

SCI-CONF.COM.UA

**SCIENCE AND TECHNOLOGY:
PROBLEMS, PROSPECTS
AND INNOVATIONS**



**PROCEEDINGS OF VII INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
APRIL 13-15, 2023**

**OSAKA
2023**

SCIENCE AND TECHNOLOGY: PROBLEMS, PROSPECTS AND INNOVATIONS

Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference

Osaka, Japan

13-15 April 2023

Osaka, Japan

2023

UDC 001.1

The 7th International scientific and practical conference “Science and technology: problems, prospects and innovations” (April 13-15, 2023) CPN Publishing Group, Osaka, Japan. 2023. 498 p.

ISBN 978-4-9783419-1-4

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Science and technology: problems, prospects and innovations. Proceedings of the 7th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Osaka, Japan. 2023. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/vii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-technology-problems-prospects-and-innovations-13-15-04-2023-osaka-yaponiya-arhiv/>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: osaka@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2023 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2023 CPN Publishing Group ®

©2023 Authors of the articles

**РОЛЬ ГЕНА DISC1 ТА ЙОГО ПОЛІМОРФІЗМІВ
У СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДО ШИЗОФРЕНІЇ**

Чорна Тетяна Сергіївна

к.мед.н.

ас. каф. психіатрії,
наркології та психотерапії

Музичук Олексій Михайлович

Студент

Вінницький національний
медичний університет

ім. М. І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

Сутиська Ксенія Юріївна,

Ксинін Мартин Ігорович,

Лучків Ярослав Васильович

Студенти

Івано-Франківський

національний медичний університет

м. Івано-Франківськ, Україна

Вступ: «Шизофренія – це ендогенне прогредієнтне психічне захворювання, яке зазвичай дебютує у молодому віці і характеризується як основними (негативними, непродуктивними, дефіцитарними) розладами апатією, аутизмом, дисоціацією психічної діяльності, так і додатковими (позитивними, продуктивними) симптомами – маяченням, ілюзіями і галюцинаціями, рухово-вольовими, а також афективними розладами [1].

Незважаючи на те, що фенотипово шизофренія перебігає по-різному, нозологія, як правило, є стійкою і призводить до ранньої інвалідизації [2]. Згідно із офіційною статистикою, на шизофренію страждає понад 20 мільйонів людей по всьому світу, а річний приріст становить 1,5 тис. на 10 тис. населення [3, 4]. Також захворювання є однією із 15 основних причин інвалідності [5]. Близько 20% хворих на шизофренією намагалися покінчити життя самогубством хоча б

один раз, а приблизно 5% пацієнтів вмирають внаслідок самогубства щорічно [6, 7].

Згідно із даними Всесвітньої організації охорони здоров'я єдиної причини, яка б сприяла дебюту шизофренії сьогодні не виявлено. Вважається, що взаємодія між генами та рядом факторів навколишнього середовища є причиною початку захворювання. [8].

Сьогодні дедалі більше досліджень зосереджені на встановленні можливих зв'язків між генними варіаціями та ризиком шизофренії. Так, ще у 2000 році Millar et al. вперше виявлено асоціацію гена Disrupted-in Schizophrenia 1 (DISC1) у шотландській родині [9], пізніше також у північноамериканській родині, з високим рівнем захворюваності на шизофренію [10, 11]. Ідентифікація можливих генів-кандидатів, які асоціюються із шизофренією дає змогу діагностувати патологію навіть на її ранніх етапах, а також допомогти у модифікації терапевтичних підходів, базуючись на патофізіологічних шляхах, активованих відповідними генами [12].

Мета: Проаналізувати та встановити роль гена DISC1 та його поліморфізми rs821616 і rs821597 у сприйнятливості до розвитку шизофренії.

Ключові слова: Шизофренія, DISC1, поліморфізми, rs821616, rs821597.

Матеріали та методи: Проведено ретроспективний компаративний аналіз наукових публікацій іноземних дослідників згідно до актуальних рекомендацій PRISMA [13]. Проаналізовано 34 повнотекстові версії літературних джерел в наукометричних базах: PubMed, Google Scholar, WHO, GeneCards.

Результати та обговорення.

Шизофренія – це хронічне прогресивне психічне захворювання, яке має високу ступінь спадковості з полігенним типом успадкування. Нозологія характеризується нейрофізіологічними аномаліями та нейропсихологічними порушеннями [14, 15]. Схильність до розвитку захворювання визначається впливом факторів зовнішнього середовища, полігенного компоненту, а також

їхньої взаємодії [16].

Сьогодні, одним із найбільш асоційованих генів з шизофренією є ген DISC1 (Disrupted-in Schizophrenia 1), який бере участь у багатьох нейронних процесах [17].

