



# ***Клеточные механизмы шизофрении***

***10<sup>th</sup> Student Workshop  
"Biophysical Methods in  
Neuroscience"***

***Kiev, 20-22 April 2016***

***Bogomoletz Institute of Physiology  
NAS of Ukraine***

***Докладчик***

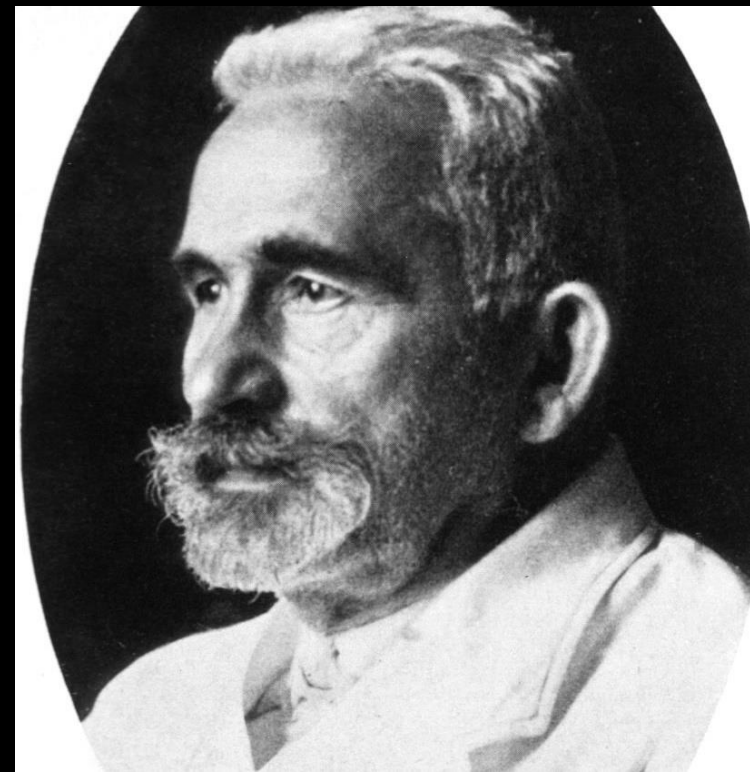
***К.м.н. ст.н.с. Нагибин Василий***





*Ейган Блейлер  
(1857-1939)*

*Крепелин  
использовал  
термин  
ранняя  
деменция  
(*dementia  
praecox*)*



*Еміль Крепелин  
(1856-1926)*

*Блейлер впервые использовал термин шизофрения*

# ШИЗОФРЕНИЯ

(від грец. σχίζω - «раскалывать» и φρήν - «разум») –

мультифакторное психическое заболевание,  
которое характеризуется нарушением  
процессов мышления и эмоций

«4 А»: снижение Аффекта, Аутизм, нарушение  
Ассоциаций и Амбивалентность (эмоциональная,  
волевая, интеллектуальная)

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ: бред, галлюцинации, др.

НЕГАТИВНЫЕ СИМПТОМЫ: апатия, др.

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ



# МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакологические

Биохимические

Регистрация потенциалов (ЭЭГ и др.)

Модели на животных (поведенческие тесты, моделирование стресса)

