

## تاثیر ژن nNOS در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی

کنترل شود، از مرگ یاخته های مغزی جلوگیری می شود. هر چه تشخیص و درمان به تعویق بیافتد مرگ یاخته های مغزی موجب بی تاثیر شدن درمان دارویی خواهد شد. [۱۸]

نظر به دلایل مستند و تجربی و انگیزه های انسانی، کشورهای پیشرفته صنعتی از چند دهه پیش به فکر اقداماتی در جهت تشخیص و درمان سریع روانپریشی ها به ویژه اسکیزوفرنی افتادند. پژوهش های پزشکی در یکی دو دهه ی گذشته و به پیرو آن روانپزشکی، روی پزشکی مولکولی تمرکز شده است. به جای تمرکز بر فرضیه پردازی های پر شاخ و برگ در مورد مسائل محیطی و روانشناختی و جامعه شناختی کوشش خود را برای تشخیص و درمان به ژن ها و مولکول ها معطوف کرده است. [۱۶][۱۷]

به هر روی در این باره تاکنون ژنی به عنوان ژن بیش بینی کننده، که دارای تکرار در کل جمعیت بیماران اسکیزوفرنیک باشد، شناخته نشده است. همچنین نظر به هترو ژن بودن بیماری اسکیزوفرنی و تنوع قومیت های نژاد ایرانی و نیز فاکتورهای مداخله گر دیگر نظیر ازدواج های فامیلی، ما با این بررسی با مبنا قرار دادن مدارک علمی معتبر طی چندین مطالعه مبنی بر دخالت NO در اسکیزوفرنی [۲۲] به دنبال یافتن ارتباط احتمالی و ارزشیابی پلی مورفیسم ژن nNOS (آنزیم تولید کننده NO در اعصاب) به عنوان مارکرهای مرتبط با شدت نشانه ها، استعداد ابتلاء و درمان در جمعیت مبتلایان به اسکیزوفرنی ایرانی هستیم. بیش از یک قرن است که بیماری اسکیزوفرنی شناخته شده است، در این مدت دانش و فهم ما در باره ی مکانیسم های بیماریزایی، فرایندهای بیوشیمیایی حاکم بر بیماری و درمان های موثر نسبت به گذشته، به میزان زیادی افزایش یافته است [۱۵]، [۲۲]. بیماری اسکیزوفرنی یک نارسایی شایع مرموز، ناتوان کننده و پیشرونده روانی است، که دارای نشانگانی همچون توهم و هذیان، گفتار آشفته، دگرگونی هایی در حافظه و اراده، اختلال شناخت و ... است که این نشانه ها هم اکنون مبنای تشخیصی این بیماری است [۲]، [۳]. البته بی توجهی به نشانه ها در گام های نخستین بروز اسکیزوفرنی از سوی بیمار و اطرافیان سبب پیشرفت بیماری

اسکیزوفرنی یا روانگسختگی یک بیماری شایع و ناتوان کننده روانی است [۱] که با نشانه هایی همچون روانپریشی مزمن و اختلال روانی همراه است. از میان نمودهای برجسته ی این بیماری که پایه ی تشخیصی آن نیز است، نبود پیوند منطقی در رفتار و گفتار، هذیان، توهم، ناتوانایی درک و بیان واقعیت، افسردگی شدید، عقب نشینی اجتماعی، اختلال در شناخت افراد، مشکل در کار و حافظه طولانی مدت و عملکردهای اجرایی و سرعت پردازش است [۲]، [۳]، [۴]. این بیماری دارای شیوع ۱٪ جهان دارد [۱۲] [۳]، که در سال ۲۰۱۱ در حدود ۲۴ میلیون انسان را در سر تا سر جهان درگیر خود کرد [۷]. آخرین بررسی شیوع شناسی بیماری های روانی (از جمله اسکیزوفرنی) در ایران در سال های ۸۹ و ۹۰ در جمعیت ۱۵ تا ۶۴ سال انجام شد، نشان داد که میانگین شیوع بیماری های روانی در جامعه ی ما ۲۳،۶٪ است، که در زنان رتبه اول و در مردان رتبه دوم در کشور دارد. رویهمرفته حدود ۱۴٪ در میان بیماری های کشور را به خود اختصاص می دهد که رقم چشمگیری است [۱۳]. بیشتر این بیماران روانی که نیازمند بستری دراز مدت، توانبخشی و صرف هزینه های زیادی هستند را مبتلایان به اسکیزوفرنی تشکیل می دهند [۱۴] برای نمونه ۷۵٪ بیماران بستری در مرکز روانپزشکی رازی و ۹۰٪ بیماران بخش های توانبخشی دراز مدت این مرکز، بیماران اسکیزوفرنی هستند. بخش چشمگیری این بیماران بالای ۶۰ سال سن دارند و سالمند تلقی می شوند. با توجه به اینکه آغاز بیماری در جوانی بوده، این پدیده نشان دهنده ی ناکارایی درمان، تشخیص نادرست و یا تشخیص دیر هنگام است [۱۵]. طول عمر بیماران اسکیزوفرنیک به دلایل گوناگون و از جمله اقدام به خودکشی، پایین تر از کل جمعیت است. لازم به ذکر است که در این بیماری ۵۰٪ بیماران (در صورت عدم درمان) اقدام به خودکشی می کنند و ۱۰٪ آنان سرانجام در اثر خودکشی از دنیا می روند. همچنین شمار چشمگیری از بیماران دچار سوء مصرف مواد، انزوای اجتماعی، رفتار های کیفی می شوند [۲۸] [۱۵] که سبب تحمیل هزینه های قابل توجه اقتصادی و انسانی می شود. بدین روی پژوهش برای یافتن مارکرهای مولکولی مناسب برای تشخیص و غربالگری زودرس و پیش از آشکار شدن نشانه های اسکیزوفرنی، برای درمان دارویی موفق تر را بسیار ضروری می نماید [۱]، [۱۵].

