

ГЕНЕТИКА ШИЗОФРЕНИИ И АСИММЕТРИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: В ПОИСКАХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЁРОВ

М.В. Загривная¹, Е.Б. Малашичев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины»

Северо-Западного отделения Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Загривная Мария Викторовна — кандидат биологических наук, постдок (стажер-исследователь) биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета; *Малашичев Егор Борисович* — кандидат биологических наук, доцент кафедры эмбриологии и кафедры зоологии позвоночных биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета, ведущий научный сотрудник Лаборатории молекулярной нейробиологии, Отдела экологической физиологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии наук.

Контактная информация: Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра эмбриологии и зоологии позвоночных, Университетская набережная 7/9, Санкт-Петербург, Россия, 199034. Тел.: +7(812)328–96–89. E-mail: malashichev@gmail.com, y.malashichev@spbu.ru (Малашичев Егор Борисович).

Резюме

Обзор посвящен проблеме изучения генетики шизофрении. Рассмотрены исследования, направленные на проверку наиболее обоснованных гипотез общего генезиса шизофрении и латерализации головного мозга человека. Особое внимание уделено теме поиска мутаций в генах, связанных с функциональной и морфологической асимметрией головного мозга.

Ключевые слова: шизофрения, асимметрия, леворукость, гены.

GENETICS OF SCHIZOPHRENIA AND BRAIN ASYMMETRY: IN THE SEARCHES OF MOLECULAR MARKERS

M.V. Zagrivnaja¹, Y.B. Malashichev^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Science, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Saint-Petersburg State University, Faculty of Biology, 7/9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, Russia, 199034. E-mail: malashichev@gmail.com, y.malashichev@spbu.ru (Yegor B. Malashichev — PhD, Associate Professor at the Faculty of Biology, St. Petersburg State University, Leading Researcher in the Institute of Experimental Medicine).

Abstract

The review is devoted to the problem of schizophrenia genetics. The studies aimed at testing the most feasible hypotheses of a common genesis of schizophrenia and the lateralization in the human brain are considered. Particular attention is given to the searches of mutations in genes associated with functional and morphological asymmetry of the brain.

Keywords: schizophrenia, asymmetry, left-handedness, genes.

Статья поступила в редакцию 20.05.14 и принята к печати 03.06.14.

Введение

Шизофрения — полиморфное психическое расстройство или группа психических расстройств, связанных с распадом процессов мышления и эмоциональных реакций [1, 2]. Заболевание характеризуется сочетанием продуктивной симптоматики, включающей галлюцинаторно-бредовую, кататоно-гебефренную, аффективную, и негативной симптоматики, включающей апатию, абулию, алогию, эмоциональную и социальную отгороженность, поведенческие и когнитивные нарушения (памяти, внимания, мышления) [3]; поражает примерно 1 % населения [4]. Частота шизофрении поддерживается примерно на одном уровне, что породило ряд гипотез, увязывающих заболевание с эволюционными изменениями, сыгравшими большую роль в становлении человека разумного (*Homo sapiens*) как вида. К этим эволюционным достижениям относятся: высокие когнитивные [5], творческие способности [6, 7], мануальные навыки, развитая речь [8]. Последние две способности тесно связаны с повышенной асимметрией головного мозга человека.

Межполушарная асимметрия представляет собой одну из фундаментальных закономерностей работы мозга не только человека, но и животных [9, 10]. Еще в XIX веке французскому анатому Полю Брока удалось выявить локализацию речевого центра в лобной доле левого полушария. Он установил, что задняя треть нижней лобной извилины левого полушария (у правшей) имеет отношение к речевой функции. Это было первое указание на неравнозначность (асимметрию) полушарий головного мозга человека [11]. Функциональное различие полушарий (асимметрия) находит свое отражение в макроструктурах мозга человека. Установлено, что область Вернике левого полушария (у правшей) по своей площади достоверно больше, чем симметричная область правого полушария. Эти различия имеются уже у новорожденных, что указывает на генетическую предопределенность морфологической и функциональной асимметрии головного мозга человека [11]. В первой половине XX века были обнаружены структурные различия полей правого и левого полушарий [12]. При оценке размеров и площадей полей новой коры левого и правого полушарий было установлено, что общая площадь нижней лобной извилины у правшей слева больше, чем справа. В нижнетеменных областях коры слева увеличены размеры коры в глубине борозд. Островковая область слева больше, чем справа. Рядом авторов показано, что у правшей при очень высокой вариабельности борозд и извилин в левом и правом полушариях задняя оперкулярная зона (или зона Вернике) в височной области в левом полушарии на одну треть больше, чем в правом [12, 13].

Существует гипотеза, что к эволюционному усилению латерализации головного мозга человека могло привести совершенствование в изготовлении и применении орудий труда и развитие речевых способностей [14]. Французский палеонтолог П. Тейяр де Шарден отметил одно из главных направлений эволюции мозга — связь с генетической эволюцией. К.В. Анохин попытался определить общий объем «усилий эволюции», затраченных на создание мозга, и пришел к выводу, что эволюция генома человека в значительной мере направлена на выполнение задач по генетическому обеспечению организации структур и функций его мозга. Около 70 % генов из генома человека обеспечивают формирование и функционирование нейронных систем мозга [15]. Мутации в одном или нескольких генах могут привести к нарушениям его формирования.

Поиск мутаций в генах, связанных с функциональной и морфологической асимметрией головного мозга у больных шизофренией в фенотипических подгруппах, дает шанс на раскрытие биологических механизмов, обуславливающих формирование асимметрии мозга [16, 17], а также на открытие потенциальных молекулярных маркеров для более точной диагностики шизофрении в будущем. Целью настоящего обзора является критический анализ результатов исследований, направленных на проверку наиболее обоснованных гипотез общего генезиса шизофрении и латерализации головного мозга человека.

Шизофрения и проблема отсутствия молекулярных маркеров в диагностике

Шизофрения характеризуется бредом и слуховыми галлюцинациями, потерей когерентности и логики в мышлении и языке, эмоциональным несоответствием социальному контексту [18–20]. Заболевание, характеризующееся клинической неоднородностью, не имеет четкой и постоянной системы классификации подтипов. Считается, что это расстройство имеет полигенную основу [21]. В 2013 году Американская психиатрическая ассоциация выпустила пятое издание справочника для врачей DSM-5, в котором не упоминаются биологические механизмы психических расстройств. Томас Инсел (Thomas Insel), директор Национального института психического здоровья (NIMH) заявил, что DSM-5 недостаточно обосновано, так как диагнозы базируются на консенсусе о кластерах клинических симптомов, а не на базе объективных лабораторных данных [22]. Дэвид Купфер (David Kupfer) предполагает, что в будущем будет возможно идентифицировать расстройства с использованием биологических и генетических маркеров, что

обеспечит точную диагностику [23]. Таким образом, отсутствие генетических маркёров является одной из важнейших проблем в диагностике шизофрении. Между тем, коэффициент наследуемости шизофрении составляет 80 % [24, 25], что указывает на ее генетическую природу. Несмотря на множество исследований, посвященных поиску генов, связанных с риском шизофрении [26, 27], генетические механизмы, определяющие ее возникновение, остаются всё еще малоисследованными.

Генетические методы исследования шизофрении

В настоящее время идет активный поиск генетических факторов, определяющих психические заболевания; тем не менее результаты в этой области всё еще очень скудны. На сегодняшний день преобладает гипотеза о генетической гетерогенности шизофрении. Идентификация генов, связанных с шизофренией, затруднена по ряду причин:

- выявление слабого влияния генов требует анализа очень больших выборок, при этом различные комбинации аллелей могут проявляться по-разному;

- аллели риска часто различаются между популяциями;

- шизофрения проявляет значительную клиническую неоднородность: существует гипотеза, что это — полиморфное расстройство или даже группа психических расстройств [20].