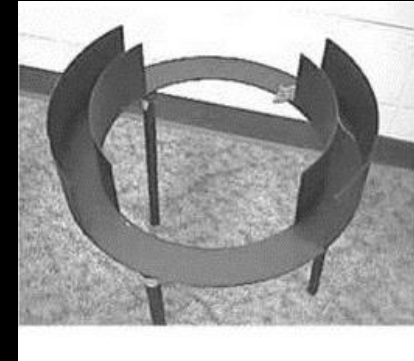
Генетические модификации животных

Полногеномный поиск ассоциаций

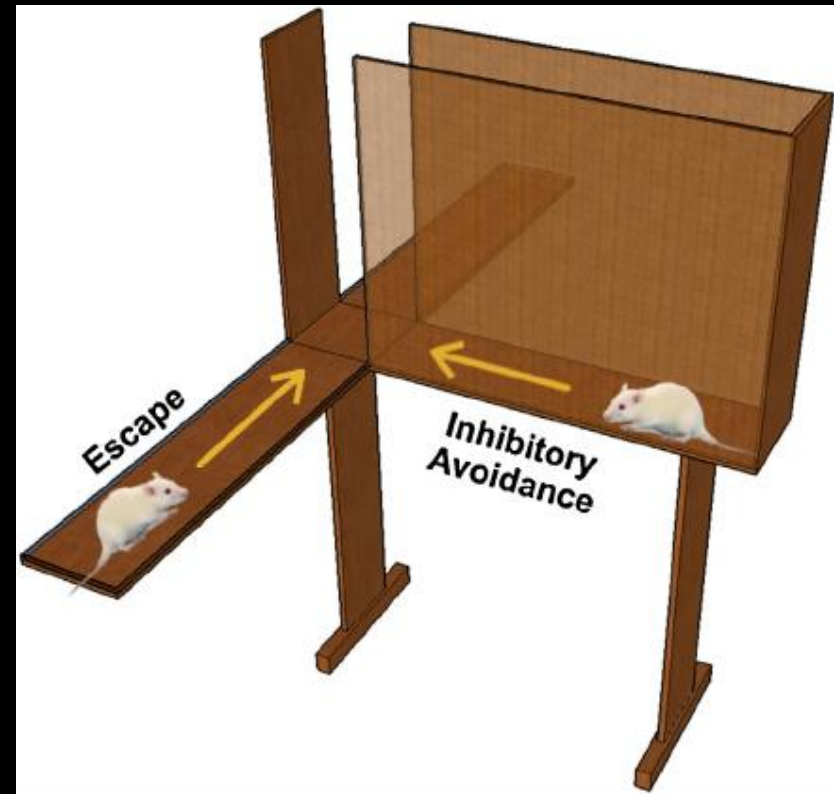
Позитронно-эмиссионная томография



# Поведенческие тесты в лабиринтах

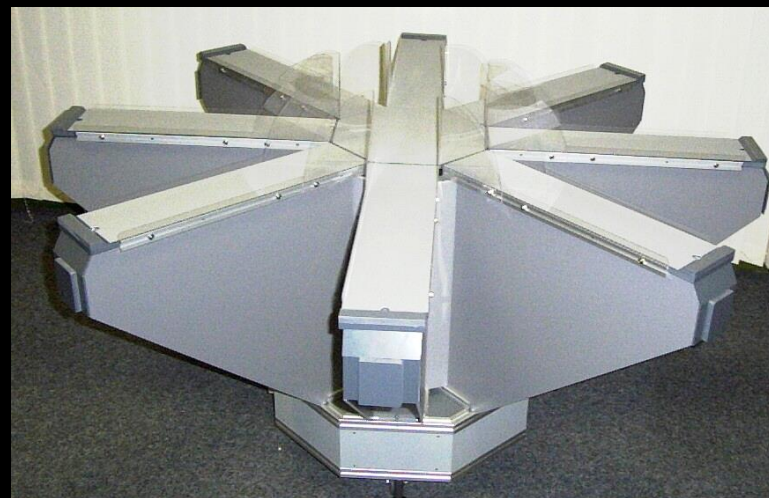
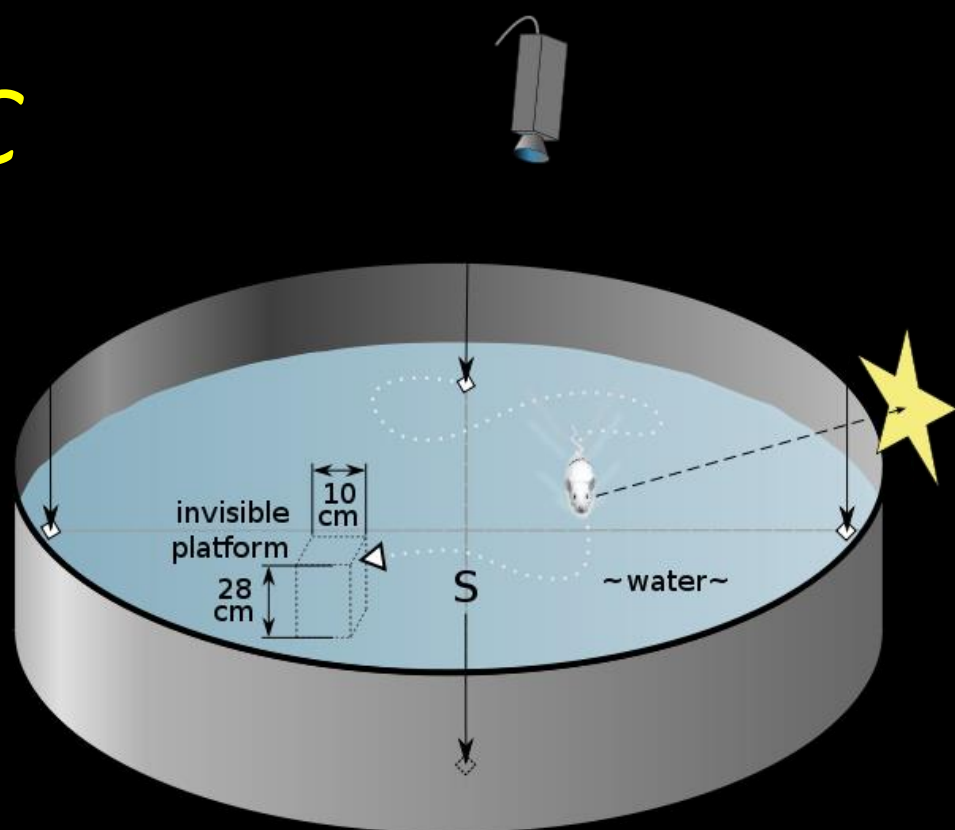


Изначально разрабатывались для изучения пространственного запоминания, но позднее стали применяться для оценки исследовательского/избегающего поведения и оценки уровня тревожности



# ТИГМОТАКСИС

*Движение животного производится только в контакте со стенкой, прижимается к стенке. Это нормально для крыс и мышей, но они также должны выходить на открытое пространство*



# Morris water navigation task: тигмотаксис и боязнь отплыть на открытое место



# Morris water navigation task: научение преодолевает тигмотаксис





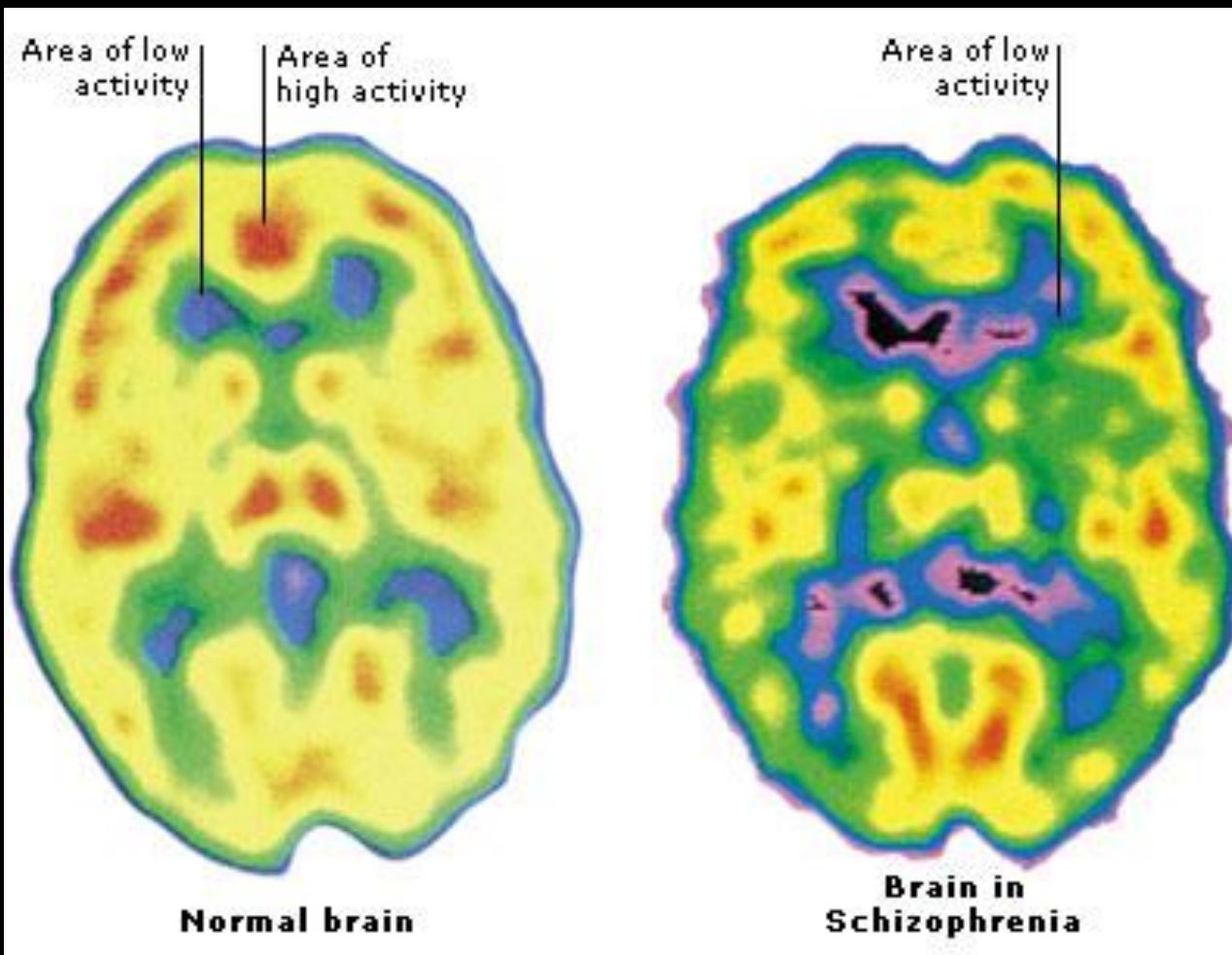
*Elevated plus maze:*  
*нормальное исследовательское*  
*поведение*