پژوهش های بسیاری نشان داده است که هر چه درمان بیماران روانپریش سریع تر آغاز شود، امکان بهبود آنان بیشتر می شود و درمان زود هنگام با سرانجام مناسب تر برای بیماران مرتبط است و از عوارض شدید این بیماری ها می کاهد. اگر حمله حاد اسکیزوفرنی با درمان سریع و در صورت لزوم بستری فوری

و سرانجام منجر به مقاومت به درمان موجود و مرگ یاخته های عصبی می شود [۱۵]. آمار اسکیزوفرنی در مردان ۱,۴ برابر بیشتر از زنان رواج دارد [۸] و نمود اسکیزوفرنی در درازای زندگی در حدود ۰,۳-۰,۶۶٪ به ازای هر ۱۰۰۰۰ نفر در سال است [۳]. اسکیزوفرنی بیشتر در سنین جوانی بروز می کند و اوج بروز این بیماری در مردان در سنین ۲۰ تا ۲۸ سال و در زنان ۲۶-۳۲ سال است [۹] و نمود بیماری پس از ۴۵ سالگی و در دوران کودکی کمیاب است [۱۰], [۱۱]. بنابراین بیشتر بیماران اسکیزوفرنیک سالمند، در دوران جوانی به این بیماری دچار شده اند و همراه با آن به سن سالمندی رسیده اند [۱۵] در نبود درمان، این بیماری می تواند منجر به انزوای اجتماعی، خودکشی، سوء مصرف و وابستگی به مواد، رفتارهای کفری و... شود [۲۸]. درمان زود هنگام این اختلال می تواند از مرگ یاخته های مغزی جلوگیری کند و هر چه تشخیص و درمان به تعویق بیافتد مرگ یاخته های مغزی موجب بی تاثیر شدن درمان دارویی خواهد شد [۱۸]. برپایه ی پژوهش ها و بررسی های انجام شده بر روی خانواده ها و دوقلوها نقش عوامل ژنتیکی نسبت به سایر عوامل قوی تر است [۱], [۸]. پیشینه ی بیماری در خویشاوندان درجه یک دچار به این اختلال به عنوان یکی از قویترین عوامل پیش بینی کننده، ایجاد و توسعه اسکیزوفرنی در افراد در نظر گرفته می شود. نیاز به یادآوری است که فراوانی این بیماری در دوقلوهای تک تخمکی (همسان) ۴۸٪ است. داشتن پدر و مادر اسکیزوفرنیک به معنای افزایش ۱۳٪ خطر ابتلا فرزندان به این بیماری است [۲۱], [۸]. پژوهش های انجام شده در دو دهه گذشته ژن های کاندیدیای بسیاری را شناسایی کرده است که هیچ یک به طور قطع در کل جمعیت این بیماران تکرار نشده است [۲۱]. گرچه در سایه ی پژوهش هایی که در یکصد سال گذشته، در زمینه ی بیوشیمیایی بیماری های روانی، گیرنده های سطح یاخته های عصبی و شناخت بیشتر این نارسایی بوده است، گرچه این پیشرفت ها دستاوردهایی چشمگیری نیز داشته (دست کم افزایش ۲۱٪ی درمان های موفق داشته است) ولی هنوز به تشخیص و درمان ریشه ای فاصله ای هست و تنها ۲۵ درصد بیماران بدون برگشت دوباره ی بیماری را دارند. در این میان اهمیت شناخت مارکرهای ژنتیکی وابسته در اسکیزوفرنی به جهت تشخیص زود هنگام این اختلال سبب شده است که تمرکز برای تشخیص و درمان این بیماری به ژنها و مولکول ها معطوف شود. [۱۶], [۱۷], [۱۹] تحقیقات متمرکز بر جمعیت بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نشان داده است که حداقل ۲٪ این افراد دارای حذف در ناحیه کروموزومی ۲۲q۱۱ در مقایسه با شیوع ۰,۰۲۵٪ در عموم هستند. این ناحیه کروموزومی ژنهای COMT و PRODH را در خود جای داده که تحقیقات ارتباط آنها با اسکیزوفرنی را نشان داده اند. [۱], [۳۱]

