

Гипотеза синаптического прунинга при шизофрении: перспективы и проблемы

Matcheri Keshavan, Paulo Lizano, Konasale Prasad. The synaptic pruning hypothesis of schizophrenia: promises and challenges. *World Psychiatry* 2020;19(1):110-111.

Шизофрения рассматривается как расстройство нервно-психического развития, о чем свидетельствуют типичное начало в подростковом и юношеском возрасте, нейрокогнитивные и социальные нарушения, предшествующие началу заболевания, нейропатологические изменения в виде аберрантной клеточной организации, снижение объема нейронов и сокращение дендритных шипиков.

В недавних полногеномных исследованиях ассоциаций на больших выборках выявилось 108 генетических локусов, значимо связанных с риском этого расстройства. Самый сильный риск был неоднократно выявлен в главном комплексе гистосовместимости, регионе, богатом генами иммунной системы и сложными неравномерно сцепленными паттернами. Более поздние исследования показали, что часть дисперсии риска обусловлена геном компонента комплемента 4 (C4)¹.

Система комплемента участвует как в иммунологических, так и в регенеративных процессах, которые включают в себя погашение воспалительной активации, ангиогенез, удаление апоптотных клеток, заживление ран и мобилизацию стволовых клеток. В центральной нервной системе факторы комплемента играют роль в синаптическом прунинге, который может включать фагоцитоз избыточных (или неэффективных) синапсов, а также усиленную секрецию провоспалительных цитокинов глиальными клетками, вызывая повреждение и смерть нейронов².

Воздействие белка материнского комплемента во время беременности может быть фактором риска развития шизофрении у детей³. Sellgren et al.⁴ использовали перепрограммированную *in vitro* модель поглощения синапсов, опосредованную микроглией, и продемонстрировали повышенную элиминацию синапсов в нейронных культурах и изолированных синапсосамах, полученных от пациентов с шизофренией. Часть этого эффекта объяснялась носительством ассоциированных с риском развития шизофрении вариантов в локусе C4.

Все эти наблюдения прекрасно вписываются в раннюю модель, первоначально предложенную I. Feinberg, который полагал причиной, лежащей в основе шизофрении, нарушение прунинга синапсов (приводящее либо к избыточному, либо к недостаточному прунингу) в околуподростковом возрасте⁵. В одной из последующих работ мы предположили, что чрезмерный синаптический прунинг в подростковом и юношеском возрасте может объяснить возникновение этого расстройства в этом возрасте⁶. Эта точка зрения косвенно подтверждается данными исследований, проведенных с помощью фосфорной магнитно-резонансной спектроскопии, в которых было показано большее сокращение нейропилей при первом эпизоде шизофрении⁷, которое ассоциировалось с эффектом дозы генов числа копий C4A и C4B⁸.

Хотя эти наблюдения могут помочь связать несколько ранее неясных «пятен» в нашем понимании патофизиологии шизофрении, стоит рассмотреть несколько предостережений. Во-первых, патофизиология шизофрении может быть связана не только с потерей синапсов. Существенные доказательства показывают, что в этот процесс также могут быть вовлечены нарушения в миелине, нейронах, олигодендроцитах, астроцитах и эндотелиальных клетках. В посмертных исследованиях человека, в которых была продемонстрирована потеря дендритных шипиков, являющаяся косвенным показателем синаптического прунинга, в основном анализировались базиллярные дендриты глубоких слоев коры, но не всей коры. Во-вторых, изменения си-

стемы комплемента, возможно, не являются уникальными для шизофрении, и недавние наблюдения указывают на сходные патофизиологические механизмы при болезни Альцгеймера и биполярном расстройстве.