# *Пример теста выбора свет- темнота Light\dark box*



# Позитронно-эмиссионная томография



Фиксируется  
потребление  
радиоактивно  
меченной  
глюкозы (или  
других  
веществ) при  
разных  
стимулах

# 1. НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ:

1.1 Дофаминовая гипотеза

1.2 Глутаматная гипотеза

1.3 Серотониновая гипотеза

1.4 Другие нейротрансмиттеры (кинурины...)

# 2. МЕЖНЕЙРОНАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ:

2.1 Количество межнейрональных контактов  
(шипики, ген DISK)

2.2 Зеркальные нейроны

2.3 Нейроны фон Экономо

2.4 Нейроны Кахаля-Ретциуса

# 3. А также:

3.1 Патология иммунной системы, кишечника и  
т.д.

3.2 Окислительный стресс

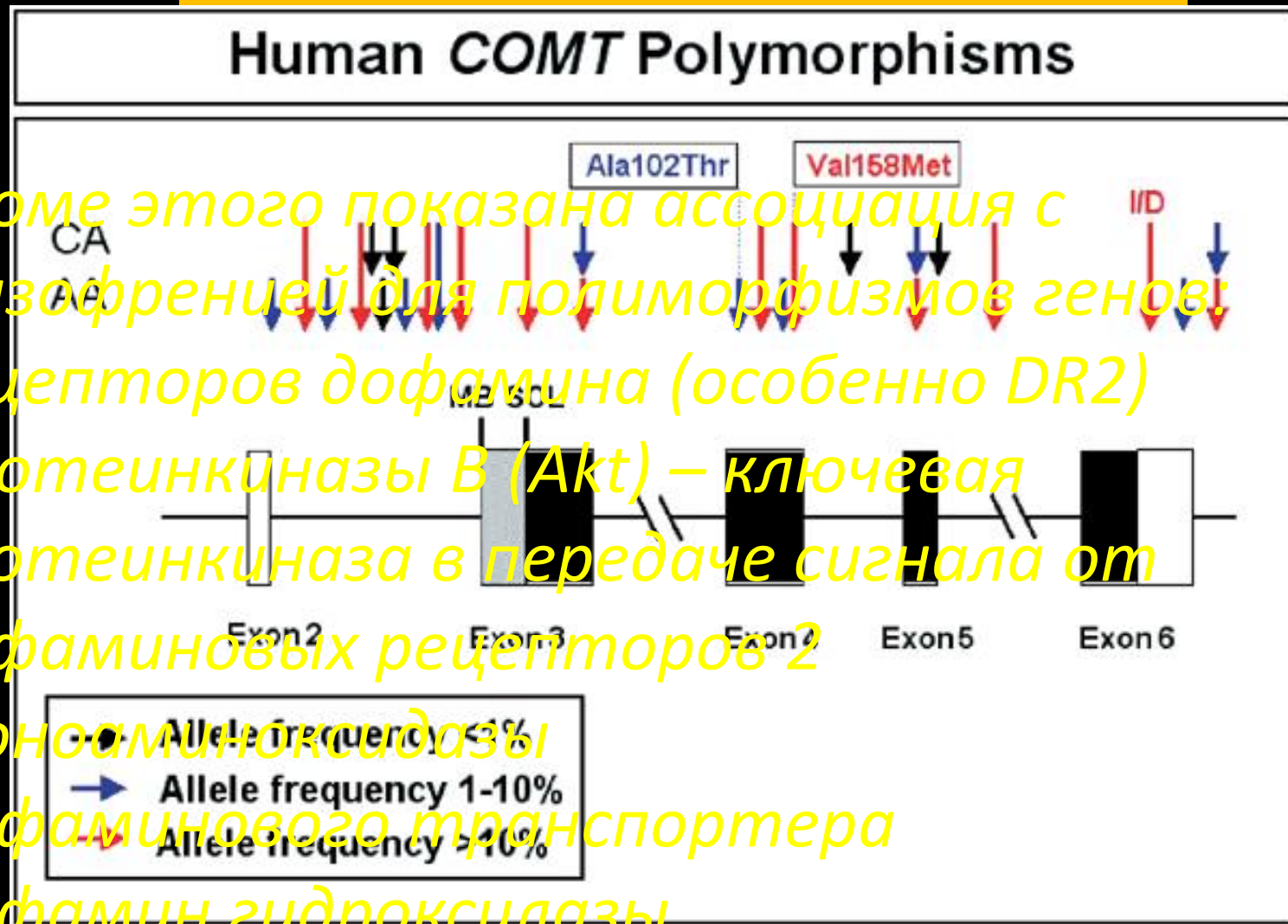
# Фармакологический подход

- Типичные антипсихотики – селективные антагонисты D2 дофаминовых рецепторов
- Атипичные антипсихотики – неселективные антагонисты рецепторов разных нейротрансмиттеров



