованиях нарушения функции слежения за последние 15 лет и провели обработку суммарных данных. Итогом их работы стало несколько выводов: значимыми оказались количество всех типов саккад и отличия в коэффициенте соответствия скорости преследования; ни возраст заболевания, ни продолжительность болезни не имели значимого влияния на результаты измерений, однако измерения на испытуемых, принимающих медикаментозные препараты, сильно расходились по многим параметрам.

#### Литература

1. Руководство по психиатрии. В 2-х томах. Т.1 / А. С.Тиганов, А. В. Снежневский, Д. Д. Орловская [и др.] ; год ред. А.С.Тиганова. – М. : Медицина, 1999. – 712 с: ил. [2] л.
2. Нестерович? А. Н. Эпигенетические аспекты этиопатогенеза шизофрении // Проблемные статьи и обзоры. – 2012. – № 10. – С. 16-22.
3. Greenwood T. A. Endophenotypes in Schizophrenia: Digging Deeper to Identify Genetic Mechanisms / T. A. Greenwood, A. Shutes-David, D. W. Tsuang // Journal of psychiatry and brain science. – 2019. – № 4. – С. 1-34.

#### Сведения об авторах

М.А. Порошина — студентка 6 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

С.И. Богданов — д-р мед. наук, доц. кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

**Адрес для переписки:** bogdanov-nrc@yandex.ru.

## ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА

УДК 616.45

**Т.Р. Чжен, Т.П. Киселева, М.Р. Торосян**

*Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Цель исследования — изучить клиническую картину у больных с гормонально-неактивными образованиями надпочечников (ГНОН), «злокачественный» потенциал образований по компьютерной томографии (КТ), морфологическую структуру удаленных образований для выявления наиболее значимых клинико-диагностических признаков ГНОН.

Ретроспективно изучены истории болезней 110 прооперированных пациентов с ГНОН за период с 01.01.2009 по 01.10.2019 гг. в муниципальном автономном учреждении городской клинической больницы № 40 (МАУ «ГКБ №40») г. Екатеринбурга Свердловской области. Средний возраст оперированных пациентов с ГНОН составил 47,0±12,7 года, женщин — 86 (78,2%), мужчин — 24 (21,8%). Локализация ГНОН в правом надпочечнике — 53 (48,2%), в левом — 48 (43,6%), в обоих надпочечниках — 9 (8,2%). Утренний кортизол составил 381,64 ± 173,2