ژن های بسیار دیگری، همچون ژن ها جدول زیر به عنوان ژن های کاندید در ایجاد استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی شناخته و با روش های مختلف وابستگی آن با اسکیزوفرنی ثابت شده است [۳۱], [۲۱].

AKT1	BDNF	CHRNA7	MRDS1	MUTED	D3R	COMT	DAAO	MAO-A
Neuregulin	DAOA	Nur77	DISC-1	PPP3CC	PRODH2	Dysbindin	GAD1	RGS4
GRM3	Erb-B4	FEZ1	Tyrosine hydroxylase		D2R	Spinophyllin	NOTCH4	GRIN2B
GABRB2	DTNBP1	DRD2	DAOA(G72)	eNOS				

با دقت بر عملکردهای ژن های بالا دیگر ژن هایی که ارتباط آنها با اسکیزوفرنی به اثبات رسیده است، به الگویی برای تعیین ژن های کاندید در اسکیزوفرنی خواهیم رسید بدین نحو که اکثریت قریب به اتفاق ژن های فوق دارای عملکردهایی در انتقال سیگنال ها در CNS، فعالیت های مرتبط با انتقال سیناپس ها و توسعه ی نورون ها را دارا است [۳۱] برپایه ی بررسی های بسیاری که انجام شده، از ژن هایی که گمان وابستگی آن ها با اسکیزوفرنی می رود، ژن های کد کننده آنزیم NOS (نیتریک اکساید سنتاز) که توانایی تولید NO دارند [۳۱], [۲۲]. نیتریک اکساید سنتاز ها خانواده ای از آنزیم ها است که تولید نیتریک اکساید (NO) از L آرژنین را در حضور تعداد ی کوفاکتور کاتالیز می کنند. در بدن پستانداران سه نوع آنزیم NOS با نام های eNOS, iNOS, nNOS وجود دارد که هر سه ی این آنزیم ها از راه تولید NO می توانند با اسکیزوفرنی مرتبط باشند. لازم به ذکر است که هر سه نوع آنزیم NOS در CNS حضور دارند [۲۲], [۲۱].

مادر این بررسی به دنبال یافتن ارتباط احتمالی و ارزشیابی پلی مورفیسم شایع ژن NOS۱ (کد کننده nNOS) به عنوان مارکرهای مرتبط با شدت نشانه ها، استعداد ابتلاء و درمان هستیم. ژن NOS۳ با جایگاه سیتوژنتیکی ۱۲q۲۴.۲۲، پروتئینی با نام Neuronal nitric oxide synthase یا nNOS را ایجاد می کند [۳۲]. nNOS وظیفه ی تولید NO در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی را بر عهده دارد [۲۳], [۲۴].

معادله ستر NO توسط nNOS طی واکنش زیر است: [۲۲]



این ژن دارای یک پلی مورفیسم شایع G-A ۸- است [۲۴] که شیوع آن در چندین بیماری مرتبط با CNS شناخته شده است [۲۵], [۴۷], [۲۶]. با توجه به این نکته که بسیاری از ژن ها اثرات مشترکی در بیماری های روانی دارند و اسکیزوفرنی هم در CNS ایجاد اختلال می کند [۲۷], [۲۹] به نظر احتمال ارتباط nNOS با اسکیزوفرنی وجود داشته باشد.

