

2. Islam M.R., Kaurani L., Berulava T., Heilbronner U., Budde M., Pena Centeno T., et al. A microRNA signature that correlates with cognition and is a target against cognitive decline. *EMBO Molecular Medicine*. 2021, 13(11), e13659. DOI: 10.15252/emmm.202013659
3. Eddin A. N., Hamsho, K., Adi, G., Al-Rimawi M., Alfuwais M., Rab S. A., et al. Cerebrospinal fluid microRNAs as potential biomarkers in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023, 15, C. 3-5. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1210191
4. Wei W., Wang Z. Y., Ma L. N, Zhang T. T., Cao Yu, Li H. MicroRNAs in Alzheimer's Disease: Function and Potential Applications as Diagnostic Biomarkers. *Front Mol Neurosci*. 2020, 13, C. 160. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00160

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ ШИЗОФРЕНІЇ

Попова Тетяна Вікторівна

кандидат біологічних наук, доцент, кафедра фізіології,
Дніпровський державний медичний університет
ORCID: 0000-0001-9627-330X

Кривчикова Марія

студентка 2 курсу медичного факультету, кафедра фізіології,
Дніпровський державний медичний університет
ORCID: 0009-0002-6843-692X

Інтернет-адреса публікації на сайті:

<https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6180/>

Шизофренія – це психічний розлад, який вражає 21 мільйон людей у всьому світі. Особи, які страждають на цей розлад, відчувають такі симптоми, як психоз, марення, апатія, ангедонія та когнітивний дефіцит. Дисфункція дофамінергічної передачі сигналів давно пов'язана з патофізіологією шизофренії, зокрема через гіперактивність дофаміну в мезолімбічному шляху. Але останні дослідження поглибили розуміння ролі дофаміну в навчанні з підкріпленням, вказуючи на його складніший вплив, ніж вважалося раніше. Це відкриває нові підходи до пояснення, як порушення дофамінової передачі може сприяти розвитку симптомів шизофренії. На основі цих даних запропоновано оновлену нейронну модель, яка пояснює, як дофамінергічні шляхи можуть зумовлювати парадоксальне навчання у пацієнтів із шизофренією. Зараз також активно розглядається потенціал доклінічних досліджень із застосуванням новітніх нейронаукових методів для перевірки гіпотез цієї моделі [1].

Дофамінові нейрони у вентральній тегментальній області видають сигнал фазової помилки, коли очікування не співпадають із реальністю, стимулюючи навчання. Раніше вважалося, що цей сигнал сприяє лише «навчанню без моделі», пов'язаному з цінністю винагороди. Однак нові дослідження показують, що

він також допомагає формувати асоціації між подіями, незалежно від їхньої цінності. Це означає, що дофамінові помилки не просто відображають значущість стимулу, а діють як загальний навчальний сигнал для формування зв'язків між подіями в мозку [2].

Приблизно у 20% пацієнтів із шизофренією їхня хвороба демонструє обмежену реакцію на адекватні випробування двох різних антипсихотичних препаратів, а лікування негативних симптомів і когнітивного дефіциту залишається незадоволеною клінічною потребою. Існує необхідність зрозуміти фізіологію шизофренії, щоб допомогти визначити нові цілі лікування. Оновлена синаптична гіпотеза шизофренії враховує сучасні докази, що вказують на аномальний розвиток синапсів у групі ризику та хворих. Генетичні дослідження виявили варіанти ризику, пов'язані з елімінацією та пластичністю синапсів, включаючи роль мікроглії та комплементу. Відомо, що в стовбурових клітинах відбуваються зміни в синаптичній сигналізації та підвищену елімінацію синапсів у пацієнтів. У новій, третій версії гіпотези шизофренії запропоновано, що генетичні та екологічні чинники роблять синапси вразливими до надмірної елімінації, що призводить до дисфункції пірамідних нейронів і розвитку когнітивних та негативних симптомів. Це також розгальмовує мезостріатні проєкції, сприяючи дофаміновій гіперактивності та психозу [3].

Останні дослідження зосереджуються на ранньому виявленні осіб із підвищеним ризиком розвитку шизофренії та можливих профілактичних заходах. Раннє виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку шизофренії зазвичай базується на наявності продромальних симптомів, таких як погіршення когнітивних функцій (уваги, пам'яті, мислення), соціальна ізоляція або зниження інтересу до повсякденної активності. Пацієнти з першим психотичним епізодом зазвичай повідомляють про психологічні та соціальні розлади задовго до маніфестації захворювання. Доведено, що психосоціальні та екологічні фактори впливають на ризик психозу, ймовірно, через епігенетичні механізми [4, 5].

Дослідження метилювання ДНК виявили зміни у пацієнтів із шизофренією, проте складно відрізнити вплив захворювання від ефектів антипсихотичної терапії. Наявні дослідження осіб із ризиком на захворювання показали асоціацію гіпометилювання з персистенцією психотичних переживань. Виявлено диференціально метильовані області, включаючи промотор гена GSTM5, що бере участь у захисті від окисного стресу. Інші дослідження пов'язують епігенетичні зміни з порушеннями спрямування росту аксонів, запаленням та сфінгомеліновими шляхами [5].