# Дофаминовая теория

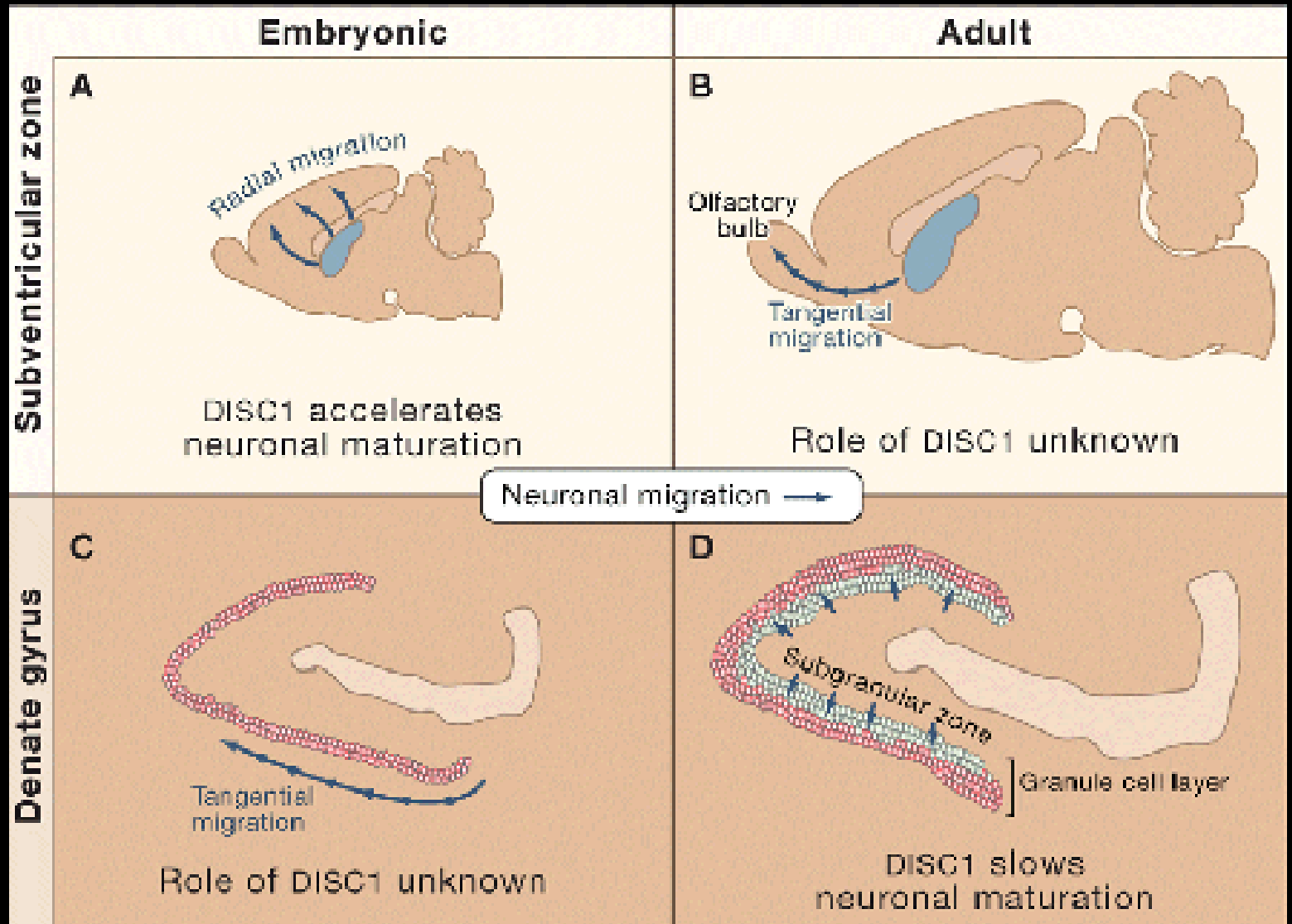
## Генетические полиморфизмы: COMT



Кроме этого показана ассоциация с шизофренией для полиморфизмов генов:

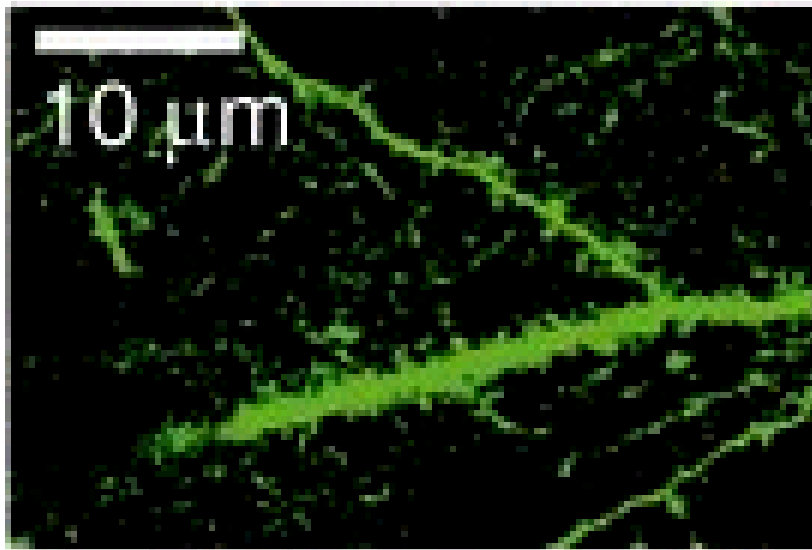
- Рецепторов дофамина (особенно DR2)
- Протеинкиназы B (Akt) – ключевая протеинкиназа в передаче сигнала от дофаминовых рецепторов 2
- Моноаминоксидазы
- Дофаминового транспортера
- Дофамин гидроксилазы

