

А.В. Киренская  
З.И. Сторожева  
А.А. Ткаченко

# НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭНДОФЕНОТИПЫ ШИЗОФРЕНИИ

КАК ИНСТРУМЕНТ  
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВНИМАНИЯ  
И КОНТРОЛЯ ПОВЕДЕНИЯ

*Перспективы  
исследований  
и диагностики*



Нестор-История  
Санкт-Петербург  
2015

УДК 616.89  
ББК 56.1  
К43

*Издание осуществлено при финансовой поддержке  
Российского гуманитарного научного фонда,  
проект 15-06-16029*



- Киренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А.**  
К43 **Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и контроля поведения: перспективы исследований и диагностики.** — СПб.: Нестор-История, 2015. — 336 с.  
ISBN 978-5-4469-0668-0

Монография посвящена проблеме изучения маркеров генотипа шизофрении, которые получили название *эндофенотипов*. Нейрофизиологические эндофенотипы, с одной стороны, отражают когнитивные нарушения, специфичные для шизофрении, а с другой, — связаны с биологическими процессами в мозге. В обзоре литературы рассмотрено современное состояние исследований патобиологических механизмов шизофрении, клинические подходы к ее диагностике, концепция эндофенотипов. Далее представлены результаты исследований трех тестов, включенных в список наиболее валидных кандидатов в эндофенотипы шизофрении, — теста с антисаккадами, предстимульной модификации акустической стартл-реакции и торможения вызванной позитивной волны Р50. В заключительной части на примере полиморфизма rs4680 гена катехол-О-метил трансферазы (КОМТ) показано, что выявление генетической обусловленности конкретных эндофенотипов предоставляет новые возможности как для изучения механизмов патогенеза шизофрении, так и для создания диагностического инструментария.

Книга предназначена для нейробиологов, психиатров, специалистов по медицинской генетике.

ISBN 978-5-4469-0668-0



9 785446 906680

© Киренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А., 2015  
© Издательство «Нестор-История», 2015

Выпускающий редактор *Е.Ф. Качанова*. Корректор *А.М. Никитина*  
Оригинал-макет *Л.Е. Голод*. Дизайн обложки *И.А. Тимофеев*

Подписано в печать 04.02.2015. Формат 60×90<sup>1/16</sup>  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл.-печ. л. 21  
Заказ № 111. Тираж 1000 экз.

Издательство «Нестор-История»  
197110 СПб., Петрозаводская ул., д. 7  
Тел. (812)235-15-86  
e-mail: nestor\_historia@list.ru  
www.nestorbook.ru

Отпечатано в типографии издательства «Нестор-История»  
191119 СПб., ул. Правды, д. 15  
Тел. (812)622-01-23

## **СОДЕРЖАНИЕ**

<b>Введение</b> .....	4
-----------------------	---

### **Современные представления о патофизиологических механизмах шизофрении**

Нейроанатомия и нейрофизиология шизофрении .....	13
Нейромедиаторные механизмы когнитивного дефицита при шизофрении ..	54
Генетические механизмы шизофрении: современное состояние вопроса ...	91
Патофизиологические исследования и основное расстройство шизофрении ..	132
Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении .....	176

### **Результаты собственных исследований**

Материалы и методы проведения исследований .....	219
Особенности акустической стартл-реакции и ее предстимульной модификации у больных с расстройствами шизофренического спектра .....	231
Характеристики сенсорной фильтрации у психически здоровых лиц и больных шизофренией по показателю торможения потенциала Р50 ...	254
Исследование эффективности контроля поведения и функционального состояния префронтальной коры в норме и при шизофрении (антисаккады) .....	268
Генетическая предрасположенность и нейрофизиологические эндофенотипы: влияние полиморфизма гена катехол-О-метил трансферазы rs 4680 .....	297
Возможности и перспективы использования эндофенотипов как диагностических инструментов риска шизофрении .....	319
<b>Заключение</b> .....	329
<b>Список сокращений</b> .....	335

## ВВЕДЕНИЕ

**Ш**изофрения является одним из самых тяжелых психических заболеваний. От шизофрении страдает около 1% населения в мире, причем в последнее время риск этого заболевания среди подростков и молодых людей растет.

Шизофрения — это полиморфное психическое заболевание, характеризующееся позитивными (галлюцинации, хаотичное поведение, бред), негативными (апатия, бедность эмоциональных реакций и речи, потеря мотивации, ступор) и когнитивными симптомами (расстройство внимания, дефицит рабочей памяти, нарушение динамики или лабильности мышления). Среди всех симптомов именно когнитивные являются ядром этого психического заболевания, поскольку наблюдаются среди всех подтипов шизофрении.

Проблема своевременного распознавания эндогенных психических расстройств является одной из приоритетных в современной психиатрии (Джонс, Бакли, 2008), а ее решение отвечает целям профилактики заболевания (McGlashan, 1998), его биологических и социальных последствий, что прямо связано с уменьшением риска поведения, опасного для больного и окружающих.

Сложности распознавания шизофрении определяются как ее полиморфным характером, так и патоморфозом клинических форм в направлении преобладания негативных симптомов. Это обуславливает необходимость не только выделения клинических критериев оценки предикторов и инициальных проявлений эндогенных расстройств, но и разработки нейробиологических методов инструментальной диагностики, основанных на современных знаниях о нарушениях функционирования мозговых структур.

Многочисленные исследования свидетельствуют о важном значении в генезе шизофрении как генетических факторов, так и неблагоприятных факторов внешней среды, оказывающих генерализованное или специфическое воздействие на центральную нервную систему.

При изучении роли генетических факторов было показано, что риск заболевания шизофренией среди биологических родственников 1-й степени составляет от 3,2 % до 10 %, и такой низкий процент не соответствует генетическим законам Менделя (Holzman, 1992). Поэтому в случае шизофрении традиционные генетические исследования оказались обречены на неудачу.

Данные мета-анализа (Sullivan et al., 2003) убедительно свидетельствуют не только о высоком уровне наследуемости, но и о полигенной природе шизофрении. Однако, несмотря на выявление ряда генов-кандидатов, исследования по генетическому сцеплению обнаружили весьма противоречивые результаты и зачастую очень низкую величину эффекта для отдельных генов (Collins et al., 2012). До конца не понятны механизмы нейробиологической реализации генного дефекта и не определена вероятность вклада отдельных генов или их взаимодействий в предрасположенность к развитию заболевания. Таким образом, для изучения генетической природы шизофрении необходимы комплексные исследования в области нейрофизиологии, нейрохимии и молекулярной биологии.

Стратегия, получающая в последние годы все большее распространение, состоит в том, чтобы выявить биологические или поведенческие маркеры генотипа шизофрении. Было высказано предположение, что называемое шизофренией тяжелое психическое расстройство, сопровождающееся выраженными нарушениями почти всех когнитивных процессов, является только одним из проявлений генотипа и что существуют другие фенотипы, которые также могут рассматриваться в генетических исследованиях. Фенотипические проявления генотипа получили название эндофенотипов (Gottesman, Gould, 2003). В качестве кандидатов в эндофенотипы рассматривают клинические симптомы, личностные характеристики, структурные изменения в мозге, особенности нейрохимии.