Для раскрытия роли генов в этиологии шизофрении используют четыре варианта исследования:

1) Исследование сцепления (linkage study) [28] осуществляется путем выявления локусов хромосом, обнаруживающих неслучайное сцепление с болезнью в семьях высокого риска. Недостатком этого метода является его небольшое разрешение: выявленный участок хромосомы может содержать несколько миллионов пар оснований, а значит, тысячи генов. Исследования генетического сцепления могут носить общегеномный характер — genome-wide linkage studies (GWLS).

Исследования по генетическому сцеплению с шизофренией в целом не дали воспроизводимых и убедительных результатов. Исключением являются редкие наследственные формы синдромов, включающих в себя клиническую картину шизофрении и в которых удалось установить конкретное генетическое нарушение в том или ином гене. Примером является делеция в локусе 22q11.2 [29], которая приводит к потере многих генов, в том числе *COMT* (catechol-O-methyltransferase, отвечает за катаболизм нейромедиаторов) и *TBX1* (T-box 1, делеции в этом гене были найдены у индивидуумов с различ-

ными психическими заболеваниями), являющихся генами-кандидатами на роль в развитии шизофрении [30, 31]. Также известна транслокация t(1;11) (q42;q14), затрагивающая ген *DISC1* (disrupted in schizophrenia 1) в крупной семье с рядом психических заболеваний шизофрению, включающих, но не ограничивающихся ею. [32].

2) Метод общегеномного скрининга ассоциаций genome-wide association studies (GWAS) — основан на использовании генетической карты гаплотипов человека HarMap в сочетании с техникой биочипов высокого разрешения. В результате исследований в геноме человека было установлено распределение тысяч полиморфных сайтов — однонуклеотидных замен (SNP) и созданы карты гаплотипов — устойчивых сочетаний вариаций SNP в пределах однонитевой (гаплоидной) последовательности ДНК [33]. Метод GWAS позволяет выявлять все SNP, достоверно сцепленные с тем или иным заболеванием. Точное положение каждого SNP на физической карте генома позволяет идентифицировать ген-кандидат и определять все аллельные варианты, ассоциированные с болезнью. Полногеномный скрининг ассоциаций проводится на больших когортах больных и контрольных индивидуумов (более 1500–2000 человек), что обеспечивает высокую достоверность результатов и включает несколько этапов. На первом этапе выявляются сотни ассоциаций, большинство из которых оказываются ложноположительными. На следующем этапе тем же методом анализируются ассоциации в независимой когорте пациентов и контролей. Только результаты, которые были повторно обнаружены в другой когорте пациентов, но не в когорте контролей, считаются достоверно положительными [34].

GWAS являются на сегодня наиболее масштабным подходом к идентификации генов, ответственных за развитие шизофрении [35, 36]. Это объясняется тем, что данная технология использует до 900 000 однонуклеотидных полиморфизмов генома в группах из нескольких тысяч пациентов и контрольных индивидуумов. Недавнее GWAS-исследование определило 22 участка с геномной значимостью, 13 новых участков, а также ряд участков, которые уже были найдены в предыдущих исследованиях (главный комплекс гистосовместимости [MHC], *C10orf26*, также известный как *WBP1L*, *DPYD* — *MIR137*, *SDCCAG8*, *MMP16*, ген потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа (*CACNA1C*), и большой регион ITIH3 — ITIH4) [37].

3) Обнаружение редких генных вариантов [38]. В отличие от метода GWAS, технология поиска изменения числа копий генов (copy number variants

(CNVs)) позволяет обнаруживать множество редких вариантов — участков хромосомы с делециями или дупликациями длиной от 1000 до нескольких миллионов пар оснований. В случае дупликации может появиться лишняя копия гена, а при делеции становится одной копией меньше и, следовательно, понижается или повышается уровень экспрессии гена [39]. В ряде исследований установлено, что CNV являются факторами риска для психических расстройств, в том числе шизофрении [40–42], умственной отсталости [43] и аутизма [44]. Более того, некоторые конкретные CNV, кроме шизофрении, связаны с риском и других психоневрологических фенотипов: аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также эпилепсии [45]. Например, 22q11.2, первая из CNV, связанных с шизофренией [46], вызывает велокардиофациальный синдром (ВКФС, VCFS), который характеризуется умственной отсталостью, а также и ряд медицинских проблем, таких как аномалии нёба и другие дефекты скелета, пороки сердца [47, 48].

Rees и соавт. [49] проанализировали 6882 больных шизофренией и обнаружили, что 13 из 15 ранее тестированных CNV встречаются у больных шизофренией чаще, чем у контрольных индивидуумов. Из них шесть CNV показали существенную связь с шизофренией ($P < 0,05$): делеции в 1q21.1, *NRXN1*, 15q11.2 и 22q11.2 и дупликации в 16p11.2 и в регионе, связанном с синдромом Ангельмана/Прадера-Вилли (AS/PWS). Все восемь дупликаций в регионе AS/PWS у пациентов были материнского происхождения [49]. Интересно, что при синдроме Прадера-Вилли однородительская дисомия материнского происхождения (когда имеются две копии материнской хромосомы, что приводит к избыточной экспрессии генов, полученных от матери) является важным фактором для риска психоза [50]. Таким образом, в сочетании с другими [51] опубликованными данными, 11 из 15 локусов показывают достаточно убедительную ассоциацию с шизофренией ($P < 4,1 \times 10^{-4}$) [49].

4) Секвенирование генов, являющихся функциональными кандидатами на роль в развитии шизофрении. При данном типе исследования сначала формулируется гипотеза о наличии гена-кандидата, ответственного за поведенческий признак или заболевание. Для обнаружения конкретных мутаций проводят секвенирование ДНК. Затем обнаруженные мутации проверяются путем сравнения с опубликованными в базах данных генетическими последовательностями генов-кандидатов человека, чтобы установить наличие уникальных изменений в генетической последовательности, и проводится анализ генотипов у здоровых лиц той же попу-

ляции, подобранных по типу «опыт-контроль». Исследования проводятся на репрезентативных выборках пациентов и доноров (не менее 100 человек в каждой группе) [34, 52]. Функциональная роль мутаций, отсутствующих у контрольной выборки психически здоровых индивидуумов, изучается с помощью средств биоинформатики, в частности, программ, предсказывающих последствия замены аминокислот [53].

Исследования по поиску генетической связи функциональных генов-кандидатов с шизофренией, имели некоторый успех [35, 36]. Среди обнаруженных генов *MTHFR* (5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase), функциональный кандидат. В новом мета-анализе в очередной раз была подтверждена его ассоциация с шизофренией, причем показанная у азиатов и африканцев, но не европейцев [54]. Также проводится поиск генов — функциональных кандидатов в участках хромосом, сцепленных с шизофренией. Примерами являются гены *DAOA* (D-aminoacid oxidase activator), *DTNBP1* (dystrobrevin binding protein 1), *NRG1* (neuregulin 1) [35] и *LRRTM1* (leucine-rich repeat transmembrane neuronal 1) [55]. Последний ген был обнаружен благодаря идентификации генетического сцепления доминирующей руки с локусом 2p12-q11 [56, 57].