NO تولیدی توسط NOS دارای عملکردها و وظایف زیادی است که از جمله آنها به موارد زیر می توان اشاره داشت که ارتباط nNOS را با اسکیزوفرنی امکان پذیر می سازد: NO یکی از ساده ترین مولکول های فعال بیولوژیکی با شیمی منحصر به فرد و یکی از مولکول های اندورژنی است که عملکرد های همانند هورمون، گونه های فعال اکسیژن (NOS)، نوروترنسمیتر، واسطه ی ساختار، واسطه ی القایی، مولکول حفاظت کننده ی سلول و مولکول کشنده سلولی دارد. NO برای تأثیری که بر فرآیند های توسعه اعصاب در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) دارد مشهور است [۳۳]. این مولکول در تعدادی از عملکرد های فیزیولوژیکی همچون آزاد سازی دوپامین، نور ادرنالین، حافظه و یادگیری، تنظیم سیستم های مرتبط با رگ ها و مقاومت آنها در برابر آسیب است که اکثریت این فرایندها در بیماران اسکیزوفرنیک دچار اختلال است همچنین ارتباط NO با اختلالات به خصوص بیماری اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی، افسردگی های عمده، بیماری آلزایمر، هانتینگتون، اختلال سوء مصرف مواد و الکلیسم، ایسکمی و سکتة مغزی طی چندین مطالعه به اثبات رسیده است [۳۶، ۳۴].

NO یک مولکول پر نشده است با هفت الکترون برای نیتروژن و هشت الکترون برای اکسیژن که یازده الکترون ظرفیت پورته ی آن هستند که یک الکترون جفت نشده را در بالاترین اوربیتال رها می کنند. این ساختار مولکولی به این معناست که NO یک رادیکال آزاد است و متناوبا با مولکول هایی که دارای الکترون های غیر جفت شده هستند واکنش می دهند که دلیل عمر کوتاه این مولکول است. بنابراین NO به عنوان یک رادیکال اکسیژن در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی شناخته می شود. این مولکول یک گاز به شدت قابل انتشار است و قادر است از غشاهای زیستی بدون هیچ سختی عبور کند و بیشتر فعالیت پاراکراین نسبت به اندوکراین داشته باشد، گرچه که نیمه عمر آن تنها چند ثانیه است حتی در این مدت کوتاه می تواند صد ها میکرومتر انتشار یابد که باعث می شود عمل تعداد زیادی نورون را در حوضه اطراف محل تولید تحت تأثیر قرار دهد. شواهد فراوانی در سال های اخیر امکان اثر رادیکال های آزاد بر تغییرات نورو پاتولوژیکی اسکیزوفرنی و دیگر اختلالات عصبی را اثبات کرده اند [۳۷، ۲۲].

NO با دیگر ROS ها واکنش داده (برای نمونه  $O_2$ ) تولید ترکیبات مشتق شده سمی را واسطه می کند. شامل ONOO و دی اکسید نیتروژن ( $NO_2$ ) و دی نیتروژن تری اکسید ( $N_2O_3$ ) که در صورتی که در سطح پاتولوژیکی تولید گردند می تواند عملکرد سلول های مغزی را تحت تأثیر قرار دهد و با انتشار در طول غشا ها، باعث آسیب در نقاط دورتر از سنتز خود شود همچنین این واسطه ها می توانند با همه ی کلاس های بیومولکول ها همچون لیپید، DNA، تیول، آمینو اسید و فلزات واکنش داده و منجر به اکسیداسیون و

نیترا تاسیون مولکول ها شوند. [۳۸] ONOO می تواند با بر هم کنش با گروه های تیول پروتئین و همچنین به وسیله تجزیه ONOO به رادیکال های هیدروکسیل بسیار قوی به عنوان نوروتوکسین عمل کند که میتواند با مرگ یاخته های مغزی در بیماران اسکیزوفرنیک مرتبط باشد [۳۹].