Особый интерес в изучении шизофрении представляют нейробиологические эндофенотипы (НЭ), характеризующие элементарные поведенческие реакции, особенности выполнения которых отражают действие генов, предопределяющих риск развития заболевания даже при отсутствии его клинических проявлений (Turetsky et al., 2007). НЭ, с одной стороны, отражают когнитивные нарушения, специфичные для шизофрении, а с другой — более тесно связаны с мозговой дисфункцией, чем клинические фенотипы. Исходя из этого изучение НЭ

может быть полезно для понимания нейробиологии и генетических корней шизофрении, определения биологических основ и объективных критериев диагностики и классификации заболевания.

Использование эндофенотипов в комплексных молекулярно-генетических и нейрофизиологических исследованиях является перспективным для выявления как множественного действия генов, так и полигенного контроля высших нервных функций в норме и при развитии заболевания. Кроме того, эндофенотипы в перспективе, наряду с молекулярно-генетическими маркерами, могут быть использованы для диагностики предрасположенности к развитию расстройств шизофренического спектра. Наличие таких комплексных инструментов обследования будет способствовать повышению вероятности ранней оценки риска развития заболевания и возможности применения профилактических подходов в лечении шизофрении.

В последние годы делаются целенаправленные попытки выявить такую комбинацию тестов, которая позволила бы максимально эффективно дифференцировать психические расстройства шизофренического спектра и получить, таким образом, *многомерный* эндофенотип (Iacono, 1998). Как полагают, одной из эффективных в диагностическом отношении могла бы стать комбинация таких нейрофизиологических эндофенотипов как ПСТ стартл-реакции, торможение P50 и тест с антисаккадами (Swerdlow et al., 2008; Braff et al., 2008), которые признаются COGS (Консорциум генетики шизофрении) как одни из наиболее валидных (Swerdlow et al., 2007; Radant et al., 2010; Olincy et al., 2010). Однако до настоящего времени такие исследования не проведены.

Основанием для объединения указанных НЭ являются: (1) убедительные доказательства в пользу конституциональной генетической природы отклонений этих показателей, (2) стабильность выявляемых нарушений при шизофрении при отсутствии корреляций между ними; (3) все методы тестируют сохранность центральных тормозных процессов, которым придается ведущая роль в патогенезе шизофрении; (4) феномены хорошо изучены на нейробиологическом уровне (в некоторых случаях даже на молекулярном уровне) благодаря интенсивным экспериментальным исследованиям на животных и с участием человека; (5) обнаружены взаимосвязи с клиническим состоянием и прогнозом, что указывает на возможность получения в перспективе молекулярных мишеней для разработки терапевтических подходов (в случае

раскрытия молекулярного дефицита, ответственного за наблюдаемые отклонения). В настоящей монографии представлены результаты исследований в этом направлении.

При выборе клинических групп учитывали факторы длительности и манифестности заболевания. В анализ включены больные шизофренией, перенесшие первый психотический эпизод, хронические больные с длительностью заболевания более 5 лет и пациенты с шизотипическим личностным расстройством.

Клинические варианты динамики течения и исходов шизофрении довольно разнообразны. Согласно современным данным, характеристика нейробиологических нарушений, приближенная к началу болезни, с большей вероятностью отражает патофизиологические аномалии (Keshavan, Schooler, 1992, Lincoln, 1998). Пациенты с первыми психотическими приступами интактны в отношении предшествующей терапии, так как еще не подвергались лечению психотропными средствами. Кроме этого, они не обнаруживают изменений, связанных с закрепившимися патологическими нейробиологическими механизмами, которые обусловлены длительным течением болезни. Это открывает путь к изучению биологической основы психотических нарушений без последующих наслоений. В ряде исследований было показано прогностическое значение первых пяти лет болезни с момента начала психотических расстройств, когда происходят наиболее серьезные биологические, психологические и социальные изменения, а патологические процессы обнаруживают максимальную пластичность (Carpenter, Strauss, 1991; Birchwood et al., 1998; McGlashan, 1998; Schuepbach et al., 2002). Поэтому нейробиологические исследования у лиц с первым психотическим эпизодом представляют собой исходный пункт для динамических наблюдений по мере течения болезни.

Выбор критерия пятилетней давности заболевания обусловлен результатами исследований, согласно которым в первые 2–5 лет шизофрении происходит стабилизация («плато-эффект») процесса и формируются его последствия (Birchwood, 1992; Wiersma et al., 1998; Hafner et al., 1999; Harrison et al., 2001).

Таким образом, формирование групп сопоставления, предусматривающее сравнительный анализ пациентов с первым эпизодом и больных с течением шизофренического процесса более пяти лет, позволяет, с одной стороны, выявить нейрофизиологическую базу нарушений, обусловленных нарастающими патологическими изменениями в ходе

болезненного процесса, с другой — определить изначальные патогенетические звенья шизофрении, связанные с патофизиологической предрасположенностью к психотическим расстройствам и не зависящие от последующих динамических наслоений.

Включение в исследование групп сопоставления, образованных из больных с манифестными формами шизофрении (а именно, больных параноидной шизофренией — рубрика F20.006 по МКБ-10) и пациентами с шизотипическим расстройством (рубрика F21), исходило из необходимости изучения патофизиологических механизмов шизотипии для получения объективных данных в отношении понимания того места, которое занимает шизотипическое расстройство в патологии шизофренического спектра. Как известно, сам термин «шизотипический» является производным понятия «шизофренический фенотип». В МКБ-10 шизотипические расстройства классифицируются в единой рубрике с шизофренией, поскольку «обладают многими характерными чертами шизофренических расстройств и, по-видимому, генетически с ними связаны». Отмечается, что «чаще эти расстройства встречаются у лиц, генетически связанных с больными шизофренией» и, таким образом, относятся к части генетического спектра шизофрении. Иная позиция отражена в DSM-IV, где шизотипическое расстройство рассматривается в группе расстройств личности.

Нет единства и во взглядах на клинико-динамические закономерности шизотипического расстройства. В МКБ-10 указывается, что данные расстройства носят «хронический характер с колебаниями в интенсивности». Согласно А.Б. Смулевичу (2007), в рамках этой «конституциональной» аномалии происходит «перекрывание патохарактерологических и психопатологических расстройств без признаков процессуальной прогрессивности». При таком понимании болезненная природа шизотипического расстройства в принципе ставится под сомнение, поскольку именно процессуальность, усугубление личностной дефицитарности в процессе заболевания является единственным механизмом, отличающим шизофрению от психопатологического дитеза.