Заслуживает внимания новый подход к изучению генетики шизофрении, который базируется на анализе генов-кандидатов, предположительно ассоциированных с нарушенной асимметрией мозга. Этот подход был выбран нашей лабораторией, благодаря чему были получены первые результаты. В частности, нашей группой были найдены 17 ранее не описанных генных вариантов в следующих генах: *LMO4*, *LRRTM1*, *FOXP2* и *PCDH11X/Y*, которые были подобраны как имеющие связь с асимметрией мозга или речевыми функциями [см. подробнее 58, on-line supplementary information]. Было показано, что мутации в исследованных генах не затрагивают их кодирующие участки. Возможно, данные мутации имеют регуляторный характер, модифицируя мРНК путем регуляции миРНК. Это может вести к изменению количества мРНК в нейронах развивающегося мозга, что в свою очередь, возможно, приводит к изменению профиля межполушарной асимметрии головного мозга. Таким образом, наше исследование подтвердило статус перечисленных генов как генов-кандидатов при развитии шизофрении [58].

Появление методов полногеномного секвенирования показало, что генетическая база шизофрении невероятно сложна. Так, Sh. Purcell и соавт. [59] представили результаты секвенирования экзомов 2536 больных шизофренией и 2543 здоровых добровольцев. Было обнаружено, что и большие

шизофренией, и здоровые контроли имели редкие мутации, но наблюдалась разница в локализации этих мутаций в геноме. У больных было выявлено большое число ультраредких мутаций (1 на 10000), которые затрагивали функцию в определенных подгруппах генов, в числе которых — гены кальциевых ионных каналов и специфических протеиновых комплексов нервной системы, причем обе подгруппы важны для коммуникации между нейронами. Результаты данного исследования согласуются с выводами других авторов: не существует какого-либо одного варианта, который всегда приводил бы к шизофрении, генетический риск обуславливается группами как редких, так и распространенных генных вариантов. В настоящее время в Швеции на основе данного исследования шизофрении создан информационный ресурс с базой, включающей около 27 000 генов (<http://research.mssm.edu/statgen/sweden/>), который будет иметь неопределимое значение среди специалистов в области биомедицины для дальнейших усилий по выявлению факторов, способствующих шизофрении.

Достижения геномных технологий революционизировали нейрогенетику, охватывая полный спектр генетических вариантов. Сотни генов-кандидатов и технологии секвенирования позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью проводить скрининг десятков генов в выборках из десятков тысяч людей. В результате гипотезы, на основе которых выбираются гены для исследования, играют всё возрастающую роль.

Эволюционная гипотеза и гены, связанные с шизофренией

Шизофрения представляет собой эволюционно-генетический парадокс, так как данное заболевание отрицательно сказывается на репродуктивной способности самого больного: заболевание проявляется довольно рано и шанс оставить потомство у больного в целом ниже, чем у других представителей популяции. При этом шизофрения демонстрирует высокую наследуемость: число больных во всех популяциях стабильно $\approx 1\%$ [4]. Поэтому выдвинута гипотеза, что генетическая склонность к шизофрении — вторичное следствие селективного отбора когнитивных черт человека [60], и варианты генов, увеличивающие риск этого заболевания, давали преимущество их носителям, то есть были предметом позитивного отбора в эволюционной истории человечества.

Crespi et al. [61] решили проверить гипотезу позитивной селекции генов риска шизофрении в ходе эволюции человека. Критерием для включения в исследование была генетическая ассоциация генов с шизофренией, выявленная в ходе анализа

ассоциаций (путем сравнения аллельных частот или распределения генотипов между больными и здоровыми индивидуумами), а также в ходе семейного анализа неравновесного сцепления, который определял дифференциальное наследование между больными и здоровыми сиблингами. Гены, связь которых с шизофренией была найдена в ходе единичных исследований, без реплицируемых результатов, были исключены из исследования. Таким образом, авторы отобрали 76 генов, к которым был применен тест на позитивную селекцию, следы которой могут быть выявлены, как уменьшение полиморфизма в популяции в участке генома около локуса. Были получены доказательства позитивного отбора для 28 из 76 генов, ранее связываемых с шизофренией, в том числе для *DISC1*, *DTNBPI* и *NRG1*, то есть генов, которые демонстрируют весьма сильную и реплицируемую (повторяющуюся от исследования к исследованию) функциональную и генетическую связь с этим заболеванием.

Убедительное доказательство ускоренной эволюции было продемонстрировано для гена *DISC1*, особенно для экзона 2, единственного кодирующего участка внутри гаплотипа, ассоциированного с шизофренией. Показано, что гены, ассоциированные с шизофренией, демонстрируют статистически существенное обогащение в сигналах, связанных с позитивной селекцией при анализе в HarMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) по сравнению с контрольной группой из 300 генов, участвующих в нейронной деятельности. Отмечено, что селективные силы, лежащие в основе адаптивной эволюции этих генов, остаются в значительной мере неизвестными. В то же время эти результаты находятся в согласии с другой гипотезой, по которой шизофрения представляет собой дезадаптивный побочный продукт адаптивных изменений в эволюции человека. Под конкретными адаптивными эволюционными изменениями подразумевается творческое мышление или креативность. И действительно, данные психологических экспериментов, биографических исследований и нейрофизиологических обследований, подтверждают гипотезу связи шизотипического мышления с творчеством [6, 7].

Недавно еще несколько исследований подтвердили наличие позитивного отбора по отношению к генам-кандидатам, ассоциированным с шизофренией. Среди этих генов *GABRB2* продемонстрировал свою связь не только с шизофренией, но и с альтруистическим поведением [62]. Наличие позитивного отбора было продемонстрировано для гена *AH11* (Abelson helper integration site 1), расположенного на хромосоме 6q23. *AH11* экспрессируется в мозге, играет ключевую роль в развитии нервной системы,

связан с синдромом Жубера и недавно был связан с аутизмом [63]. Выявлена его ассоциация с шизофренией [64]. Связь гена *AHPI* с какими-либо когнитивными способностями не анализировалась.

Необходимо отметить и другие изменения, сопровождавшие эволюцию человека и могущие быть связанными с шизофренией. Согласно ряду исследований, у больных шизофренией отмечается сниженная полушарная латерализация, влияющая на лингвистические способности и на выбор ведущей руки [65]. Т. Crow предполагает, что шизофрения — это та цена, которую *Homo sapiens* платит за речь [66]. Согласно данной гипотезе, шизофрения также оказывается вторичным следствием эволюционного отбора. И действительно, совершенствование в изготовлении и применении орудий труда и развитие речевых способностей могло привести к усилению латерализации головного мозга (но не ее появлению, как формулирует Crow в крайней форме своей гипотезы). Исследования эндокранных доисторических черепов показало, что по крайней мере морфологическая асимметрия мозга человека имела место уже 2 миллиона лет назад [67].

Есть работы, в которых утверждается, что сниженная асимметрия может иметь ключевое значение не только для шизофрении и различных речевых нарушений [68], но и для проявления творческих способностей [69] и высокого интеллекта [70]. Возможно, на гены, связанные с латерализацией головного мозга, также могли подействовать селективные силы. Некоторые исследователи предполагают, что аллели предрасположенности дают ближайшим родственникам больных адаптивные преимущества, что и объясняет частоту шизофрении. Например, у родственников первой степени родства может быть повышен интеллект или способности к творчеству [70, 71]. В качестве примера можно вспомнить лауреата Нобелевской премии по экономике, выдающегося математика Джона Форбса Нэша, у которого была диагностирована шизофрения. Все эти данные вместе связывают сниженную асимметрию мозга, речь, когнитивные способности и шизофрению и наводят на мысль об их общей эволюционной истории и генетической природе.