В-третьих, генетические факторы, лежащие в основе экспрессии C4, могут быть только одним из нескольких возможных механизмов, лежащих в основе изменений в синаптическом прунинге. Факторы окружающей среды, включая внутриутробные инфекции, могут приводить к нарушению системы комплемента и воспалительным изменениям путем активации материнского иммунитета. Депривация сна может приводить к элиминации синапсов путем микроглиального фагоцитоза. Травматическое повреждение мозга может привести к активации иммунитета и комплемента с последующей потерей синапсов. Другие генетические факторы, помимо генов компонентов системы комплемента, влияют на синаптический прунинг, такие как гены, кодирующие рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и N-метил-D-аспартата (НМДА) (все они вовлечены в риск развития шизофрении). Кроме того, OTX2, который связан с риском развития биполярного расстройства, влияет на время элиминации синапсов через перинейронные сети.

В-четвертых, хотя изменения комплемента могут быть полезной отправной точкой в понимании загадки шизофрении, мы далеки от разработки имеющих практическую ценность биомаркеров. Периферические изменения в белках комплемента наблюдаются непоследовательно и различаются в зависимости от фазы заболевания. Кроме того, периферические белки комплемента не проникают через интактный гематоэнцефалический барьер и не являются показателями активности комплемента в головном мозге. Однако активированные факторы комплемента могут привести к дисфункции гематоэнцефалического барьера, что в дальнейшем может повлиять на прогрессирование заболевания. Таким образом, в будущих исследованиях также необходимо изучать образцы спинномозговой жидкости, в том числе в продромальном периоде, при ранних и хронических психотических состояниях.

Наконец, чтобы непосредственно продемонстрировать усиление прунинга при шизофрении, необходимы инновационные исследования. Недавние наблюдения с использованием специфичного лиганда для синаптического везикулярного гликопротеина-2 показали снижение связывания при шизофрении, что интерпретируется как снижение плотности синапсов⁹. Эти результаты ожидают воспроизведения.

Таким образом, к гипотетическому избыточному синаптическому прунингу могут приводить многие пути, и аномалии комплемента могут быть только одним из таких путей. Кроме того, усиление синаптического прунинга может быть только одним из многих механизмов, лежащих в основе того, что мы называем шизофренией, и может являться не уникальным для этой болезни и не главным для этой группы нозологических форм. Этиопатологию шизофрении и связанных с ней расстройств лучше всего изучать по частям (то есть путем выявления патофизиологически различных трансдиагностических подтипов, учитывая их значительную гетерогенность). Хотя модель синаптического прунинга может быть многообещающим шагом в правильном направлении, нам предстоит пройти еще много миль, прежде чем мы завершим эти поиски, и выполнить еще много обещаний.

Эта работа поддержана грантами Национального института психического здоровья США (KL2TR002542, R01MH112584 и R01MH115026).

Matcheri Keshavan¹, Paulo Lizano¹, Konasale Prasad²⁻⁴

¹Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; ³Department of Bioengineering, Swanson School of Engineering, Pittsburgh, PA, USA; ⁴Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, PA, USA

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

Библиография

1. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Nature 2016;530:177-83.
2. Sarma JV, Ward PA. Cell Tissue Res 2011;343:227-35.
3. Severance EG, Gressitt KL, Buka SL et al. Schizophr Res 2014;159:14-9.
4. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B et al. Nat Neurosci 2019;22:374-85.
5. Feinberg I. J Psychiatr Res 1982;17:319-34.
6. Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. J Psychiatr Res 1994;28:239-65.
7. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K et al. Arch Gen Psychiatry 1991;48:563-8.
8. Prasad KM, Chowdari KV, D'Aiuto LA et al. Transl Psychiatry 2018;8:134.
9. Radhakrishnan R, Skosnik P, Finnema S et al. Biol Psychiatry 2017;81:S389.

DOI:10.1002/wps.20725

Кишечная микробиота: недостающее звено в психиатрии

Timothy G. Dinan, John F. Cryan. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. World Psychiatry 2020;19(1):111-112.