Окрім дофаміну, до патофізіології шизофренії причетні інші нейромедіатори, такі як глутамат, серотонін, ГАМК, канабіноїди та низка нейропептидів. Серед останніх перспективним терапевтичним кандидатом є окситоцин. Порушення окситоцинергічної регуляції може бути чинником у розвитку захворювання. Існує гіпотеза, згідно з якою дисфункції в дофамінергічній та окситоцинергічній системах у мигдалеподібному тілі

спричиняють хибну емоційну інтерпретацію, що проявляється соціальною відстороненістю, підозрілістю та параноїдальністю. Окситоцин, знижуючи активність мигдалини й премоторної кори та активізуючи потиличні й скроневі ділянки, поліпшує розпізнавання страху на обличчі у пацієнтів. Інтраназальне його введення демонструє потенціал у корекції соціальних когнітивних порушень, добре переноситься та майже не спричиняє побічних ефектів [6].

Дослідження негативних симптомів шизофренії часто зосереджуються на лобовій корі через їхню подібність до апатії, що спостерігається при ураженні цієї ділянки. Найбільш узгоджені результати отримано щодо вентрального смугастого тіла. Один із метааналізів, що охоплює 23 дослідження, показав його гіпоактивацію під час очікування винагороди у пацієнтів із вираженими негативними симптомами. До того ж гіпоактивація цієї ділянки також пов'язана з позитивними симптомами та змінюється під впливом лікування, що ставить під сумнів специфічність знайдених зв'язків. Томографія також висвітлює молекулярні зміни, пов'язані з негативними симптомами. Зокрема, знижений синтез дофаміну в смугастому тілі корелює з цією симптоматикою та відповідає зниженій активації в цій ділянці при очікуванні винагороди. Це підкреслює потребу пошуку нових терапевтичних підходів, які виходять за межі традиційних дофамінових блокаторів [7].

Таким чином, складні фізіологічні механізми шизофренії включають дисбаланс нейромедіаторів (нейрохімічні порушення), генетичні фактори, нейрозапалення, порушення розвитку нейронів та зміни в структурі мозку. Основна увага приділена останнім досягненням у галузі генетики та потенційним терапевтичним мішеням, що беруть участь у синаптичній передачі, пластичності нейрональних мереж, регуляції імунної відповіді та розвитку нервової системи. Подальше вивчення цих аспектів може відкрити нові підходи до персоналізованого лікування та профілактики шизофренії.

Список літератури:

1. S. J. Millard, C. E. Bearden, K. H. Karlsgodt, M.J. Sharpe. The prediction-error hypothesis of schizophrenia: new data point to circuit-specific changes in dopamine activity // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – 47(3). – p. 628-640. – DOI: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8782867/>
2. A. Bartolomeis, M. Ciccarelli. Canonical and Non-Canonical Antipsychotics Dopamine-Related Mechanisms of Present and Next Generation Molecules // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – DOI: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5945>
3. O. D. Howes, E. C. Onwordi. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism // *Molecular psychiatry*. – 2023. – v.28. – pp. 1843-1856. – DOI: <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02043-w>
4. M. Lennart Schulze Westhoff, J. Ladwig. Early Detection and Prevention of Schizophrenic Psychosis // *Brain Science*. – 2022. – 12(1). – DOI: <https://www.mdpi.com/2076-3425/12/1/11>

5. T. Magwai, K. B. Shangase, F. O. Oginga. DNA Methylation and Schizophrenia // Cells. – 2021. – 10(11). – p. 2890. – DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112890>
6. K. K. Goh, C.-H. Chen, H.-Y. Lane. Oxytocin in Schizophrenia: Pathophysiology and Implications for Future Treatment. // Int. J. Mol. Sci. 2021. – 22(4). – p. 2146. – DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22042146>
7. S. Galderisi, S. Kaiser. The pathophysiology of negative symptoms of schizophrenia: main hypotheses and open challenges // The British Journal of Psychiatry. – 2023. – DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.63>

РОЛЬ СОМАТИЧНИХ МУТАЦІЙ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ДНК У ПАТОГЕНЕЗІ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ

Савчук Анастасія Володимирівна

*студентка, Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна*

Михайлова Алла Георгіївна

*старша викладачка, Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0003-4710-9081*

Яніцька Леся Василівна

*кандидат біологічних наук, доцент,
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна
ORCID: 0000-0002-8116-2022*

Інтернет-адреса публікації на сайті:

<https://www.economy-confer.com.ua/full-article/6195/>

Мітохондріальні енцефаломіопатії (МЕП) – це рідкісні генетичні захворювання, які вражають переважно нервову та м'язову системи внаслідок порушення функцій мітохондрій. Класичними прикладами МЕП є синдроми MELAS, MERRF та Лея. У більшості випадків причина є патогенні мутації мітохондріальної ДНК (мтДНК), що успадковані по материнській лінії. Однак частина випадків обумовлена соматичними мутаціями, включаючи великомасштабні делеції або точкові варіанти мтДНК, що виникають de novo [2, 5].

МтДНК присутня в клітині у великій кількості копій, що зумовлює явище гетероплазмії – одночасне існування нормальних і мутантних копій. Коли рівень мутантної ДНК перевищує поріг (залежно від мутації – 60-90%), відбувається порушення енергетичного метаболізму клітин [4, 5]. Одна й та сама мутація може викликати широкий спектр фенотипових проявів – від безсимптомного носійства до тяжкої патології [2, 4].

Синдром MELAS найчастіше асоціюється з мутацією m.3243A>G у гені tРНК^{Leu}(UUR), синдром MERRF – з мутацією m.8344A>G у гені tРНК лізину,