Шизофрения, асимметрия мозга и леворукость. Проблема выбора фенотипа для генетических исследований

Выраженная праворукость и латерализация языковых функций — одни из наиболее изученных аспектов асимметрии головного мозга. Более 85 % человеческих индивидуумов на Земле являются правшами [72]. Исследования ископаемых находок говорят о том, что предпочтительная праворукость

человека имела место порядка полумиллиона лет назад [73]. Это говорит о том, что преобладание одной руки в моторных заданиях на популяционном уровне усиливалось уже после расхождения линий людей и человекообразных обезьян [74]. Интересно, что выраженная рукость человека и некоторых человекообразных обезьян, по-видимому, эволюционировала параллельно со становлением бипедальности. Использование рук у приматов, как правило, носит индивидуальный характер и гораздо реже проявляется во всех моторных актах на популяционном уровне [75]. Тем не менее, у человекообразных обезьян, таких как шимпанзе и бонобо, с ярко выраженными способностями к хождению на задних лапах, степень рукости значительна и приближается к таковой у человека, превышая аналогичный показатель у более квадропедальных видов, таких как гориллы [76–78]. Примечательно, что у детей становление рукости в онтогенезе происходит при переходе от ползания на четвереньках к хождению на двух ногах [79], тогда как у горилл, у которых детеныши чаще пользуются двуногой локомоцией, чем взрослые, рукость, наоборот, уменьшается по мере взросления; при этом детеныши (1–3 года) и молодые гориллы (до 9 лет) и дети в возрасте от 2 до 5 лет по степени выраженности рукости вполне сопоставимы, но разница становится двукратной, если сравнивать взрослых людей и горилл [80]. Что до других млекопитающих, некоторые бипедальные виды, такие как кенгуру и валлаби, также демонстрируют высокие показатели рукости [81, 82]. Так, например, в группах гребнехвостого кенгуру 100 % особей латерализованы и демонстрируют высокую степень рукости в разных моторных заданиях как на индивидуальном, так и на групповом уровнях, получая наивысший ранг рукости наряду с человеком [82].

Согласно ряду исследований, рукость коррелирует с асимметрией как моторной коры, так и связанных с языком областей мозга, такими как *planum temporale* [83]. По данным С. Кнехта с соавторами, существует слабая корреляция между языковой латерализацией и рукостью: у правойшей наблюдается доминирование по языку в левом полушарии, так же, как и у большинства левшей, хотя некоторые из левшей все же имеют доминирование в правом полушарии [84]. Членораздельная речь у человека возникла, возможно, через развитие языковых функций в том же полушарии, которое управляет моторными функциями ведущей руки [85]. Недавно экспериментальным путем было продемонстрировано, что при изготовлении доисторических орудий труда и речевых контактах используется общая нервная база, что говорит о коэволюции языка и мануальных навыков [86].

Некоторые исследователи предполагают, что атипичные мозговые асимметрии могут быть ассоциированы с нарушениями развития нервной системы. Обнаружено, что врожденная дислексия связана со структурными и функциональными различиями асимметрии, особенно в регионах, связанных с языком, например, с верхней височной извилиной (которая включает *planum temporale*). Замечено, что шизофрения связана как со сниженной асимметрией *planum temporale*, так и с увеличением распространенности леворукости [87].

Давно замечено, что право- и леворукость у человека носит наследственный характер, причем проявляет большую согласованность у монозиготных, чем у дизиготных близнецов [88]. Наследственный характер, как недавно выяснили, имеет рукость у шимпанзе и, вероятно, других человекообразных обезьян [89]. Долгое время считалось, что асимметрии головного мозга — моногенная черта, которая связана с асимметричным сдвигом мозговых структур, что и определяет выбор ведущей руки. Тем не менее, до сих пор не идентифицирован какой-либо один ген, отвечающий за это. Новейшие исследования с использованием современных молекулярно-генетических методик похоронили гипотезу о моногенности рукости. Например, в 2010 году N. Eriksson et al. провели уникальные полномасштабные исследования ассоциации (GWAS), построенные на генетическом сервисе «23andme», где тестируемые пользователи заполняют ряд опросников, которые позволяют охарактеризовать их фенотип. Данный сервис позволяет тестировать 535 076 различных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В группе из 4268 участников ни один из SNP не показал существенного влияния на выбор ведущей руки. Более того, весь набор SNP, который как-то мог быть связан с предрасположенностью к «рукости», был очень далек от каких-либо значимых результатов [90, 91]. Можно было бы говорить, что причиной отсутствия следов является недостаточная выборка, включающая в себя менее чем 5000 индивидуумов. Тем не менее в случае моногенного наследования признака следовало бы ожидать более значимого эффекта. Аналогичный результат был получен в другом GWAS-исследовании на 3750 индивидуумах, где также не было обнаружено ни одного значимого SNP [92].

Направленные исследования генов-кандидатов, ответственных за связь между генетическими вариантами и право- и леворукостью, также не показали сколько-нибудь значимых результатов. Необходимо отметить, что в случае наблюдения незначительных эффектов они всё же укладывались в рамки гипотезы о мультифакториальной природе данного признака [93, 94].

Интересно, что, в отличие от исследований генов леворукости, проводимых в группах здоровых людей, подобные же исследования, но проводимые в клинических группах, могут давать более многообещающие результаты. Так, в группе больных с биполярным расстройством была показана существенная связь между полиморфизмом гена *COMT* и способностью владения ведущей рукой, но не выбором ее [95]. Также был обнаружен ряд полиморфизмов, которые ассоциированы с выбором ведущей руки у пациентов с дислексией. Среди них ген *LRRTM1* (rs1446109, rs1007371, rs723524), который был ассоциирован с повышенной частотой леворукости. Вариант, ассоциированный с леворукостью — минорный аллель всех трех SNP — имел частоту 9 % и был связан с небольшим сдвигом стандартного отклонения в сторону леворукости при условии, что наследовался от отца [55]. Данная связь не была подтверждена в близнецовых исследованиях, что наводит на мысль о предполагаемом взаимодействии *LRRTM1* с генами восприимчивости к дислексии или средовыми факторами.

Недавно был проведен GWAS — мета-анализ пациентов с дислексией ($n = 728$) с параллельной количественной оценкой сравнительной способности владения ведущей рукой. Был обнаружен генетический полиморфизм в гене *PCSK6* (rs7182874; $P = 8.68 \times 10^{-9}$), имеющий существенную ассоциацию с леворукостью у когорты с дислексией. В общей популяции ($n = 2,666$) связи с выбором ведущей руки и данным полиморфизмом обнаружено не было. Так как кодируемый геном *Pcsk6* белок регулирует активность гена *Nodal* в развитии лево-правой асимметрии у мыши, авторы применили новый подход в GWAS-исследовании, выделив набор генов — ортологов мышинных генов, которые у нокаутных мышей вызывают такие синдромы, как гетеротаксия и *situs inversus* (зеркальное расположение органов). Благодаря этому подходу авторы выявили в человеческих версиях генов новые варианты, ассоциированные со сравнительными навыками владения рукой, а также предположили, что тот же биологический механизм, который отвечает за развитие лево-правой асимметрии тела участвует и в определении ведущей руки. В то же время обнаружена аллельная и локусовая гетерогенность между популяциями с дислексией и без дислексии. Несмотря на то, что ассоциации были выявлены в тех же генетических сетях, конкретные гены, в которых выявлены ассоциированные полиморфизмы, отличались в здоровой популяции и в популяции с дислексией. Например, показавший значительное влияние в популяции с дислексией полиморфизм в гене *PCSK6* не показал сходных значений в общей популяции. Предположительно,

подобная гетерогенность может возникать из-за эпистаза между генами, связанными с дислексией и рукостью [96].