Кишечная микробиота включает совокупность микроорганизмов в кишечнике, которые ранее считались мало значимыми с точки зрения психического здоровья, но теперь рассматриваются как «виртуальный орган» весом до 1,5 кг в кишечнике взрослого человека и продуцирующий молекулы, имеющие первостепенное значение для функционирования мозга и психологического благополучия¹.

В кишечнике человека бактерий больше, чем клеток в организме, и мы питаем эти бактерии, в то время как они, в свою очередь, играют фундаментальную роль в поддержании нашего общего здоровья. Толстый кишечник функционирует как ферментер, производящий множество молекул, включая наиболее распространенные нейромедиаторы, такие как гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и серотонин, предшественник серотонина триптофан и бутират, пропионат и ацетат короткоцепочечных жирных кислот².

Существует множество механизмов, позволяющих кишечным микроорганизмам взаимодействовать с мозгом. К ним относятся блуждающий нерв, короткоцепочечные жирные кислоты, триптофан и цитокины³. Некоторые микробы могут оказывать такое влияние только при интактном блуждающем нерве, и не способны на это после ваготомии. Ранее триптофан рассматривался как вещество исключительно пищевого происхождения, однако теперь установлено, что он также синтезируется бифидобактериями и поступает в кровоток, становясь доступным для прохождения в мозг и последующего синтеза серотонина.

Кишечная микробиота вовлечена в широкий спектр неврологических и психиатрических расстройств, включая болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, депрессию, тревожные расстройства и аутизм⁴. Многие из того, что мы знаем о важности кишечных микроорганизмов для функционирования мозга, было получено в результате изучения животных, которые не имеют кишечной микробиоты. Такие животные имеют измененную центральную серотонинергическую систему, меньшее число дендритных шипиков в различных областях мозга, более низкие уровни трофических факторов, наряду с аномальным образованием нейронов из клеток-предшественников в гиппокампе, нарушение миелинизации в префронтальной коре и дефектный гематоэнцефалический барьер.

До сравнительно недавнего времени важность оси «кишечник–мозг–микробиота» как фундаментального компонента стрессовой реакции в значительной степени игнорировалась. O'Mahony с соавт.⁵ изучали микробиоту кишечника у крыс в модели депрессии, вызванной разлучением с матерью. Они сообщили о повышении уровня кортикостерона у таких животных, а также об увеличении содержания провоспалительных цитокинов и уменьшении разнообразия кишечных микробов.

Затем в исследовании депрессии была секвенирована фекальная микробиота⁶. Было набрано сорок шесть пациентов с депрессией и 30 здоровых испытуемых в качестве контрольной группы. Пиросеквенирование с высокой пропускной способностью показало увеличение разнообразия фекальных бактерий у тех, кто в данное время находился в состоянии депрессии, но не в группе, которая ответила на лечение. Это говорит о том, что повышенное разнообразие является скорее состоянием, чем характерным признаком депрессии. Несмотря на обширную межличностную вариабельность, уровни нескольких преобладающих родов различались между пациентами с депрессией и группами контроля. У первых наблюдалось повышение уровня *Enterobacteriaceae* и *Alistipes*, но снижение уровня *Faecalibacterium*.

В исследовании, проведенном в APC Microbiome Ireland, у пациентов с депрессией обнаружился повышенный уровень кортизола наряду со снижением разнообразия фекальных микробов. Когда крысам давали микробиоту от пациентов с депрессией, в отличие от здоровых контрольных животных, у них развивался депрессивный фенотип как с поведенческой, так и с иммунологической точек зрения⁷.

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что некоторые психические расстройства, такие как депрессия, могут быть связаны с дисбиозом кишечника, микробным дисбалансом.

В нескольких исследованиях был изучен состав микробиома у пациентов с биполярным расстройством⁸. В первом опубликованном исследовании, в котором приняли участие 115 пациентов, было сообщено о снижении уровня *Faecalibacterium*. Это открытие было воспроизведено в австрийском исследовании 32 пациентов. Однако датское исследо-