# Disrupted in Schizophrenia 1 and 2 (DISC1 ma DISC2)

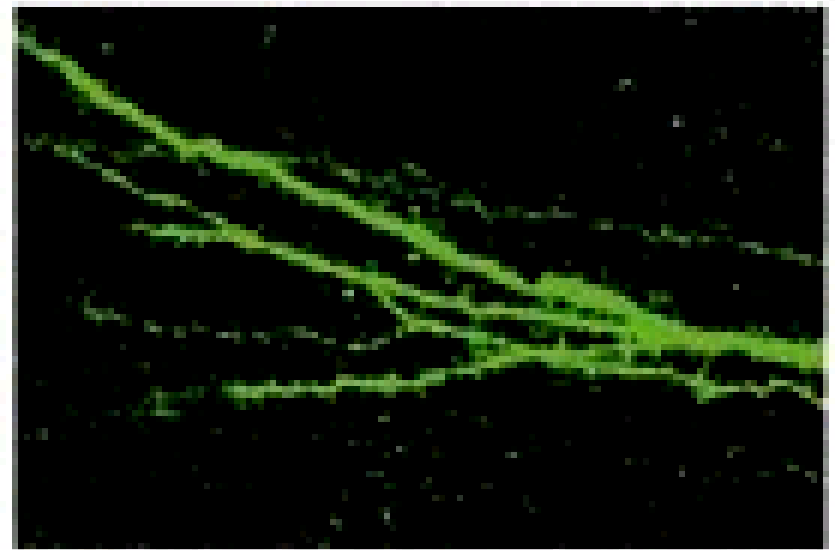


# *Disrupted in Schizophrenia 1 and 2 (DISC1 ma DISC2)*

Control  
RNAi

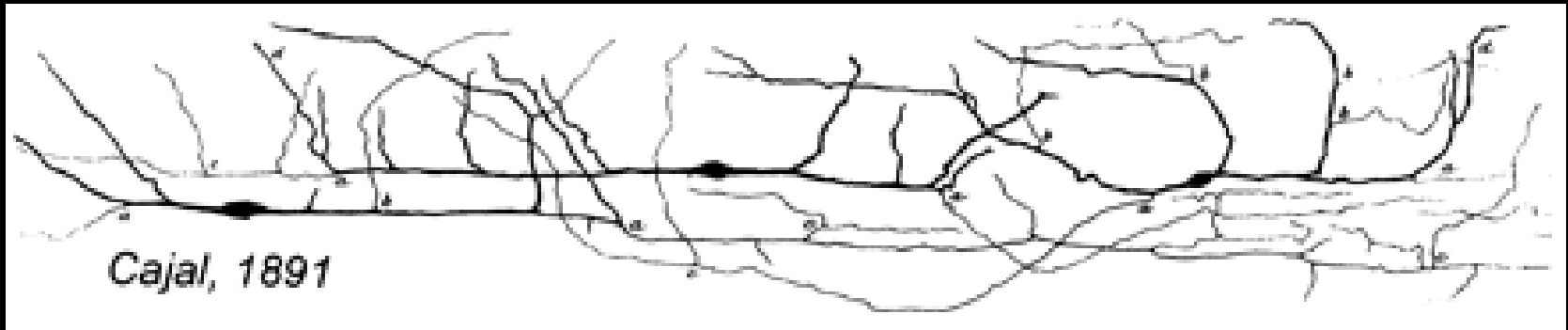


DISC1  
RNAi #1



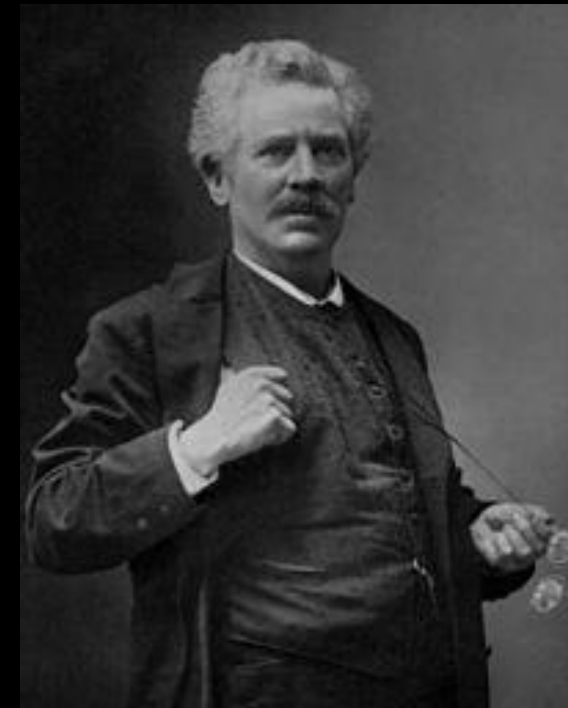
*На момент открытия ассоциации функция была неизвестна*