Связь леворукости и шизофрении требует более подробного рассмотрения. Неоднократно сообщалось о том, что среди больных шизофренией выше процент неправоруких, чем среди здоровых индивидуумов [87]. В своем обзоре Сац, Нельсон и Грин (1989) пришли к выводу, что у больных шизофренией существует «атипичный» сдвиг влево в распределении «рукости» и что конкретные модели этого сдвига связаны с определенными клиническими и нейропсихологическими проявлениями болезни [97]. Недавно авторы двух мета-анализов, в которых принимали участие несколько тысяч больных, сообщили, что это заболевание коррелирует с увеличением распространенности леворукости по сравнению с контролем [98, 99]. Был сделан вывод, что подобное «атипичное» доминирование руки — результат нарушения асимметрии мозга, что представляет собой центральный элемент патофизиологии болезни [99]. Но позже были проведены исследования, которые показали, что точку в проблеме связи леворукости и шизофрении ставить рано. Проблема в том, что до недавнего времени при подобных исследованиях достаточно мало внимания уделялось нейрокогнитивным методам. В 2010 году вышла работа [100], посвященная исследованию распространенности леворукости у больных шизофренией. Было протестировано 1445 участников (375 пациентов с шизофренией, 502 здоровых братьев и сестер и 568 неродственных контрольных индивидуумов). Применялся Эдинбургский тест для выявления доминирующей руки, ряд нейропсихологических задач и структурная магнитно-резонансная томография. Авторы исследовали, является ли атипичное доминирование ведущей руки (I) более распространенным у пациентов по сравнению со здоровыми братьями и сестрами и здоровыми участниками, не связанными с пациентами родством (II) семейным; (III), связанным с худшими когнитивными способностями и (IV), связанным с асимметриями серого вещества. Тест на определение доминирующей руки показал у пациентов смещение результатов влево по сравнению с их здоровыми братьями и сестрами, а также с не связанными между собой контролями. Но это смещение исчезло, когда стал учитываться пол тестируемых. Кроме того, не было обнаружено никаких доказательств наличия повышенного семейного риска для неправорукости. Неправорукость не была связана ни с худшими нейрокогнитивными способностями, ни с асимметрией в объеме серого вещества. В то же время, неправорукость была а-

социирована со значительным снижением левосторонней асимметрии в верхней височной извилине, причем не только у пациентов, но и у здоровых контролей. Таким образом, результаты данного исследования не подтвердили того, что «атипичная рукость» — это наследуемый фенотип, связанный с шизофренией. Авторы проведенного исследования пришли к выводу: «рукость» — возможно, просто косвенное и онтогенетически лабильное проявление анатомической асимметрии и вряд ли является хорошим фенотипом при оценке генетической предрасположенности к шизофрении. Действительно, недавнее исследование с использованием нейровизуализации при шизофрении оспаривает саму полезность использования «рукости» в качестве показателя анатомической асимметрии мозга [101]. Авторы данного исследования предполагают, что различия в форме полушарий скорее связаны с языковым доминированием и/или другими проявлениями функциональной латерализации головного мозга. В исследовании Т. Mazouze и коллег было продемонстрировано явное доминирование левого полушария в контроле речи у правшей и большинства левшей, что поставило вопрос о существовании связи между контролем ведущей руки и речи одним и тем же полушарием [102]. Интересно, что в 1999 году было проведено исследование, которое позволяет предположить, что факторы развития, определяющие анатомическую асимметрию мозга и внутренних органов отличаются от тех, которые связаны с функциональной латерализацией языка [16]. Так, у трех индивидуумов с транспозицией внутренних органов — *situs inversus* (врожденное состояние, при котором основные внутренние органы имеют зеркальное расположение по сравнению с их нормальным положением) — наблюдалось обратное положение сильвиевой борозды и объема *planum temporale* лобных и затылочных долей. При этом функциональный МРТ-анализ показал у обследованных индивидуумов характерное для большей части людей левополушарное языковое доминирование и ярко выраженную праворукость [16]. Эти результаты согласуются с результатами другого исследования, в котором показано, что лица с *situs inversus* — как правило, правши и демонстрируют доминирование правого уха в задачах на дихотическое прослушивание (тест, который использовался для оценки левополушарного доминирования прежде, чем стали доступны инструменты для сканирования мозга) [103]. В другом исследовании у субъекта с *situs inversus* была обнаружена обратная анатомическая асимметрия в костях черепа, поверхностных кровеносных сосудах и относительном положении сильвиевой борозды [104]. Предпо-

ложительно, макроанатомия является следствием асимметричного формирования скелета головы, но напрямую не задействует функции подлежащих отделов мозга. Эти данные указывают на отсутствие прямой связи между двумя видами асимметрии у человека. Считается, что на сегодняшний день нет убедительных доказательств прямой связи между развитием висцеральных асимметрий и латерализацией полушарных функций у человека и других позвоночных животных [105]. С другой стороны, нельзя исключить наличие такой связи, например, в ходе эмбрионального развития и опосредованного влияния генных каскадов, участвующих в становлении лево-правой асимметрии тела на асимметрию некоторых нейральных функций [17]. По крайней мере два исследования указывают на существование подобных связей между висцеральными и поведенческими асимметриями. У рыбы даниорио известна линия *fsi* (*frequent situs inversus*). У мальков этой линии часто встречаются различные аномалии лево-правой висцеральной асимметрии от гетеротаксий до полного зеркального переворота внутренних органов, что сочетается с реверсией и некоторых (но не всех исследованных) простых моторных латерализаций [106]. Впрочем, генетическая причина этой аномальной линии рыб до сих пор не установлена, и, вероятно, синдром имеет значимую средовую компоненту. Совсем недавно была сделана попытка прямого эксперимента по направленной реверсии лево-правой оси тела эмбриона (и, соответственно, макроанатомической висцеральной асимметрии) у лягушки (*Xenopus laevis*) с целью исследовать потенциальное воздействие на поведение [107]. Было показано, что рандомизация висцеральной асимметрии или ее реверсия оказывает негативное влияние на обучение в нелатерализованных поведенческих тестах. Таким образом, авторы обращают внимание на некоторую связь между висцеральными асимметриями и работой нервной системы, что делает *Xenopus* удобной моделью для исследования связей различных типов асимметрий.

Неожиданные результаты были получены в исследовании французских ученых [65]. Впервые у больных шизофренией проведен анализ связи между анатомической и функциональной полушарной асимметрией в участках, связанных с речью. Всего было обследовано 27 праворуких пациентов с шизофренией и 54 здоровых правшей. Все прошли сеанс функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с прослушиванием речевых примеров. Были рассчитаны показатели функциональной асимметрии, а также на основе функциональной речевой сети был подсчитан индекс объема

серого вещества (*volume of grey matter (GVAIs)*). В результате была выявлена позитивная корреляция между функциональной и анатомической асимметрией у здоровых индивидуумов, но не у больных шизофренией. Шизофреники имели сниженную функциональную полушарную латерализацию, но связи с изменениями объема серого вещества у них не наблюдалось [65].

В исследовании Bleich-Kohen и соавторов [108] с применением функциональной МРТ, у шизофреников было обнаружено снижение языковой асимметрии в нижней лобной извилине (*inferior frontal gyrus — IFG*) по сравнению со здоровыми контролями, а также наблюдалось снижение функциональной связи между левой и правой нижними лобными извилинами. При этом снижение межполушарной функциональной связи в IFG ассоциировалось с более негативными симптомами у больных шизофренией. Авторы делают вывод, что ассоциация этой региональной аномалии со снижением межполушарных функциональных связей и тяжестью симптомов подтверждает роль крупномасштабной дезорганизации мозга при шизофрении. Это может быть связано с известными структурными аномалиями мозолистого тела, которые ведут к нарушению функциональных межполушарных связей [108].

Всё вышесказанное может играть важную роль при выборе фенотипа для исследований генетической предрасположенности к шизофрении. По всей видимости, следует определить, насколько важна роль тестов на «рукость» для выделения фенотипических подгрупп больных шизофренией. Возможно, следует отдать предпочтение исследованиям с применением функциональной МРТ и речевых тестов. Также следует отметить, что обнаружение сниженной связи между левой и правой нижней лобной извилиной и структурными аномалиями мозолистого тела (*corpus callosum*) требует особого внимания, т.к. известны гены, мутации в которых связаны с данным нарушением. Эти данные могут быть важны для выбора генов-кандидатов для генетического исследования шизофрении.