دارا بودن میزان بالای فعالیت متابولیک اکسیداتیو در مغز نسبت به سایر ارگان های بدن و همچنین جذب زیاد اکسیژن و سطح پایین آنزیم های آنتی اکسیدان محافظ، بالا بودن سطح غشای نسبت به حجم سیتوپلاسم، بالا بودن PUFA که به سادگی قابلیت اکسیده شدن دارد، سبب شده تا مغز بیشتر در معرض NOX ( $NO_2$  و  $NO$ ) مشتق شده از NO و اثرات مخرب ناشی از اکسیداسیون لیپیدهای غشا باشد [۴۰، ۲۲]. NO به عنوان یک مدياتور مشابه انتقال دهنده ی عصبی (نوروترنسمیتر) است که می تواند ماشه ی آغاز فرآیند های عصبی همچون پارکینسون، آلزایمر، اعتیاد به الکل و اسکیزوفرنی فرض شود [۴۱]. NO همچنین می تواند در انتقال نان سیناپسی از طریق مایعات خارج سلولی و غشای سلولی انتشار یابد و با عبور از غشاهای زیستی و اثر بر روی مولکول هدف در داخل سلول تأثیرات خود را بر نورون ها اعمال کند. [۴۲، ۴۳]

متابولیسم فسفولیپید در سلول های مغز و گلبول های قرمز در بیماران اسکیزوفرنیک دچار تغییر است و اختلاف برجسته ما بین ترکیب اسید های چرب، فسفاتیدیل اتانول آمین در قشر پیشانی بیماران اسکیزوفرنی گزارش شده است، اخیرا نیز کاهش مقدار فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین در بررسی بافت مغز بیماران اسکیزوفرنی پس از مرگ در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد که می تواند در نتیجه فعالیت NOX باشد. NOX با لیپید های غیر اشباع در *in vivo* و *in vitro* از طریق یک سری مکانیسم های پیچیده تعامل دارد که منجر به آغاز اکسیداسیون و تشکیل ترکیبات نیترا ته را می دهد. NO و ONOO همچنین به طور قوی فعالیت اکسیداتیو آنزیم هایی که مولکول های سیگنالینگ لیپیدی تولید می کنند را تعدیل می کند. از این طریق NOX می تواند دارای چندین اثر و همچنین اثرات پیچیده بر واکنش های انتقال سیگنال با واسطه ی لیپید داشته باشد. لیپید های غشا های نورونی از نظر مقدار و کیفیت منحصر به فرد هستند و به شدت برای عملکرد نورونی و رشد و تمایز مغز مهم و ضروری اند. [۲۲]

کشته شدن نورون ها با واسطه ی NMDA شامل رادیکال های آزادی همچون  $O_2$  و NO است که میتواند در اسکیزوفرنی دخیل باشد [۲۱، ۲۲].

افزایش میزان NO در سرم و پلاسما و همچنین مغز بیماران اسکیزوفرنیک پس از مرگ، در چندین مطالعه مجزا مشخص

شده، همچنین در چندین مطالعه ثابت شده است که مسیر آرژنین NO (که توسط NOSها کاتالیز می شود) در پاتو ژنزیس اسکیزوفرنی دخیل است [۲۱] [۲۲].

فعالیت کل آنزیم NOS در بیماران اسکیزوفرنیک نسبت به بیماران تحت درمان با دارو و افراد سالم بالاتر است. [۲۲] تغییرات موضعی در جریان خون مغز در مناطق subcortical، کمربندی قدامی و قشر لیمبیک در طول توهم در بیماران اسکیزوفرنیک نیز مشاهده شده است که میتواند از عملکردهای وابسته به افزایش NO تولیدی توسط eNOS یا nNOS باشد چرا که NO در عروق خونی سبب تنظیم مقاومت عروق توسط مهار انقباض ماهیچه های صاف عروق میشود، [۲] [۲۴].

در دو مطالعه نشان داده شده که مولکول NO در فرایندهای مربوط به شناخت و حافظه به شدت درگیر است، که این فرایندها در بیماران اسکیزوفرنیک دچار اختلال هستند [۴۸]، [۴۹].

ژن AKT1 به عنوان ژن ایجاد کننده استعداد اسکیزوفرنی شناخته شده است [۲۱]، [۴۷] از سوی دیگر NOS سوبستری جهت سفزیه شدن توسط AKT برای عمل افزایش تولید NO در مسیر غیر وابسته به کلسیم NOS است [۴۵]، [۵۶].

ژن DRD2 و NOTCH4 که به ترتیب دارای عملکرد در سیگنالینگ دوپامین و توسعه ی نورونی هستند به عنوان ژن های ایجاد کننده استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی شناخته شده اند [۲] با توجه به این نکته که NO نیز دارای فعالیت های مرتبط با دوپامین و توسعه ی نورونی است [۲۲]، احتمال دیگری است بر دخیل بودن NOS در اسکیزوفرنی. کلبه ی دلایل فوق نشان از ارتباط NOS ها با بیماری های عصبی و روانی همچون اسکیزوفرنی دارد، لذا بررسی ارتباط پلی مورفیسم های ژن NOS1 با استعداد ابتلا و تشخیص زود هنگام بیماری و رویکردهای جدید درمانی میتواند حائز اهمیت باشد.