Наряду с этим, шизотипическое расстройство можно рассматривать как адекватную модель для выделения объективных диагностических критериев малопрогрессирующего эндогенного процесса с преобладанием негативных симптомов. С другой стороны, генетическое родство шизотипического расстройства с иными, манифестными и прогрессирующими



тными, формами шизофренического процесса оправдывает поиск единых для обеих этих форм психического расстройства патогенетических механизмов, с высокой степенью указывающих на специфичные для шизофрении патофизиологические нарушения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Джонс Б.П., Бакли Б.П., Шизофрения: клиническое руководство. Пер. с англ. Ред. Мосолов С.Н. М.: МЕДпресс-информ. 2008. 192 с.
2. Birchwood M. Early intervention in schizophrenia: theoretical background and clinical strategies. *Br. J. Clin. Psychol.* 1992. 31(3): 2257–2278.
3. Birchwood M., Todd P., Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 1998. 172(33): 53–59.
4. Braff D.L., Greenwood T.A., Swerdlow N.R., Light G.A., Schork N.J. Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry.* 2008. 7(1): 11–18.
5. Carpenter W.T. Jr., Strauss J.S. The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1991. 179(9): 517–525.
6. Collins A.L., Kim Y., Sklar P., International Schizophrenia Consortium, O'Donovan M.C., Sullivan P.F. Hypothesis-driven candidate genes for schizophrenia compared to genome-wide association results. *Psychol. Med.* 2012. 42(3): 607–616.
7. Gottesman I., Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am. J. Psychiatry.* 2003. Apr. 160(4): 636–645.
8. Holzman P.S. Behavioral markers of schizophrenia useful for genetic studies. *J. Psychiatr. Res.* 1992. 26: 427–445.
9. Iacono W.G. Identifying psychophysiological risk for psychopathology: examples from substance abuse and schizophrenia research. *Psychophysiology.* 1998. 35: 621–637.
10. Keshavan M.S., Schooler N.R. First-episode studies in schizophrenia: criteria and characterization. *Schizophr. Bull.* 1992. 18(3): 491–513.
11. McGlashan T.N. Early detection and intervention of schizophrenia: rationale and research. *Br. J. Psychiatry.* 1998. 172(Suppl. 33): 3–6.
12. Olincy A., Braff D.L., Adler L.E., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Mintz J., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Wagner B.D., Freedman R. Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010. 119: 175–182.
13. Radant A.D., Dobie D.J., Calkins M.E., Olincy A., Braff D.L., Cadenhead K.S., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A.,

- Meichle S.P., Millard S.P., Mintz J., Nuechterlein K.H., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Tsuang D.W. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study. *Psychophysiology*. 2010. 47(5): 846–856.
14. Schuepbach D., Keshavan M.S., Kmiec J.A., Sweeney J.A. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2002. 53(3): 249–261.
  15. 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. 60: 1187–1192.
  16. Swerdlow N.R., Gregory J., Light S.A., Cadenhead K., Calkins M.E., Dobie D.J., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Mintz J., Olincy A., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Braff D.L. Multi-site studies of acoustic startle and prepulse inhibition in humans: Initial experience and methodological considerations based on studies by the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007, May. 92(1–3): 237–251.
  17. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. 199(3): 331–388.
  18. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 2007. 33(1): 69–94.
  19. Wiersma D., Nienhuis F.J., Slooff C.J., Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr. Bull.* 1998. 24(1): 75–85.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О ПАТОБИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ  
ШИЗОФРЕНИИ**



## НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Результаты исследований, проводившихся в течение последних трех десятилетий, привели к накоплению доказательств нейробиологической основы когнитивных нарушений, наблюдающихся при шизофрении.

Патоморфологические исследования и структурная томография мозга больных шизофренией выявила отделы мозга, нарушения которых могут быть причиной шизофрении.

Были получены убедительные доказательства нарушения функций префронтальной коры и связанных с ней нервных сетей. Эти исследования дали материал для выработки представления о том, что шизофрения представляет экспрессию физиологических нарушений во фронто-центрических нервных сетях, при этом префронтальные нейроны являются эффекторными клетками, отвечающими за эти нарушения. В настоящее время общепризнанно, что дефицит лобных отделов мозга является ключевым в патогенезе шизофрении. С поражением лобных долей связывают нарушения мышления, которые являются наиболее устойчивыми и прогрессирующими с течением болезни.

### Когнитивные нарушения и патофизиология префронтальной коры

Основная функция префронтальной коры (ПФК) — произвольная регуляция высших психических функций, которая означает возможность сознательного управления любым видом деятельности (Лурия, 1973; Хомская, 2005). Для этого необходима внутренняя программа, в соответствии с которой выполняется тот или иной вид деятельности (или следование инструкции), использование рабочей памяти, постоянный контроль за выполнением программы, который включает удержание внимания на текущей задаче и торможение реакций на внешние нерелевантные раздражители, оценку полученных результатов. В англоязычной литературе эти функции объединяются термином «исполнительные функции» (*executive functions*).

Функции префронтальной коры обеспечиваются благодаря тесному взаимодействию с анализаторными, мотивационными и моторными системами. Это взаимодействие обусловлено наличием связей как с корковыми, так и с подкорковыми структурами (рис. 1).

ПФК соединена с задней ассоциативной корой, высшей инстанцией перцептивной интеграции, с премоторной корой, базальными ганглиями и мозжечком, которые вовлечены в различные аспекты моторного управления и движений; с поясной корой, участвующей в оценке результатов действия; с дорзомедиальным ядром таламуса — высшей инстанцией нейронной интеграции внутри таламуса; с гиппокампом и относящимися к нему структурами, которые обеспечивают связь ПФК с банком памяти; с миндалиной, которая предоставляет эмоциональную оценку внешних сигналов и информацию об основных мотивационных потребностях индивида; с гипоталамусом, ответственным за управление жизненными гомеостатическими функциями; с ядрами ствола мозга, ответственными за активацию и *arousal*.