Заключение

Шизофрения имеет выраженную генетическую природу, но к настоящему времени исследователи сошлись во мнении, что это в высокой степени гетерогенное заболевание. При этом диагноз часто ставится на основании клинических симптомов без использования биомаркёров или критериев нейровизуализации. Отсутствие генетических маркёров является одной из важнейших проблем в диагностике шизофрении. Разнообразные методики генетиче-

ских исследований открывают всё новые гены, но одним из самых перспективных направлений поиска является целевое исследование генов-кандидатов, отобранных согласно имеющейся гипотезе.

Концепция межполушарной асимметрии играет центральную роль в текущих нейропсихологических и патофизиологических моделях шизофрении. Ряд исследований показал, что у шизофреников асимметрия мозга развита в меньшей степени (то есть существует тенденция к симметричности мозговых структур) или может быть реверсирована (то есть доминирование проявляется на противоположной стороне [18, 98, 109]), что, предположительно, является следствием ошибок формирования нормальной асимметрии головного мозга в период эмбрионального развития [110, 111]. Существует гипотеза, что шизофрения — это вторичное следствие позитивного отбора в ходе эволюции человека таких полезных качеств, как высокие когнитивные, творческие, лингвистические способности [112]. Эти качества объединяет полушарная асимметрия. В соответствии с наиболее распространенной гипотезой, с шизофренией может иметь общую генетическую природу также и право-леворукость [113]. И действительно, «руконость» является наиболее очевидным признаком, связанным с асимметрией в организации структур головного мозга и с различиями в функционировании правого и левого полушарий. Наряду с лингвистическими тестами определение ведущей руки является одним из вариантов для формирования фенотипических подгрупп пациентов при поиске общих генетических маркеров шизофрении и полушарной асимметрии. В то же время всё еще недостаточно ясна считавшаяся ранее безусловной связь между ведущей рукой и ведущим по речи полушарием [12]. Поэтому для дальнейших генетических исследований требуется детальный анализ последних открытий, полученных с использованием нейровизуализации межполушарной асимметрии у больных шизофренией. Результатом анализа может стать список генов-кандидатов и набор фенотипов для разделения пациентов на подгруппы, что может помочь в поиске генетических детерминант.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта
Российского научного фонда
(грант № 14-14-00284).

Литература

1. Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien // Handbuch der Psychiatrie. Erstdruck. — Leipzig und Wien: F. Deuticke, 1911.
2. Schizophrenia // Concise Medical Dictionary. — Oxford University Press, 2010.

3. Краснова В.Н., Незнанова Н.Г., Семке В.Я., Тугранова А.С. Психиатрия: Национальное руководство / Ред. Т.Б. Дмитриева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

4. Freedman R. Schizophrenia // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, № 18. — P. 1738–1749.

5. Carmel M., Zarchi O., Michaelovsky E. et al. Association of COMT and PRODH gene variants with intelligence quotient (IQ) and executive functions in 22q11.2DS subjects // J. Psychiatr. Res. — 2014. — Vol. 56. — P. 28–35. / [Электронный ресурс]. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.04.019

6. Nettle D., Clegg H. Schizotypy, creativity and mating success in humans // Proc. Biol. Sci. — 2006. — Vol. 273, № 1586. — P. 611–615.

7. Ogawa L.M., Vallender E.J. Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders // Front Hum Neurosci. — 2014. — Vol. 8, art. 283. — P. 1–10. / [Электронный ресурс]. doi: 10.3389/fnhum.2014.00283

8. Agnatie L.F., Barlowb P., Ghidonic R. et al. Possible genetic and epigenetic links between human inner speech, schizophrenia and altruism // Brain Res. — 2012. Vol. 1476. — P. 38–57.

9. LeMay M. Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1976. — Vol. 280. — P. 349–366.

10. Galaburda A.M., LeMay M., Kemper T.L., Geschwind N. Right-left asymmetries in the brain // Science. — 1978. — Vol. 199, № 4331. — P. 852–856.

11. Шульговский В.В. Основы нейрофизиологии. Учебное пособие. — М.: Аспект Пресс, 2000.

12. Хомская Е.Д. Нейропсихология: 4-е издание. — СПб.: Питер, 2005.

13. Hellige J.B., Longstreth L.E. Effects of concurrent hemisphere-specific activity on unimanual tapping rate // Neuropsychologia. — 1981. — Vol. 19, № 3. — P. 395–405.

14. Falk D. Interpreting sulci on hominin endocasts: old hypotheses and new findings // Front Hum. Neurosci. — 2014. — Vol. 8. — P. 134.

15. Анохин К.В. Психофизиология и молекулярная генетика мозга. Основы психофизиологии / Ред. Ю.И. Александров. — СПб., 2001.

16. Kennedy D.N., O'Craven K.M., Ticho B.S. et al. Structural and functional brain asymmetries in human situs inversus totalis // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — P. 1260–1265.

17. Malashichev Y. Is there a link between visceral and neurobehavioral asymmetries in development and evolution? // Malashichev Y.B., Deckel A.W. (eds.). Behavioral and morphological asymmetries in vertebrates. — Georgetown: Landes Bioscience, 2006. — P. 33–44.

18. Crow T.J. Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language // Trends Neurosci. — 1997. — Vol. 20, № 8. — P. 339–343.

19. Horrobin D.F. Schizophrenia: the illness that made us human // Med. Hypotheses. — 1998. — Vol. 50, № 4. — P. 269–288.

20. Tamminga C.A., Holcomb H.H. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation // Mol. Psychiatry. — 2005. — Vol. 10, № 1. — P. 27–39.

21. Riley B., Kendler K.S. Molecular genetic studies of schizophrenia // Eur. J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 14, № 6. — P. 669–680.