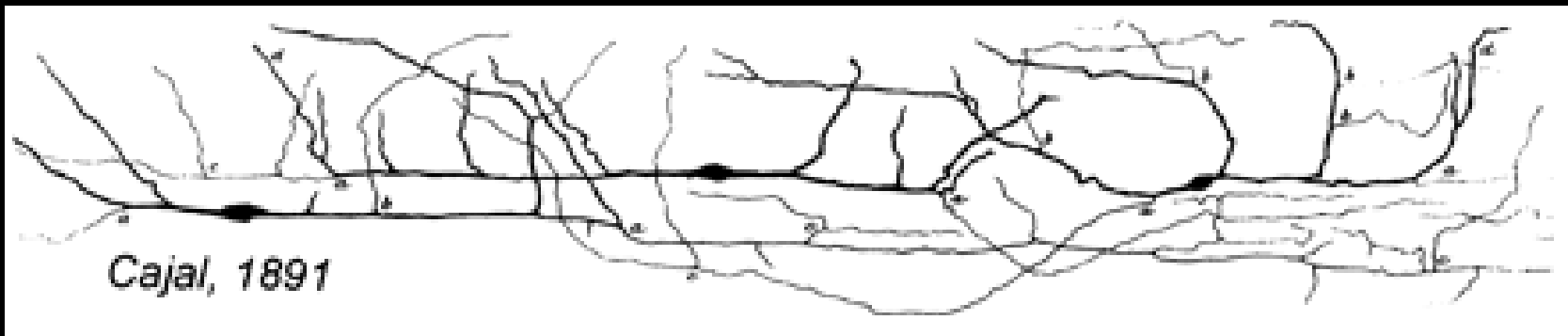
# Клетка Кахаля-Ретциуса



**Santiago  
Ramón y Cajal  
(1852-1934)**

**Магнус Густав  
Ретциус  
(1842-1919)**

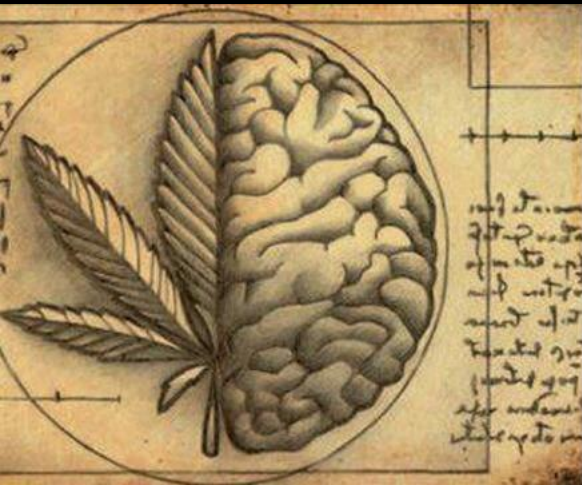




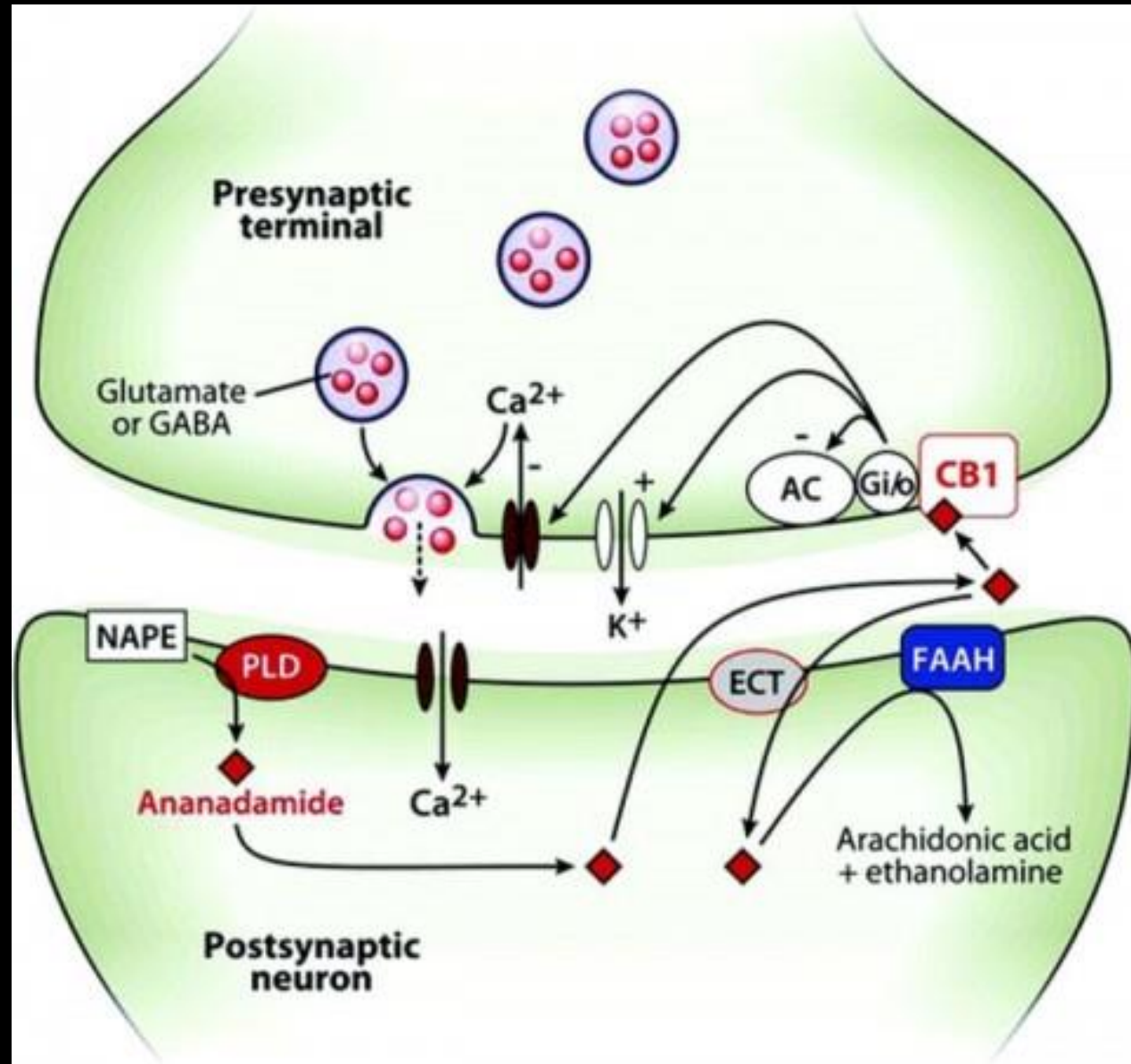
- *Распалагаются преимущественно в коре и гиппокампе*
- *Глутаматергические (очень мало их могут быть ГАМК-эргическими)*
- *Имеют на своей поверхности СВ1-рецепторы*
- *Производят рилин*
- *Имеют спонтанные постсинаптические токи только в глубоких слоях коры*



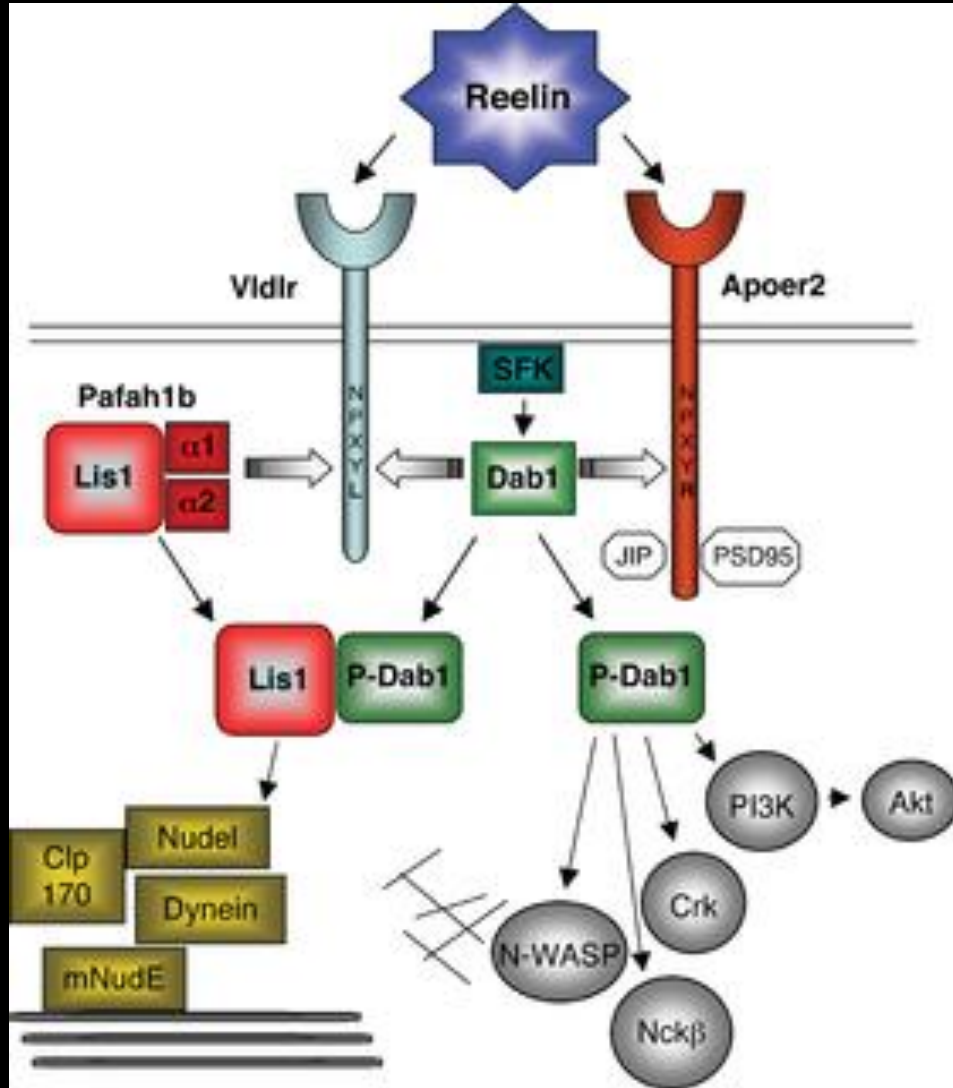
# Эндоканабиоидная система



Производные  
арахидоновой  
кислоты  
вызывают пре-  
синаптическое  
торможение



# РИЛИН



Гликопротеин  
внеклеточного  
матрикса;  
Регулирует миграцию  
нейронов в эмбриогенезе  
(семафорин);  
Обеспечивает рост  
аксонов;  
Играет роль в  
долгосрочной  
потенциации и  
синаптической  
пластичности

# РИЛИН

Полиморфизмы ассоциируются с шизофренией;

Снижена экспрессия мРНК

у шизофреников;