Первоначально предположения о роли нарушений лобной коры в патогенезе шизофрении основывались на клинических анало-

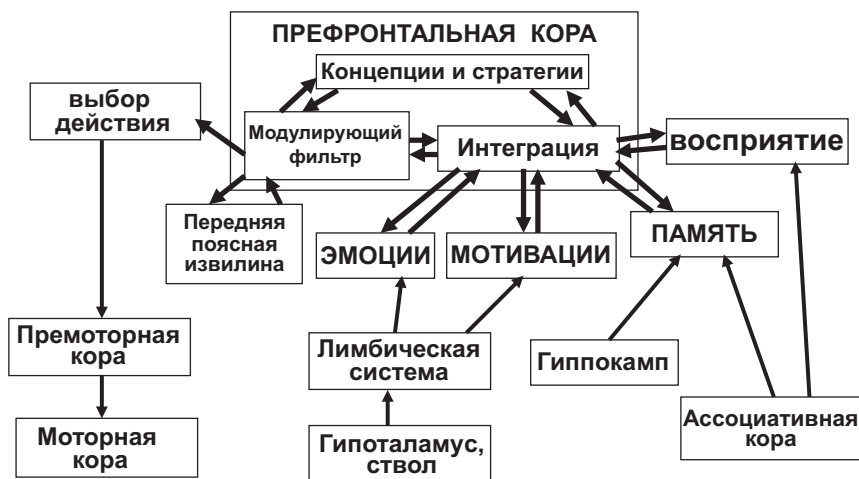


Рис. 1. Схема функционального взаимодействия ПФК с другими структурами мозга

ях между больными шизофренией и больными с поражением лобных долей мозга (см. обзор Goldman-Rakic, 1987). Документальное свидетельство лобной дисфункции при шизофрении впервые было получено Ingvar, Franzen (1974), которые обнаружили сниженный кровоток в префронтальной коре больных по сравнению со здоровыми лицами. Этот феномен получил название «гипофронтальности». Впоследствии снижение уровня активности префронтальной коры (ПФК) и связанных с ПФК корковых и подкорковых нейронных сетей у больных шизофренией было подтверждено в многочисленных исследованиях, однако наиболее устойчивые результаты были получены для состояний, связанных с выполнением когнитивных тестов, основанных на вовлечении рабочей памяти и исполнительных функций (Berman et al., 1986, 1992; Callicott et al., 1998; Camchong et al., 2006, 2008; Cannon et al., 2005; Cantor-Graae et al., 1991; Carter et al., 1998; Curtis et al., 1998; Driesen et al., 2008; Fletcher et al., 1998; Glahn et al., 2005; McDowell et al., 2002; Meyer-Lindenberg et al., 2001, 2002; Perlstein et al., 2001, 2003; Ragland et al., 1998; Rubia et al., 2001; Taniguchi et al., 2012; Weinberger et al., 1986, 2001). При этом функциональные нарушения были обнаружены в ключевых отделах ПФК — в дорзолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК: *DLPFC* — *dorsolateral prefrontal cortex*), вентролатеральной префронтальной коре (ВЛПФК: *VLPFC* — *ventrolateral prefrontal cortex*) и передней поясной коре (ППК: *ACC* — *anterior cingulate cortex*).

### **Дорзолатеральная префронтальная кора**

Дорзолатеральная префронтальная кора в значительной степени совпадает с полем 46 по Бродману и участвует в управлении поведением в соответствии с внутренними представлениями и использованием рабочей памяти, обеспечивает удержание главной цели при выполнении последовательности действий, отвечающих текущим поведенческим задачам (Goldman-Rakic, 1987). ДЛПФК рассматривается как тесно связанный с рабочей памятью отдел префронтальной коры, которая обеспечивается благодаря реципрокным связям ДЛПФК с теменной корой и гиппокампом (Goldman-Rakic, 1987). ДЛПФК является наиболее хорошо изученным отделом ПФК как в норме, так и при шизофрении, и имеющиеся сведения о лобной дисфункции при шизофрении относятся, прежде всего, к ДЛПФК.

*Качество выполнения тестов, связанных с использованием рабочей памяти, и уровень активации ДЛПФК в норме и при шизофрении*

В большинстве работ показано, что качество выполнения «лобных» когнитивных тестов у больных шизофренией было существенно ниже, чем у здоровых испытуемых, поэтому оставалось неясным, является ли обнаруженное у больных снижение уровня активации ПФК следствием патологии или отражает низкое качество выполнения тестов. Специально проведенные исследования здоровых испытуемых, которым предлагалось выполнять задачи с чрезмерно высокими требованиями к рабочей памяти как ключевой функции ДЛПФК, показали, наряду со снижением качества выполнения тестов, низкий уровень активности ДЛПФК (Callicott et al., 1999; Goldberg et al., 1998a). Эти данные согласуются с результатами регистрации нейронной активности у приматов при выполнении задач на рабочую память. В ситуациях, когда сложность задачи была слишком высокой, было обнаружено увеличение количества ошибочных ответов и снижение импульсации нейронов, специфически связанных с рабочей памятью (Funahashi et al., 1991).

Таким образом, сниженный уровень активности ДЛПФК, наблюдающийся у больных шизофренией при выполнении «лобных» тестов, сходен с реакциями психически здоровых лиц при выполнении тестов повышенной сложности. Однако необходимо принимать во внимание, что максимальная сложность задач, выполняемых здоровыми испытуемыми, значительно выше, чем больными шизофренией, а природа фронтальной гипоактивации, наблюдаемой при превышении максимальной сложности задачи, по-видимому, отличается.

Другой подход для выяснения вопроса о «гипофронтальности» при шизофрении заключался в изучении уровня активности мозга (по показателям фМРТ) у пациентов с качеством выполнения тестов, близким к нормативному (Callicott et al., 2000a; Curtis et al., 1999; Manoach et al., 1999, 2000). В этом случае активность дорзолатеральной префронтальной коры (поля Бродмана 9/46) у больных шизофренией не была снижена, а напротив, несколько превышала значения нормы. При этом качество выполнения тестов было либо эквивалентно, либо несколько ниже, чем у здоровых испытуемых. Эти данные были интерпретированы как сниженная эффективность ДЛПФК-активации у больных шизофренией (Callicott et al., 2003; Manoach et al., 1999; Potkin et al., 2009; Thermenos et al., 2005), а также как свидетельство того, что выполнение данных когнитивных тестов для



больных шизофренией было сложнее, чем для здоровых испытуемых (Weinberger, 2001).

Таким образом, эти результаты свидетельствуют как о снижении когнитивных функций, поддерживаемых ДЛПФК, так и о нарушениях активности префронтальных кортикальных полей.

### *Патобиологические механизмы префронтального дефицита*

Физиологическая и молекулярная природа дефицита ПФК при шизофрении остается до конца не раскрытой. В качестве причин дисфункции префронтальных кортикальных полей рассматривают клеточную патологию. Получены сведения о нарушениях в клеточной архитектуре префронтальной коры при шизофрении.

Хотя посмертные исследования ДЛПФК не обнаружили очевидной потери нейронов или других признаков нейродегенерации, выявлены сниженный объем нейрональной сомы и нейропиля, нарушения синаптической организации (Selemon, Goldman-Rakic, 1999; Selemon, 2004; Selemon et al., 2003), снижение нейрональной плотности (Turner et al., 2012).

С помощью метода протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) стало возможным проведение химического анализа тканей живого мозга. Много внимания было уделено оценке содержания N-ацетиласпартата (NAA) — метаболита, синтезирующегося в митохондриях и отражающего объем и жизнеспособность нейронов (Urenjak et al., 1993). В здоровом мозге наиболее высокие концентрации NAA найдены в пирамидных глутаматных нейронах (Moffett, Namboodiri, 1995), а также в ГАМК-эргических нейронах.