در سال ۲۰۰۶، در یک بررسی که توسط ریف و همکاران انجام شد ژن nNOS به عنوان ژن کاندیدا در بیماری اسکیزوفرنی معرفی شد. [۶]

در سال ۲۰۰۲، شینکای و همکاران در پژوهشی، وابستگی پلی مورفیسم ژن nNOS را با احتمال ابتلا به اسکیزوفرنی اثبات کرده اند. [۳۲]

در مقاله مروری اکیول و همکاران که در سال ۲۰۰۴ منتشر شد پیوند میان NO و بیماری های روانی و عصبی همچون اسکیزوفرنی، اختلال دو قطبی، افسردگی های عمده، بیماری آلزایمر، هانتینگتون، اختلال سوء مصرف مواد و الکل و سخته مغزی با رفرنس قرار دادن بیش از ۵۰ مطالعه بررسی و وابستگی NO از راه های گوناگون با این بیماریها و مکانیسم های ایجاد آنها و از جمله اسکیزوفرنی اثبات، و مشخص شد که فعالیت کل آنزیم NOS در بیماران اسکیزوفرنیک نسبت به بیماران تحت درمان با دارو و افراد سالم بالاتر است. [۲۲]

در دو بررسی نشان داده شده که مولکول NO در فرایندهای مربوط به شناخت و حافظه به شدت درگیر است، که این فرایندها در بیماران اسکیزوفرنیک دچار نارسایی است [۴۸]، [۴۹].

افزایش میزان NO در سرم و پلاسما و همچنین مغز بیماران اسکیزوفرنیک پس از مرگ، در چندین پژوهش جداگانه مشخص شده. همچنین در چندین مطالعه ثابت شده است که مسیر آرژنین NO (که توسط NOSها کاتالیز میشود) در پاتو ژنزیس اسکیزوفرنی دخیل است [۲۱] [۲۲].

در سال های ۲۰۰۷ تا ۲۰۱۰ در پنج پژوهش، پیوند میان ژن nNOS و بیماری اسکیزوفرنی از راه مسیر های سیگنالینگ با آزمایش هایی بر روی موش و انسان اثبات شد [۴۵]، [۴۶]، [۵۰]، [۵۱] در سال ۲۰۰۴ بررسی ارتباط پلی مورفیسم های eNOS با اسکیزوفرنی در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی در جمعیت کره انجام گرفت و ارتباط معنی داری مابین این ژن و آسیب زایی اسکیزوفرنی مشاهده نشد. [۴۷]

در سال ۲۰۱۳ پیوند پلی مورفیسم های ژن eNOS با بیماران ایرانی مبتلا به اسکیزوفرنی مشخص شد. [۵]

در سال ۱۹۹۸ در مطالعه ای نشان داده شد فعالیت آنزیم های خانواده NOS در بیماران اسکیزوفرنیک نسبت به بیماران تحت درمان با دارو و افراد سالم بالاتر است. [۳۵]

#### منابع:

- 1-Albert Hung Choy Wong, Hubert H.M. Van Tola : Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27 (2003) 269-306.
- 2-S. Sivagnansundarama, D.J. Muñllera, A. Gubanova, S.G. Potkinb, J.L. Kennedya : Genetics of schizophrenia: current strategies. *Clinical Neuroscience Research* 3 (2003) 5-16.
- 3- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374(9690):635-45.3-
- 4-Sims A. Symptoms in the mind: an introduction to descriptive psychopathology. Philadelphia: W. B. Saunders; 2002. ISBN 0-7020-2627-1.
- 5-Ali reza mousa mayali, Ahmad Ebrahimi, Tahereh Najji. EVALUATION OF NOS3 GENE G894T POLYMORPHISM IN IRANIAN PATIENTS AFFECTED BY SCHIZOPHRENIA AND NORMAL INDIVIDUALS. 2013, 1:1, 20-25.6- Reif, A., Herterich, S., Strobel, A., Ehli, A.-C., Saur, D., Jacob, C. P., Wienker, T., Topner, T., Fritzen, S., Walter, U., Schmitt, A., Fallgatter, A. J., Lesch, K.-P. A neuronal nitric oxide synthase (NOS-1) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Molec. Psychiat*, 2006;11: 286-300.
- 6- World Health Organization. Schizophrenia;