Ген DISC1 розташований на довгому плечі першої хромосоми у положенні 1q42.2. Молекулярна маса однойменного білка, експресованого згаданим геном становить 93611 Да, а розмір – 854 амінокислоти [18].

DISC1 задіяний у процесах проліферації нейронів, їхній міграції, а також в пластичності синаптичних утворів різних ділянок головного мозку [19 - 21]. Реалізація геном DISC1 цих функцій протікає незалежно або ж у взаємодії з іншими генами та їх поліморфізмами, зокрема NUDEL, RGS4, G72 (DAOA), GRM3, DISC1, NRG1, YWHAЕ (rs28365859) та ін [22 – 25].

Вплив гену DISC1 на патогенез шизофренії підтверджений низкою досліджень. Наприклад, Hayashi-Takagi A., et al. продемонстрували, що ген DISC1 регулює поверхневі субодиниці глутаматного рецептора різновиду AMPA GLUR1 та збуджуючі постсинаптичні струми у кортикальних нейронах, що створює аномальну активність у різних ділянках мозку [26]. У схожому дослідженні Duan X., et al. показали, що нокдаун гена DISC1 у щурів виявляє ефект проліферації дендритних шипів, збагачених ГАМКергічними та глутаматергічними синапсами у gyrus dentatus [27]. Значний вплив згаданого гена на синаптичні структури висвітлює дослідження Kirkpatrick B., et al., яке довело, що найбільша локалізація DISC1 спостерігалась в постсинаптичних відділах, що власне, підтверджує про залучення гена у регуляції передачі та генерації нервових імпульсів, які пов'язані зі спонтанною активністю нейронів в різних ділянках головного мозку [28].

DISC1 є одним із найважливіших генів, які асоціюються із шизофренією і вважається найбільш дослідженим у цій сфері. Вчені повідомляють, що дисфункція Disrupted-in Schizophrenia 1 підвищує схильність до виникнення не тільки шизофренії, а й низки психічних розладів, зокрема депресії та біполярного афективного розладу [29].

Існують численні дані про те, що поліморфізми DISC1 мають потенційний зв'язок із підвищеним ризиком до шизофренії. Наприклад, у своєму метааналізі Wang H. Y., et al. демонструють зв'язок сприйнятливості нозології із поліморфізмами гена DISC1 rs821616 і rs821597 у китайській популяції [30].

Схожі результати продемонстрували Callicott J. H., et al., які стверджували, що SNP rs1000731 у DISC1 в поєднанні із SNP rs10089 у SLC12A2 значно підвищують ризик до шизофренії. Вчені довели, що у пацієнтів з обома варіантами SNP, прослідковувалось різке зниження активності гіпокампу та пригальмований зв'язок із префронтальною корою [31].

Однак, існують і протилежні дані. Результати GWAS дослідження Rastogi A., et al., показали відсутність зв'язку між rs821597 і шизофренією. Причина такої невідповідності може бути пов'язана з нерівномірністю розподілу населення [32]. Через виражену різницю соціально-економічного статусу та генетичного походження, у різних етнічних групах прослідковується різний зв'язок між генетичними факторами і ризиком до патологій [33].

Цікавим є дослідження Fu X., et al., опубліковане у 2020 році, яке демонструє, що рівні експресії гена DISC1 у пацієнтів із шизофренією, що не отримували антипсихотичну терапію – були значно вищими, ніж у пацієнтів, які отримували відповідне лікування [34].

Висновки: Після проведеного вичерпного порівняльного аналізу наукових видань іноземних вчених, можна відмітити важливість генетичного фактору у формуванні шизофренії. Одним із найбільш вивчених генів, що може мати потенційний зв'язок у сприйнятливості до нозології є ген DISC1. Вчені повідомляють, що дисфункція згаданого гена призводить до модуляції спонтанної активності у різних відділах головного мозку, що власне і передують симптоматиці шизофренії. Поліморфізмами гена DISC1: rs821616 і rs821597 також можуть асоціюватися із патологією, проте важливо зазначити, що існують дані, які не підтверджують цей зв'язок. З метою поліпшення ранньої діагностики шизофренії та оптимізації лікувальних підходів, важливо більш