NAA рассматривают как неспецифический, хотя и очень чувствительный маркер нейрональной патологии. Практически для всех изученных неврологических состояний, связанных с нейрональной патологией, найдены изменения NAA. При этом показано, что изменения NAA отражают как потерю нейронов, так и являются индикатором процессов восстановления. Интересно также отметить, что в различных состояниях, связанных с потерей объема ткани мозга и снижением концентрации NAA (при эпилепсии, болезни Альцгеймера, шизофрении), эти параметры слабо коррелировали между собой. Исследования концентрации NAA в мозге больных шизофренией обнаружили ее снижение в ДЛПФК и гиппокампе (Bertolino et al., 1998a, 1998b; Weinberger et al., 2001; Ohrmann et al., 2008; Kalayci et al., 2012). Сходные результаты

были получены для разных форм заболевания (хронических больных, пациентов в острой стадии, пациентов с ранним началом) и не зависели от терапии нейролептиками.

Bertolino и др. (2000), основываясь на исследованиях, в которых использовались методы протонной МРС и ПЭТ, предположили, что НАА в ДЛПФК ответственен за активность разветвленных кортикальных полей, обеспечивающих функцию рабочей памяти, и за регуляцию дофаминэргической медиаторной функции. Callicott и др. (2000a) обнаружили обратную корреляцию между выраженностью негативных симптомов у больных шизофренией и пропорцией НАА/креатин в префронтальной коре.

*Качество выполнения тестов и уровень активациивентролатеральной префронтальной коры в норме и при шизофрении*

Вентролатеральная префронтальная кора (ВЛПФК) изучена в значительно меньшей степени, чем ДЛПФК. ВЛПФК включает поля Бродмана 44, 45 и латеральную часть поля 47. Как показывают проведенные исследования, функции ВЛПФК имеют отношение к семантической и эмоциональной обработке информации, рабочей памяти и интеграции мультимодальной информации, хранящейся в памяти, в связи с целенаправленным поведением (Clark et al., 2010). У больных шизофренией отмечаются незначительные клеточные нарушения ВЛПФК (Selemon et al., 2003). Однако при выполнении больными тестов, связанных с произвольным вниманием, рабочей памятью, торможением моторных ответов и другими исполнительными функциями, показатели активности вентролатеральной префронтальной коры существенно отличались от показателей здоровых испытуемых. Характерно, что по сравнению с нормой у больных шизофренией обнаружена повышенная активация ВЛПФК наряду со сниженной активацией ДЛПФК (Callicott et al., 2000, 2003a; Scheuerecker et al., 2008; Schneider et al., 2007; Stevens et al., 1998; Tan et al., 2005; Kaladjian et al., 2007). Полученные результаты интерпретируются как компенсаторная активация ВЛПФК в тестах на исполнительную функцию у больных шизофренией (Eisenberg, Berman, 2010). Такая интерпретация исходит из предположения о ключевой роли ДЛПФК в обеспечении исполнительных функций. Например, в исследовании Tan et al. (2006) при выполнении теста N-back на рабочую память у психически здоровых лиц при увеличении когнитивной нагрузки наблюдалось повышенная активация

ДЛПФК по сравнению с ВЛПФК, тогда как у больных шизофренией паттерн активации двух областей ПФК был противоположным. Примечательно, что у здоровых лиц наиболее тесные функциональные связи с задней теменной корой, непосредственно участвующей в обеспечении функции рабочей памяти (Goldman-Rakic, 1987), выявлены с ДЛПФК, а у больных шизофренией — с ВЛПФК (Tan et al., 2006).

*Передняя поясная кора (ППК: АСС — anterior cingulate cortex)*

Передняя поясная кора традиционно рассматривается как паралимбическая структура и подразделяется на ростральный (32, 25 и 24 поля Бродмана) и дорсальный (каудальная часть поля 24) отделы. Дорсальный отдел ППК (дППК) участвует в обеспечении когнитивных и моторных аспектов исполнительной функции, а ростральный отдел (рППК) отвечает за эмоциональные и мотивационные аспекты контроля поведения. Оба отдела передней поясной коры имеют тесные связи с медиальной и дорзолатеральной фронтальной корой, задней теменной корой, стриатумом и лимбическими ядрами таламуса. рППК также связана с эмоциогенными структурами мозга — с другими лимбическими и паралимбическими структурами, включая миндалину (*amigdala*) и островковую кору (*insularcortex*).

Функциональные исследования активности передней поясной коры позволили уточнить представления о ее роли. Было показано, что активность дорсальной ППК обязательно регистрируется при выполнении тестов, требующих выбора правильного ответа из двух одновременно представленных вариантов (тест Струпа, антисаккады, «go—по go», «delay-response»). Эти наблюдения позволили предположить особую роль ППК в текущем мониторинге выполнения задачи, в принятии решения в ситуации конфликта, выборе релевантных и торможении нерелевантных поведенческих ответов, детекции ошибок, коррекции поведения в соответствии с ожидаемым результатом (Luu, Tucker, 2003; Haznedar et al., 2004; Polli et al., 2008). Также показано участие ППК в обеспечении функции селективного и произвольного внимания, кратковременной и долговременной рабочей памяти (White et al., 2011).

У больных шизофренией обнаружены клеточные и структурные изменения ППК.

Посмертные исследования выявили в ППК больных цитоархитектонические изменения, характеризующиеся уменьшением размера

сомы нейронов, снижением количества непирамидных ГАМК-эргических нейронов, увеличением количества аксонных терминалей и пр. (Benes, 1998; Fornito et al., 2009). Высказывается предположение, что подобные изменения в ППК могут быть причиной нарушений внимания и концептуальной дезорганизации при шизофрении.

ПЭТ и МРТ исследования обнаружили снижение общего объема ППК, объема и структуры серого и белого вещества (Goldstein et al., 1999; Baiano et al., 2007; Fornito et al., 2008; Pu et al., 2012; Yucel et al., 2002; Haznedar et al., 2004; Palaniyappan et al., 2012), потерю массы серого вещества (Job et al., 2002; Kubicki et al., 2002; Turner et al., 2012). Значимые отличия были найдены как для больных шизофренией, включая пациентов с первым эпизодом заболевания, так и для лиц с высоким риском шизофрении.

В ряде исследований показано нарушение структурных и функциональных связей ППК с другими областями мозга у больных шизофренией (LeBihan, 2003; Wang et al., 2004; Yan et al., 2012). Принимая во внимание перечисленные выше клеточные, структурные и функциональные нарушения ДЛПФК и ППК, можно ожидать также существенные нарушения кооперации этих отделов, которая необходима для обеспечения исполнительных функций. Действительно, экспериментальные исследования показали нарушение функциональных связей между ДЛПФК и ППК при выполнении больными шизофренией Висконсинского теста сортировки карточек, тестов на устойчивость внимания, вербальную беглость и др. (Eisenberg, Berman, 2010).