22. Ferris Jabr. No One Is Abandoning the DSM, but It Is Almost Time to Transform It // Scientific American (blogs). — 2013. — May 7. / [Электронный ресурс]. URL: <http://blogs.scientificamerican.com/brainwaves/2013/05/07/no-one-is-rejecting-the-dsm-but-it-is-almost-time-to-transform-it> (дата обращения — 20.07.2014).
23. Kupfer D. Responds to Criticism of DSM-5 by NIMH Director // Psychiatric news alert. — 2013. — May 6. / [Электронный ресурс]. URL: <http://alert.psychiatricnews.org/2013/05/david-kupfer-md-responds-to-criticism.html> (дата обращения — 20.07.2014).
24. Cannon T.D., Kaprio J., Lönqvist J. et al. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study // Arch. Gen. Psychiatry. — 1998. — Vol. 55, № 1. — P. 67–74.
25. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — Vol. 60, № 12. — P. 1187–1192.
26. Gogos J.A., Gerber D.J. Schizophrenia susceptibility genes: emergence of positional candidates and future directions // Trends Pharmacol. Sci. — 2006. — Vol. 27, № 4. — P. 226–233.
27. Nagai T., Ibi D., Yamada K. Animal model for schizophrenia that reflects gene-environment interactions // Biol. Pharm. Bull. — 2011. — Vol. 34, № 9. — P. 1364–1368.
28. Иванов В.И., Ижевская В.Л. Геномика и этика // Геномика — медицине / Ред. В.И. Иванов, Л.Л. Киселёв. — М.: Академкнига, 2005. — С. 349–360.
29. Kobrynski L.J., Sullivan K.E. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes // Lancet. — 2007. — Vol. 370, № 9596. — P. 1443–1452.
30. Paylor R., Glaser B., Mupo A., Ataliotis P. Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2006. — Vol. 103, № 20. — P. 7729–7734.
31. Shashi V., Keshavan M.S., Howard T.D. et al. Cognitive correlates of a functional COMT polymorphism in children with 22q11.2 deletion syndrome // Clin. Genet. — 2006. — Vol. 69, № 3. — P. 234–238.
32. St. Clair D., Blackwood D., Muir W. et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness // Lancet. — 1990. — Vol. 336, № 8706. — P. 13–16.
33. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. — СПб.: Специальная литература, 1997. — 287 с.
34. Баранов В.С. Геномика на пути к предиктивной медицине // Acta Naturae. — 2009. — № 11–12.
35. Burmeister M., McInnis M.G., Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy // Nat. Rev. Genet. — 2008. — Vol. 9, № 7. — P. 527–540.
36. Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y. et al. Genome-wide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1 // Mol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 13, № 6. — P. 570–584.
37. Giusti-Rodríguez P., Sullivan P.F. The genomics of schizophrenia: update and implications // J. Clin. Invest. — 2013. — Vol. 123, № 11. — P. 4557–4563.
38. Schwab S.G., Wildenauer D.B. Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. — 2013. — Vol. 263, Suppl. 2. — S. 147–154. / [Электронный ресурс]. doi: 10.1007/s00406-013-0450-z
39. Голымбет В.Е., Корень Е.В. Вариации числа копий в геноме — новая страница в генетических исследованиях в области психиатрии: международный проект PsychCNVs // Журнал неврологии и психиатрии. — 2010. — № 1. — С. 107–109.
40. International Schizophrenia Consortium: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia // Nature. — 2008. — Vol. 455. — P. 237–241.
41. Walsh T., McClellan J.M., McCarthy S.E. et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia // Science. — 2008. — Vol. 320. — P. 539–543.
42. Xu B., Roos J.L., Levy S., van Rensburg E.J. et al. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia // Nat. Genet. — 2008. — Vol. 40. — P. 880–885.
43. Cooper G.M., Coe B.P., Girirajan S. et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay // Nat. Genet. — 2011. — Vol. 43. — P. 838–846.
44. Pinto D., Pagnamenta A.T., Klei L. et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders // Nature. — 2010. — Vol. 466. — P. 368–372.
45. Burbach J.P., van der Zwaag B. Contact in the genetics of autism and schizophrenia // Trends Neurosci. — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 69–72.
46. Karayiorgou M., Morris M.A., Morrow B. et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11 // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 7612–7616.
47. Driscoll D.A., Salvin J., Sellinger B. et al. Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis // J. Med. Genet. — 1993. — Vol. 30. — P. 813–817.
48. Shprintzen R., Goldberg R., Lewin M. et al. A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome // Cleft Palate J. — 1978. — Vol. 15. — P. 56–62.
49. Rees E., Walters J.T., Georgieva L. et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci // Br. J. Psychiatry. — 2014. — Vol. 204, № 2. — P. 108–114.
50. Ingason A., Kirov G., Giegling I. et al. Maternally derived microduplications at 15q11-q13: implication of imprinted genes in psychotic illness // Am. J. Psychiatry. — 2011. — Vol. 168, № 4. — P. 408–417.
51. Malhotra D., Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics // Cell. — 2012. — Vol. 148. — P. 1223–1241.
52. Marian A.J. Molecular Genetic Studies of Complex Phenotypes // Transl. Res. — 2012. — Vol. 159, № 2. — P. 64–79.

53. *Thusberg J., Olatubosun A., Vihinen M.* Performance of mutation pathogenicity prediction methods on missense variants // *Hum. Mutat.* — 2011. — Vol. 32, № 4. — P. 358–368.
54. *Hu C.Y., Qian Z.Z., Lu S.S. et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism susceptibility to schizophrenia and bipolar disorder: an updated meta-analysis // *J. Neural Transm.* — 2014. — Jun 18. [Epub ahead of print].
55. *Francks C., Maegawa S., Laurén J., Abrahams B.S.* LRR11 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 12, № 12. — P. 1129–1139.
56. *Francks C., Fisher S.E., MacPhie I.L. et al.* A genome-wide linkage screen for relative hand skill in sibling pairs // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 70, № 3. — P. 800–805.
57. *Francks C., DeLisi L.E., Shaw S.H. et al.* Parent-of-origin effects on handedness and schizophrenia susceptibility on chromosome 2p12-q11 // *Hum. Mol. Genet.* — 2003. — Vol. 12, № 24. — P. 3225–3230.
58. *Levchenko A., Davtian S., Petrova N., Malashichev Y.* Sequencing of five left-right cerebral asymmetry genes in a cohort of schizophrenia and schizotypal disorder patients from Russia // *Psychiatr. Genet.* — 2014. — Vol. 24, № 2. — P. 75–80.
59. *Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D.* A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia // *Nature.* — 2014. — Vol. 506, № 7487. — P. 185–190.
60. *Claridge G., Pryor R., Watkins G.* Sounds from the bell jar: ten psychotic authors. — London: The Macmillan Press Ltd., 1990.
61. *Crespi B., Summers K.* Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia // *Proc. R. Soc. B.* — 2007. — Vol. 274. — P. 2801–2810.
62. *Tsang S.Y., Zhong S., Mei L. et al.* Social Cognitive Role of Schizophrenia Candidate Gene GABRB2 // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 4. — e62322. [Электронный ресурс]. doi: 10.1371/journal.pone.0062322
63. *Torri F., Akelai A., Amann-Zalcenstein D. et al.* Fine mapping of AHI1 as a schizophrenia susceptibility gene: from association to evolutionary evidence // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24, № 8. — P. 3066–3082.
64. *Ingason A., Giegling I., Cichon S. et al.* A large replication study and meta-analysis in European samples provides further support for association of AHI1 markers with schizophrenia // *Hum. Mol. Genet.* — 2010. — Vol. 19, № 7. — P. 1379–1386.
65. *Alary M., Delcroix N., Leroux E. et al.* Functional hemispheric lateralization for language in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* — 2013. — Vol. 149, № 1–3. — P. 42–47.
66. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? // *Schizophr. Res.* — 1997. — Vol. 28, № 2–3. — P. 127–141.
67. *Falk D.* Interpreting sulci on hominin endocasts: old hypotheses and new findings // *Front. Hum. Neurosci.* — 2014. — Vol. 8. — P. 134.
68. *Crow T.J.* A Darwinian approach to the origins of psychosis // *Br. J. Psychiatry.* — 1995. — Vol. 167. — P. 12–25.
69. *Bradley S.* Folley and Sohee Park Verbal creativity and schizotypal personality in relation to prefrontal hemispheric laterality: A behavioral and near-infrared optical imaging study // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 80, № 2–3. — P. 271–282.
70. *Burdick K.E., Lencz T., Funke B. et al.* Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15. — P. 1563–1568.
71. *Karlsson J.L.* Mental abilities of male relatives of psychotic patients // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2001. — Vol. 104. — P. 466–468.
72. *Marchant L.F., McGrew W.C.* Human handedness: an ethological perspective // *Hum. Evol.* — 1998. — Vol. 13, № 3–4. — P. 221–228.
73. *Frayser D.W., Lozano M., de Castro J.M.B. et al.* More than 500,000 years of right-handedness in Europe // *Laterality.* — 2012. — Vol. 17. — P. 51–69.
74. *Uomini N.T.* The prehistory of handedness: archaeological data and comparative ethology // *J. Hum. Evol.* — 2009. — Vol. 57. — P. 411–419.
75. *Lehman R.A.W.* Manual Preference in Prosimians, Monkeys and Apes // *Primate Laterality: Current Behavioural Evidence of Primate Asymmetries* / J.P. Ward and W.D. Hopkins (eds.). — Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1993. — Ch. 6. — P. 149–181.
76. *Hopkins W.D.* Comparative and familial analysis of handedness in great apes // *Psychol. Bull.* — 2006. — Vol. 132. — P. 538–559.
77. *Hopkins W.D., Stoinski T.S., Lukas K.E. et al.* Comparative assessment of handedness for a coordinated bimanual task in chimpanzees (*Pan troglodytes*), gorillas (*Gorilla gorilla*), and orangutans (*Pongo pygmaeus*) // *J. Comp. Psychol.* — 2003. — Vol. 117. — P. 302–308.
78. *Hopkins W.D.* Posture and reaching in chimpanzees (*Pan troglodytes*) and orangutans (*Pongo pygmaeus*) // *J. Comp. Psychol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 162–168.
79. *Corbetta D.* Right-handedness may have come first: Evidence from studies in human infants and nonhuman primates // *Behav. Brain Sci.* — 2003. — Vol. 26. — P. 217–218.
80. *Shafer D.D.* Patterns of Handedness: Comparative Study of Nursery School Children and Captive Gorillas // *Primate Laterality: Current Behavioural Evidence of Primate Asymmetries* / J.P. Ward and W.D. Hopkins (eds.). — Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1993. — Chapter 12. — P. 267–283.
81. *Giljov A., Karenina K., Malashichev Y.* Limb preferences in a marsupial, *Macropus rufogriseus*: evidence for postural effect // *Anim. Behav.* — 2012a. — Vol. 83. — P. 525–534.
82. *Giljov A., Karenina K., Malashichev Y.* Does Bipedality Predict the Group-Level Manual Laterality in Mammals? // *PLoS ONE.* — 2012b. — Vol. 7, № 12. [Электронный ресурс]. e51583. doi: 10.1371/journal.pone.0051583
83. *Amunts K., Schlaug G., Schleicher A. et al.* Asymmetry in the human motor cortex and handedness // *Neuroimage.* — 1996. — Vol. 4. — P. 216–222.