детально досліджувати усі можливі генетичні фактори та індуковані ними патогенетичні шляхи хвороби. Усі подальші дослідження в цій сфері повинні включати більшу вибірку хворих, а також розширений спектр генів-кандидатів для аналізу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Напрєєнко, О.К., Логановський, К.М., та ін. (2019). Шизофренія: причини виникнення, особливості прояву та лікування. *Антропология*, 2, 10-19. Jauhar, S., Johnstone, M., et al. (2022).
2. Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 399(10323), 473–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
3. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
4. McGrath, J., Saha, S., et al. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews*, 30, 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
6. Palmer, B. A., Pankratz, V. S., et al. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of general psychiatry*, 62(3), 247–253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.247>
7. The Recovery Village. (2020). Schizophrenia Facts and Statistics.
8. WHO | World Health Organization
9. Millar, J. K., Wilson-Annan, J. C., A et al. (2000). Disruption of two

novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Human molecular genetics*, 9(9), 1415–1423. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1415>

10. St Clair, D., Blackwood, D., et al. (1990). Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336, 13-16

11. Sachs, N. A., Sawa, A., et al. (2005). A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Molecular Psychiatry*, 10, 758-764.

12. Lisoway, A. J., Chen, C. C., et al. (2021). Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophrenia research*, 232, 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.010>

13. Page, M. J., Moher, D., et al. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>

14. Bilder, R. M., Goldman, R. S., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *The American journal of psychiatry*, 157(4), 549–559. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.549>

15. Cosway, R., Byrne, M., et al. (2000). Neuropsychological change in young people at high risk for schizophrenia: results from the first two neuropsychological assessments of the Edinburgh High Risk Study. *Psychological medicine*, 30(5), 1111–1121. <https://doi.org/10.1017/s0033291799002585>

16. Henriksen, M. G., Nordgaard, J., et al. (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 322. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>

17. Ross, C. A., Margolis, R. L., et al.. (2006). Neurobiology of schizophrenia. *Neuron*, 52(1), 139–153. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.015>

18. GeneCards – the human gene database. DISC1 gene – GeneCards

19. Kamiya, A., Kubo, K., et al. (2005). A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nature cell biology*, 7(12), 1167–1178. <https://doi.org/10.1038/ncb1328>

20. Meyer, K. D., & Morris, J. A. (2008). Immunohistochemical analysis of

Disc1 expression in the developing and adult hippocampus. *Gene expression patterns : GEP*, 8(7-8), 494–501. <https://doi.org/10.1016/j.gep.2008.06.005>

21. Miyoshi, K., Honda, A., et al. (2003). Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Molecular psychiatry*, 8(7), 685–694. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001352>

22. Hayashi, M. A., Portaro, F. C., et al. (2005). Inhibition of NUDEL (nuclear distribution element-like)-oligopeptidase activity by disrupted-in-schizophrenia 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(10), 3828–3833. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500330102>

23. Takahashi, T., Nakamura, Y., et al. (2014). The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 51, 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.005>

24. Mata, I., Perez-Iglesias, R., et al. (2010). Additive effect of NRG1 and DISC1 genes on lateral ventricle enlargement in first episode schizophrenia. *NeuroImage*, 53(3), 1016–1022. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.010>

25. Nicodemus, K. K., Kolachana, et al. (2007). Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Human genetics*, 120(6), 889–906. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0257-3>

26. Hayashi-Takagi, A., Takaki, M., et al. (2010). Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. *Nature neuroscience*, 13(3), 327–332. <https://doi.org/10.1038/nn.2487>

27. Duan, X., Chang, J. H., et al. (2007). Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell*, 130(6), 1146–1158. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.010>

28. Kirkpatrick, B., Xu, L., et al. (2006). DISC1 immunoreactivity at the light and ultrastructural level in the human neocortex. *The Journal of comparative*

neurology, 497(3), 436–450. <https://doi.org/10.1002/cne.21007>

29. Duff, B. J., Macritchie, K. A. N., et al. (2013). Human brain imaging studies of DISC1 in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a systematic review. *Schizophrenia research*, 147(1), 1–13.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.015>

30. Wang, H. Y., Liu, Y., et al. (2018). Gene polymorphisms of DISC1 is associated with schizophrenia: Evidence from a meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 81, 64–73.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.008>

31. Callicott, J. H., Feighery, E. L., et al. (2013). DISC1 and SLC12A2 interaction affects human hippocampal function and connectivity. *The Journal of clinical investigation*, 123(7), 2961–2964. <https://doi.org/10.1172/JCI67510>

32. Rastogi, A., Zai, C., Likhodi, O., et al. (2009). Genetic association and post-mortem brain mRNA analysis of DISC1 and related genes in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 114(1-3), 39–49.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.06.019>

33. Lanata, C. M., Nititham, J., et al. (2018). Genetic contributions to lupus nephritis in a multi-ethnic cohort of systemic lupus erythematosus patients. *PloS one*, 13(6), e0199003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199003>

34. Fu, X., Zhang, G., et al. (2020). Altered expression of the DISC1 gene in peripheral blood of patients with schizophrenia. *BMC medical genetics*, 21(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01132-9>