В большинстве проведенных исследований обнаружено снижение уровня метаболизма в ППК при выполнении больными шизофренией таких когнитивных тестов, как тест Струпа (Nordahl et al., 2001; Yucel et al., 2002a), антисаккады (McDowell, Clementz, 2001; Polli et al., 2008), тестов на внимание (Carter et al., 1997; Yucel et al., 2002). Эти данные позволили предположить связь ППК с когнитивными нарушениями при шизофрении. Кроме того, известно, что ППК принимает участие в модуляции стартл-реакции, нарушения которой постоянно выявляются при шизофрении и отражают нарушения избирательного внимания (Hazlett et al., 1998).

Важная роль в генезе когнитивных нарушений при шизофрении может принадлежать и нарушениям дофаминергической модуляции ППК. В исследовании (Fletcher et al., 1996) было показано, что при выполнении теста на вербальную беглость (*verbal fluency task*) у больных,

в отличие от нормы, не наблюдалось повышения уровня активации ППК, однако введение небольших доз апоморфина, который, как полагают, блокирует пресинаптическую передачу дофамина, нормализовало активацию ППК при выполнении теста.

Были найдены корреляции между психотическими симптомами и изменениями функционального состояния передней поясной коры, которое оценивалось по показателям кровотока, уровня метаболизма глюкозы и функционального взаимодействия. В частности, обнаружены ассоциации между уровнем кровотока, с одной стороны, и поведенческой дезорганизацией и психомоторной заторможенностью, с другой (Liddle et al., 1992), повышением кровотока в ППК левого полушария и галлюцинациями (Silbersweig et al., 1995). Повышение латерализации функциональных связей дорсальной ППК ассоциировалось с негативной симптоматикой (Yan et al., 2012).

### ***Лимбическая система***

Лимбическую систему рассматривают как ворота, через которые проходит большинство сигналов, поступающих от внешних раздражителей. Она выполняет «функции отбора, обобщения и унификации поступающей информации, с помощью которых отдельные впечатления приводятся в соответствие с окружающей действительностью и осуществляется адекватная этой действительности деятельность» (McLean, 1990).

К главным структурам лимбической системы относятся миндалина, гиппокамп, гипоталамус, обонятельная область. Кроме того, в лимбическую систему входят смежные области лобной и височной долей. Лимбическая система имеет обширные связи с неокортексом, в том числе с префронтальной корой.

Существуют убедительные свидетельства в пользу того, что именно в лимбической системе происходят патологические явления во многих, если не в большинстве случаев заболевания шизофренией. У животных нарушения в работе лимбической системы приводят к неадекватному поведению, серьезным изменениям эмоциональных реакций и способности воспринимать множественные зрительные стимулы. У человека также наблюдаются расстройства ощущений, бред, галлюцинации, явления деперсонализации и пр. (McLean, 1990).

Клинические исследования больных височной эпилепсией показали, что при локализации эпилептического фокуса в левом полушарии

у больных часто наблюдаются шизофреноподобные психотические нарушения (Болдырев, 1984; Flor-Henry, 1990). Подобные симптомы также наблюдаются у больных с опухолями в височных отделах мозга (Болдырева, 2000; Sharifi et al., 2010).

Многие структурные изменения головного мозга, имеющие место при шизофрении, были обнаружены именно в области лимбической системы и в прилегающих к ней зонах. Исследования указывают на патологию медиальной височной доли, включающей гиппокамп, миндалину и парагиппокампальную извилину, тесно связанные с префронтальной и височной корой, а также с вентральным стриатумом и вентральной областью покрышки (ВОП: VTA — *ventral tegmental area*), осуществляющей дофаминэргическую регуляцию переднего мозга через восходящие мезолимбическую и мезокортикальную системы (Gray et al., 1991; Friston et al., 1992; Karnik-Henry et al., 2012; Pankow et al., 2012; Mahon et al., 2012). Для всех этих областей у больных шизофренией были найдены нарушения архитектоники (Kovelman, Schiebel, 1984) и снижение плотности серого вещества (Turner et al., 2012).

Согласно результатам многочисленных исследований наиболее часто нарушения у больных шизофренией выявляются в гиппокампе. Широко известны данные о редукции объема гиппокампа (или амигдаларно-гиппокампального комплекса — АГК) как в первом эпизоде заболевания, так и у хронических больных (Adriano et al., 2012; Bogerts et al., 1985, 1990; Falkai, Bogerts, 1986; Jeste, Lohr, 1989; McCarley et al., 1999, 2002; Steen et al., 2006; Suzuki et al., 2005; Witthaus et al., 2010; Yamasue et al., 2004). Исследования структуры гиппокампа показали снижение числа нейронов и уменьшение их размеров (Falkai, Borgest, 1986; Zaidel et al., 1997), нарушение ориентации гиппокампальных пирамидных клеток (Kovelman, Scheibel, 1984; Kuroki, Matsushita, 1998; Kasai et al., 2002). Большое количество исследований демонстрирует левостороннее уменьшение АГК, особенно у мужчин (Yamasue et al., 2004). В ряде работ с помощью метода СПЕКТ в медиальных височных структурах мозга обнаружено уменьшение уровня N-ацетиласпартата (Fukuzako et al., 1999; Cecil et al., 1999; Bertolino et al., 1998a, 1998b; Kasai et al., 2002).

Убедительным подтверждением роли гиппокампа в патофизиологии шизофрении явилась разработанная Lipska, Weinberger (2000) модель патологии развития префронтальной коры у лабораторных крыс, обусловленная изоляцией вентрального гиппокампа (посредством

экзотоксического разрушения) в течение первой недели постнатального онтогенеза. Эта операция приводила к нарушениям созревания ПФК, при этом клеточные и поведенческие отклонения (нарушения рабочей памяти, социального взаимодействия, снижение концентрации префронтального НАА, дисрегуляция метаболизма дофамина) напоминали аналогичные нарушения у больных шизофренией (Lipska, Weinberger, 2000). Особенно интересно, что снижение у животных концентрации НАА не отмечалось до начала полового созревания. Тот факт, что при проведении операции у взрослых животных таких нарушений не наблюдалось, позволяет полагать, что при неонатальном поражении гиппокампа речь идет, прежде всего, об изменениях в созревании (формировании) и пластичности нейронных сетей ПФК, обеспечивающих исполнительные функции, в условиях прерывания входа со стороны медиальных височных структур (Weinberger, 2001).