84. *Knecht S., Drager B., Deppe M. et al.* Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans // *Brain*. — 2000. — Vol. 123. — P. 2512–2518.
85. *Corballis M.C.* From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness // *Behav. Brain Sci.* — 2003. — Vol. 26. — P. 199–208, discussion — P. 208–260.
86. *Uomini N.T., Meyer G.F.* Shared Brain Lateralization Patterns in Language and Acheulean Stone Tool Production: A Functional Transcranial Doppler Ultrasound Study // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8, № 8. / [Электронный ресурс]. doi: 10.1371/journal.pone.0072693
87. *Shapleske J., Rossell S.L., Woodruff P.W., David A.S.* The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance // *Brain Res. Rev.* — 1999. — Vol. 29. — P. 26–49.
88. *Matheny A.P.* Hereditary determinants of manual torque // *Jr. Percept. Mot. Skills*. — 1979. — Vol. 49, № 3. — P. 751–755.
89. *Hopkins W.D., Adams M.J., Weiss A.* Genetic and environmental contributions to the expression of handedness in chimpanzees (*Pan troglodytes*) // *Genes Brain Behav.* — 2013. — Vol. 12. — P. 446–452.
90. *Eriksson N., Macpherson J.M., Tung J.Y. et al.* Web-based, participant-driven studies yield novel genetic associations for common traits // *PLoS Genet.* — 2010. Vol. 6. — P. 1–20.
91. *McManus I.C.* Right Hand, Left Hand. — London: Orion Books Ltd, 2002.
92. *McManus C., Davison A., Armour J.A.L.* Multilocus genetic models of handedness closely resemble single-locus models in explaining family data and are compatible with genome-wide association studies // *I. Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2013. — Vol. 1288. — P. 48–58.
93. *Van Agtmael T., Forrest S.M., Williamson R.* Parametric and non-parametric linkage analysis of several candidate regions for genes for human handedness // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 10. — P. 623–630.
94. *Van Agtmael T., Forrest S.M., Del-Favero J. et al.* Parametric and nonparametric genome scan analyses for human handedness // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2003. — Vol. 11. — P. 779–783.
95. *Savitz J., van der Merwe L., Solms M., Ramesar R.* Lateralization of hand skill in bipolar affective disorder // *Genes Brain Behav.* — 2007. — Vol. 6. — P. 698–705.
96. *Brandler W.M., Morris A.P., Evans D.M.* Common variants in left/right asymmetry genes and pathways are associated with relative hand skill // *PLoS Genet.* — 2013. — Vol. 9, № 9. — e1003751. / [Электронный ресурс]. doi: 10.1371/journal.pgen.1003751
97. *Satz P., Nelson L., Green M.* Ambiguous-handedness: incidence in a nonclinical sample // *Neuropsychologia*. — 1989. — Vol. 27. — P. 1309–1310.
98. *Sommer I., Ramsey N., Kahn R. et al.* Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. — 2001. — Vol. 178. — P. 344–351.
99. *Dragovic M., Hammond G.* Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2005. — Vol. 111. — P. 410–419.
100. *Deep-Soboslay A., Hyde T.M., Callicott J.P. et al.* Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia // *Brain*. — 2010. — Vol. 133. — P. 3113–3122.
101. *Narr K.L., Bilder R.M., Luders E. et al.* Asymmetries of cortical shape: Effects of handedness, sex and schizophrenia // *Neuroimage*. — 2007. — Vol. 34. — P. 939–948.
102. *Mazoyer B., Zago L., Jobard G. et al.* Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 6. — e101165. / [Электронный ресурс]. doi: 10.1371/journal.pone.0101165
103. *Tanaka S., Kanzaki R., Yoshibayashi M. et al.* Dichotic listening in patients with situs inversus: brain asymmetry and situs asymmetry // *Neuropsychologia*. — 1999. — Vol. 37, № 7. — P. 869–874.
104. *Tubbs R.S., Wellons J.C., Salter G. et al.* Intracranial anatomic asymmetry in situs inversus totalis // *Anat. Embryol.* — 2003. — Vol. 206. — P. 199–202.
105. *Malashichev Y.B., Wassersug R.J.* Left and right in the amphibian world: which way to develop and where to turn? // *Bioessays*. — 2004. — Vol. 26, № 5. — P. 512–522.
106. *Barth K. A., Miklosi A., Watkins J. et al.* Fsi zebra fish show concordant reversal of laterality of viscera, neuroanatomy, and a subset of behavioral responses // *Current Biology*. — 2005. — Vol. 15. — P. 844–850.
107. *Blackiston D.J., Levin M.* Inversion of left-right asymmetry alters performance of *Xenopus* tadpoles in nllateralized cognitive tasks. // *Anim. Behav.* — 2013. — Vol. 86. — P. 459–466.
108. *Bleich-Cohen M., Sharon H., Weizman R. et al.* Diminished language lateralization in schizophrenia corresponds to impaired inter-hemispheric functional connectivity // *Schizophr Res.* — 2012. — Vol. 134, № 2–3. P. 131–136.
109. *Crow T.J.* Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language // *Trends Neurosci.* — 1997. — Vol. 20, № 8. — P. 339–343.
110. *Petty R.G.* Structural asymmetries of the human brain and their disturbance in schizophrenia // *Schizophr Bull.* — 1999. — Vol. 25, № 1. — P. 121–139.
111. *Rapoport J.L., Addington A.M., Frangou S.* The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005 // *Mol. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 10. — P. 434–449.
112. *DeLisi L.E., Sakuma M., Kushner M. et al.* Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia // *Schizophr Bull.* — 1997. — Vol. 23, № 2. — P. 255–271.
113. *Berlim M.T., Mattevi B.S., Belmonte-de-Abreu P., Crow T.J.* The etiology of schizophrenia and the origin of language: overview of a theory // *Compr. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 44, № 1. — P. 7–14.