Имеет

Эпигенетическую

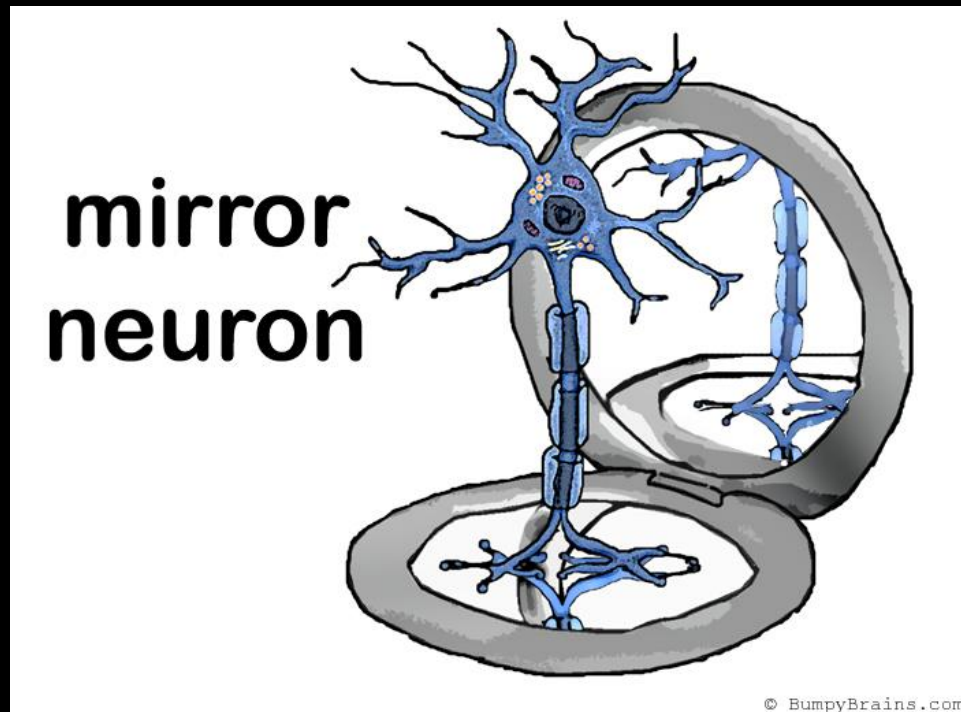
регуляцию через

Метилирование

участков гена



Малоизученные нейроны,  
отвечающие за  
**ЭМПАТИЮ** –  
способность ощущать  
эмоции, наблюдаемые у  
другого, сопереживать.  
Различают  
**когнитивную эмпатию**,  
основанную на обучении  
и **эмоциональную**.