Кроме того, у оперированных животных наблюдались нарушения регуляции активности дофаминэргических нейронов верхнего ствола (ВОП). В норме стимуляция ВОП приводит к частичной деполяризации пирамидных нейронов ПФК и снижению их спонтанной импульсации, т.е. дофамин настраивает нейронную сеть для более точного ответа на значимые стимулы, повышая соотношение сигнал — шум. Специально проведенное исследование на животных (O'Donnell et al., 1999) показало, что при неонатальном поражении гиппокампа стимуляция ВОП также вызывает частичную деполяризацию пирамидных нейронов, которая, однако, сопровождается хаотичной импульсацией, свидетельствуя о нарушении модулирующего влияния дофамина на нейронные сети ПФК. В свою очередь, патологически повышенная импульсация пирамидных нейронов ПФК через глутаматергические нисходящие проекции оказывает аберрантные активирующие влияния на дофаминэргическую активность в ВОП и черной субстанции (substantia nigra) (O'Donnell et al., 1999). Таким образом, по современным представлениям дисфункция кортико-лимбической организации приводит к растормаживанию подкорковых дофаминэргических центров и чрезмерному высвобождению дофамина, что вносит вклад в появление позитивной симптоматики, такой как бред и галлюцинации (Pankow et al., 2012).

Исследования структуры основных проводящих путей, реципрокно связывающих гиппокамп и ПФК (прежде всего  *fornix* и  *inferior longitudinal fasciculus*), по показателям фМРТ (фракционной

анизотропии и коэффициенту диффузии) обнаружили существенные нарушения у больных шизофренией (Kuroki et al., 2006; Fitzsimmons et al., 2009; Luck et al., 2010; Abdul-Rahman et al., 2011).

Нарушение функционального взаимодействия гиппокампа и ПФК при шизофрении было показано в многочисленных исследованиях методами функциональной томографии (Weinberger et al., 1992; Friston, Frith, 1995; Fletcher et al., 1999; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Henseler et al., 2009). Weinberger et al. (1992) обнаружили у монозиготных близнецов, из которых только один болен шизофренией, обратные отношения между объемом гиппокампа и степенью когнитивной активации ДЛПФК.

Анализ активности структур мозга у здоровых испытуемых и больных шизофренией при выполнении N-back теста (исследование рабочей памяти) показал, что в норме наблюдается активация ПФК и задней теменной коры, тогда как активность гиппокампа как не вовлеченной в выполнение данного теста структуры ослабляется (Meyer-Lindenberg et al., 2005). У больных на фоне гипоактивации ПФК наблюдался дефицит торможения активности гиппокампа, гиперактивация ВЛПФК и базальных ганглиев. Сходные результаты были получены и при исследовании с помощью фМРТ выполнения Висконсинского теста сортировки карточек и некоторых других тестов (Weinberger et al., 1993; Berman, 2002). Снижение функционального взаимодействия структур лимбической системы и ПФК у больных шизофренией найдено также в состоянии спокойного бодрствования (Zhou et al., 2008).

Кроме того, нарушения лобно-височного взаимодействия у больных шизофренией были показаны методами ЭЭГ и МЭГ по показателям синхронизации корковой активности (Norman et al., 1997; Hinkley et al., 2011).

### **Базальные ганглии (БГ)**

Как важную отличительную особенность БГ отмечают их участие во фронто-центрических нервных контурах. Стриатум получает вход из различных отделов ПФК и включает хвостатое ядро (*n. caudatus*), скорлупу (*putamen*) и вентральный стриатум (прилежащее ядро — *nucleus accumbens*). Бледный шар (*globus pallidus*), ретикулярная часть черной субстанции (*substantia nigra, pars reticulata*) и субталамическое ядро проецируются через таламус в ПФК и относятся к выходным структурам БГ.



В 1986 году группа исследователей (Alexander et al., 1986) на основании результатов нейроанатомических исследований выделила 5 основных параллельных нервных контуров, проходящих через БГ, два из которых (моторный и окулomotorный) связаны с моторной функцией и включают первичную и дополнительную моторную кору (поля 4 и 6) и глазодвигательные поля ПФК (поля 8 и 9) соответственно. Три других контура, получивших название ассоциативных, на корковом уровне включают ДЛПФК (п. 46), латеральную орбито-фронтальную кору (п. 12) и переднюю поясную и медиальную орбито-фронтальную кору (поля 24 и 13) соответственно (рис. 2). Все эти отделы ПФК играют важную роль в обеспечении таких функций как планирование, рабочая память, внимание и других аспектов произвольного контроля поведения. Исходя из этого, было высказано предположение о важной роли БГ, прежде всего связанных с префронтальной корой ассоциативного стриатума, в реализации исполнительных функций.

Эксперименты на приматах показали, что поражение дорсального (ассоциативного) стриатума сопровождается когнитивным дефицитом, сходным с наблюдающимся при поражении ПФК. Нейрональные исследования и исследования активности мозга человека с помощью функциональной томографии убедительно доказывают важную роль стриатума в формировании сложных форм поведения, включая принятие решения и исполнительные функции (Graybiel, 2008).

Исходя из фактов префронтальной дисфункции, характерной для шизофрении, можно предполагать и определенную роль нарушений функций стриатума и кортико-стриатного взаимодействия в патогенезе когнитивных нарушений при шизофрении.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о гиперактивности дофаминергической трансмиссии в стриатуме у больных шизофренией.

Как известно, нарушения регуляции активности дофаминовых (ДА) рецепторов и метаболизма дофаминергической (ДА) системы рассматриваются как один из ведущих факторов в патогенезе шизофрении. Именно с этим фактором связывают префронтальную дисфункцию у больных шизофренией (Weinberger et al., 2001; Simpson et al., 2010). Анализ существующих данных о гипоактивности дофамина во фронтальной коре и о его подкорковой гиперактивности позволил предположить различные изменения в активности трех основных дофаминергических систем — мезолимбической, мезостриатной

и мезокортикальной. Была сформулирована гипотеза гиперактивности мезолимбической и мезостриатной ДА-систем и ее связи с позитивными симптомами шизофрении. При этом гиперактивность этих двух систем рассматривалась как вторичная по отношению к гипоактивности мезокортикальной ДА-системы, которая, по-видимому, ответственна за когнитивный дефицит (Davis et al., 1991; Weinberger, 1987). Однако вопрос о том, нарушения какой из трех ДА-систем являются первичными в патогенезе шизофрении, остается открытым. Согласно одной из гипотез, это могут быть нарушения в мезостриатной ДА-системе, проявляющиеся как гипердофаминергия стриатума (Simpson et al., 2010).

Посмертные исследования мозга больных шизофренией обнаружили определенные клеточные изменения неостриатума, в том числе снижение обратного захвата ГАМК и глутамата, уменьшение числа холинергических интернейронов. О гипердофаминергии стриатума свидетельствуют такие факты как увеличение концентрации дофамина и его метаболита гомованилиновой кислоты (Davis et al., 1991), увеличение плотности D2/3 и особенно D4 рецепторов (для обзора см. Eisenberg, Berman, 2010).

ПЭТ исследования показали увеличение пресинаптического синтеза и содержания ДА в ассоциативных областях стриатума (Wong et al., 1986; Kestler et al., 2001; Howes et al., 2009), а также плотности и связывающей активности D2 рецепторов (Seeman, Kapur, 2000). Методами ПЭТ и СПЕКТ (SPECT — single-photon emission computed tomography) у больных шизофренией неоднократно было показано повышенное высвобождение дофамина в стриатуме под влиянием амфетамина (Abi-Dargham et al., 1998; Breier et al., 1997; Laruelle et al., 1996). Важно отметить, что все эти изменения наблюдались уже на ранних стадиях заболевания и у больных, не подвергавшихся терапии нейролептиками.