**A rat learning to open the restrainer**  
-----

**across 12 days of testing,**

**A rat is placed with a trapped cagemate.**

**The rat does not know how to open the door on day 1.**

**On day 5 he opens the door for the first time.**

**By day 12, the rat is an expert opener.**



**last opening**

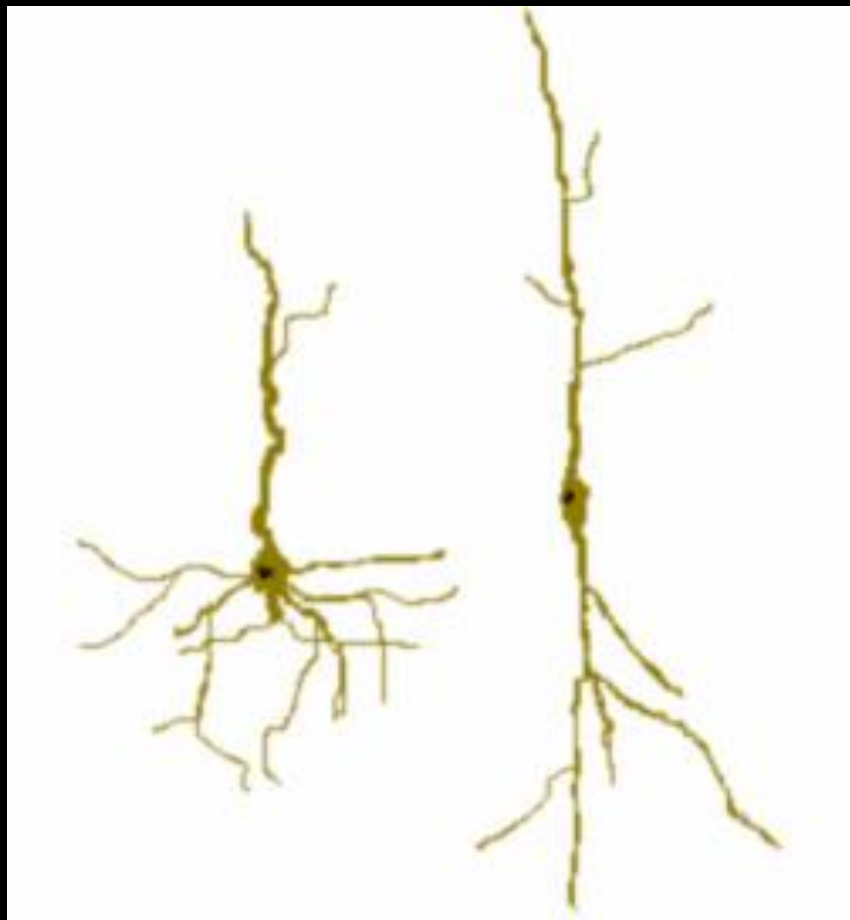


5/4/2009 11:23:04

**minute 0**

**Day 12**

# Нейроны фон Экономо



*Constantin von  
Economo  
(1876–1931)*

# Нейроны фон Экономо

У человека локализуются в Передней поясной коре и центре речи

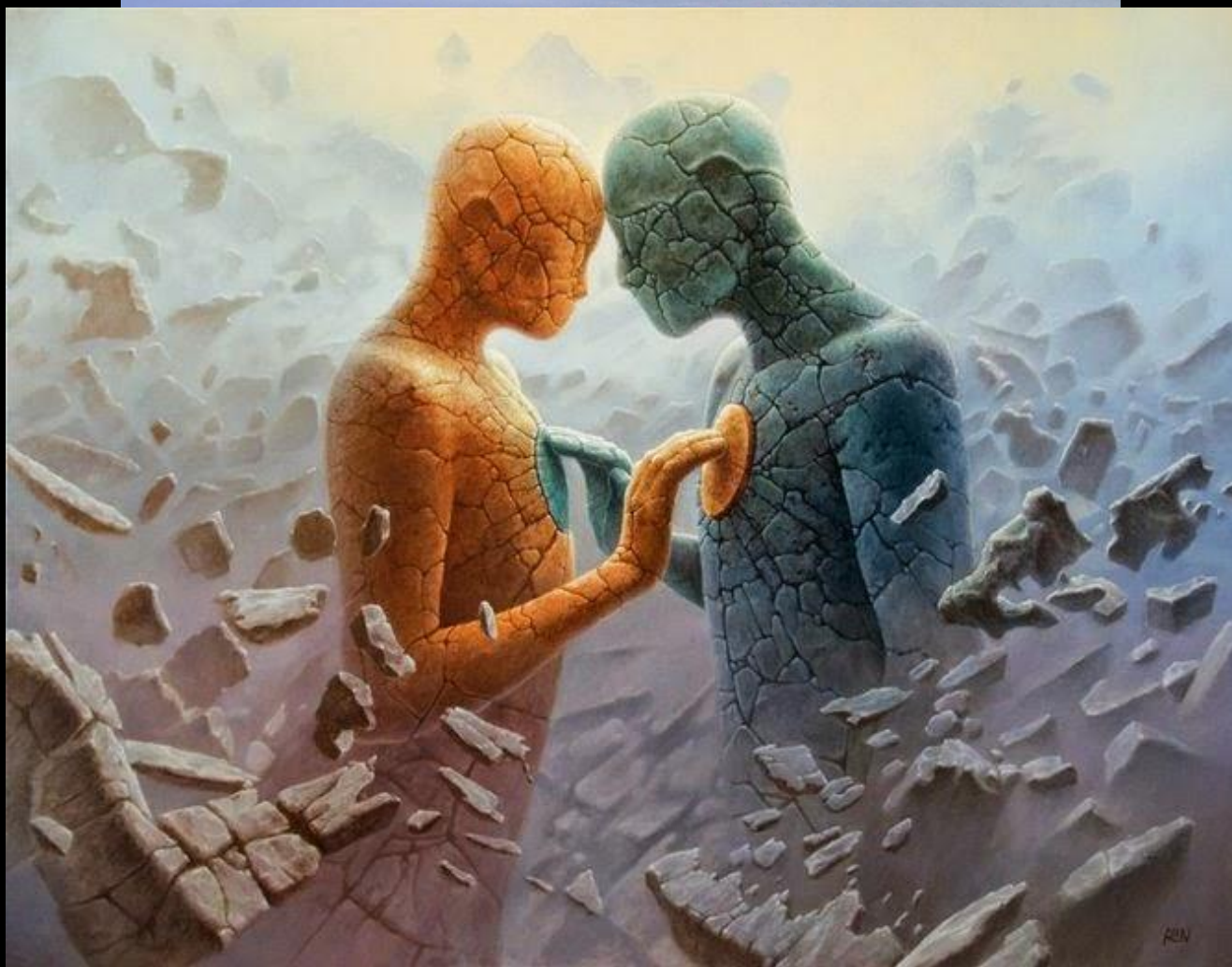
Преимущественно у высших млекопитающих, но и просто у животных с большим мозгом;

Основная функция: обеспечение быстрой связи между отдаленными отделами мозга.

Характеризуются преимущественно глутаматэргичностью

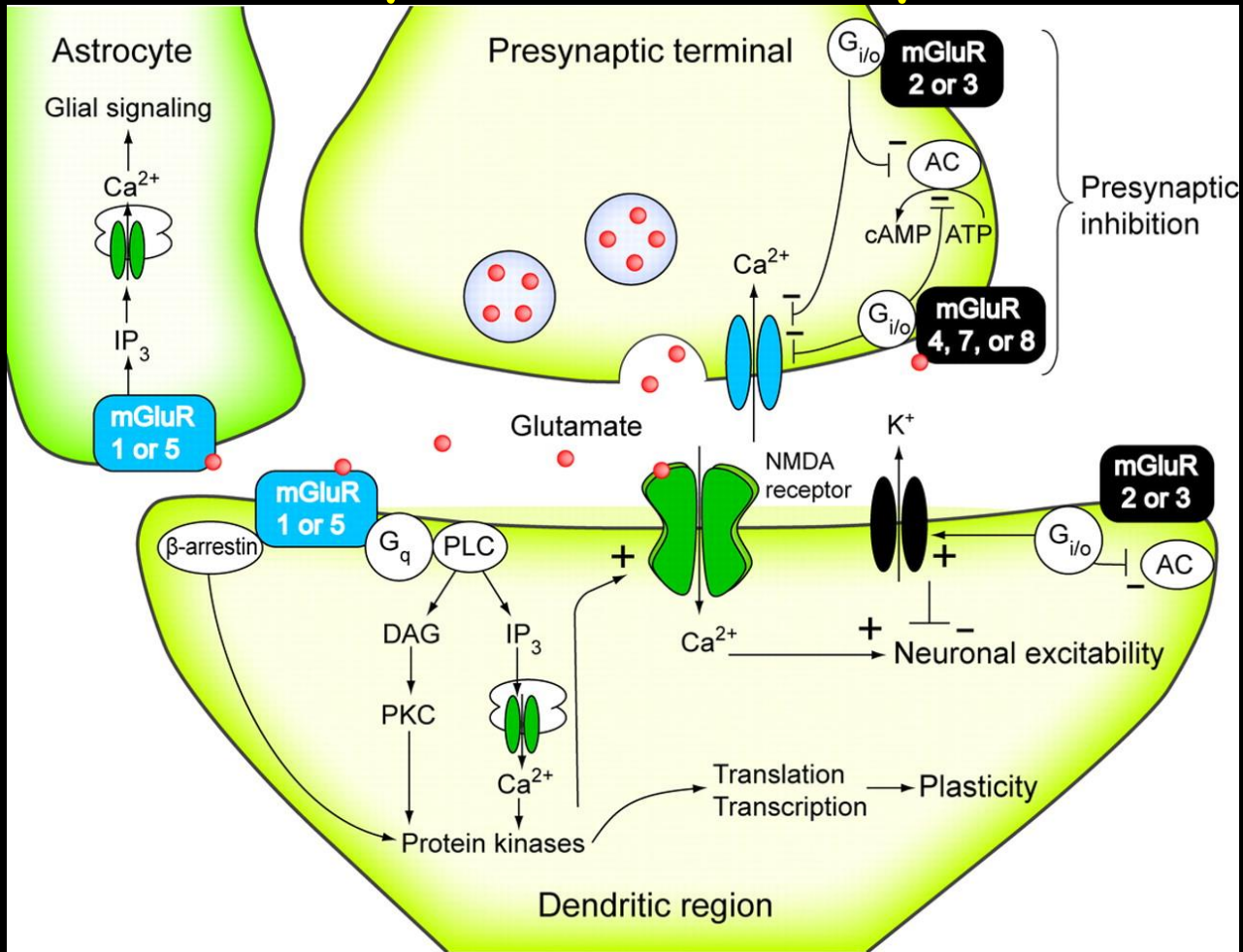


**Спасибо за внимание  
Сочувствие другим «тренирует» нейроны,  
снижения функции которых может вызывать  
шизофрению**





# Глутаматна теорія



Поліморфізми саме в рецепторах, що знаходяться на пресинаптичній мембрані (переважно, метаботропні) асоціюються із захворюванням. Вони регулюють зворотній зв'язок та пригнічення викиду глутамату