Таким образом, дисфункция стриатума может вносить вклад в нарушения исполнительной функции при шизофрении, и это заключение согласуется с нейроанатомией ассоциативных стрио-таламо-кортикальных нервных контуров (рис. 2). Растормаживание стриатума при шизофрении является, по-видимому, либо прямым следствием префронтальной дисфункции, либо результатом компенсаторных процессов. Косвенным подтверждением данной гипотезы может служить ряд экспериментальных данных. Так, усиление дофаминергической функции в ПФК локальным введением агонистов ДА приводит к снижению

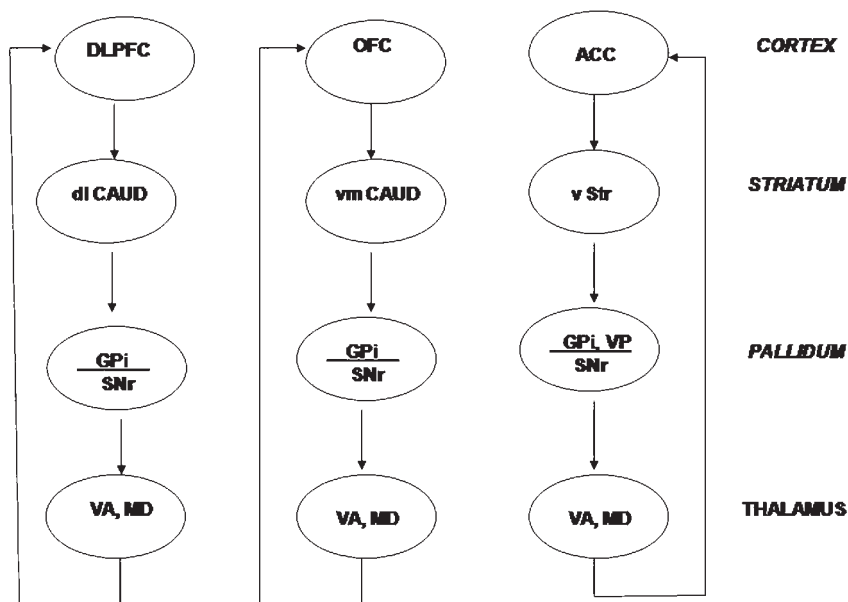


Рис. 2. Схема ассоциативных стрио-таламо-кортикальных нервных контуров (no Alexander et al., 1986).

Обозначения. DLPFC — дорзолатеральная префронтальная кора, OFC — орбитофронтальная кора, ACC — передняя поясная извилина, CAUD — хвостатое ядро (dl — дорзолатеральное, vm — вентромедиальное), v Str — вентральный стриатум, GPi — бледный шар, внутренняя часть, VP — вентральный паллидум, SNr — черная субстанция, ретикулярная часть, VA — вентральное переднее ядро таламуса, MD — медиальное дорзальное ядро таламуса

высвобождения ДА в стриатуме (Jaskiw et al., 1991). Напротив, поражение ПФК усиливает высвобождение ДА в стриатуме, а перерезка фронто-стриатных путей приводит к нарушениям исполнительных функций у крыс (для обзора см. Eisenberg, Berman, 2010).

У больных шизофренией найдены нарушения активности (гиперактивация) стриатума при выполнении специализированных «лобных» тестов (Rubia et al., 2001; Ragland et al., 2008; Manoach et al., 2000; Kawasaki et al., 1992), что косвенно подтверждает роль стриатной дисфункции в генезе когнитивных нарушений. Meyer-Lindenberg и др. (2002) провели одновременное исследование активности мозга и дофаминэргической активности у здоровых лиц и больных шизофренией

при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек. Они обнаружили у больных шизофренией сниженную по сравнению с нормой активность ПФК и повышенные синтез и количество везикулярного (пресинаптического) ДА в стриатуме, и эти изменения у больных коррелировали между собой. Исходя из совокупности полученных результатов, было сформулировано предположение о том, что структурные и функциональные нарушения ПФК сопровождаются нарушениями (снижение пластичности и пр.) в активности нервных сетей стриатума.

Вместе с тем вопрос о первичности выявленных при шизофрении изменений в мозге остается открытым. Согласно данным, полученным в экспериментах на животных, истощение ДА в префронтальной коре крыс повышает уровень его обмена в подкорковых структурах и количество D2 рецепторов. Сходные наблюдения получены и на приматах, и эти результаты подтверждают, что дофаминергическая гипофункция в префронтальной коре может вызвать гиперактивность подкорковой ДА-системы (для обзора см. Simpson et al., 2010).

Наряду с этим, существуют данные, которые позволяют предположить, что патологический процесс может быть инициирован в БГ. Эксперименты с трансгенными мышами, у которых была селективно увеличена экспрессия D2 рецепторов в стриатуме (включая хвостатое ядро, скорлупу и прилежащее ядро), показали снижение метаболизма ДА и увеличение активации D1 рецепторов в ПФК, а также поведенческие нарушения (в выполнении тестов на функции ПФК), сходные с наблюдающимися у больных шизофренией (Bach et al., 2008; Kellendonk et al., 2006). Примечательно, что когнитивный дефицит оставался стабильным даже после выключения трансгена. То есть экспрессии трансгена на ранних этапах развития было достаточно для индукции когнитивных нарушений у взрослых животных.

Однако очевидно, что эта гипотеза требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

### Таламус

Таламус состоит из множества ядер, которые дифференцируются анатомически и функционально. Таламус обеспечивает интеграцию потоков информации, как поступающих в мозг из внешнего мира, так и передающихся из одних отделов мозга в другие. Сенсорная информация передается в кору через таламус после определенной фильтрации. Ядра таламуса играют важную роль в регуляции уровня активации

коры. Через ядра таламуса осуществляется взаимодействие корковых и подкорковых структур и их объединение в нервные сети для реализации текущих поведенческих задач. Входы из таламуса в кору являются критическими для ее созревания и функциональной дифференциации на взаимосвязанные области (Lopez-Bendito, Molnar, 2003).

Как наиболее важные в контроле поведения можно отметить контуры, обеспечивающие взаимодействие между префронтальной корой, с одной стороны, и лимбическими структурами, стриатумом и мозжечком — с другой.

К наиболее крупным ядрам таламуса относятся медиодорзальное ядро (МД) и подушка (*pulvinar*) таламуса. Оба ядра представляют интерес с точки зрения патогенеза шизофрении, поскольку реципрокно связаны с лобными и височными отделами мозга. МД имеет тесные связи с префронтальной корой, играет важную роль в интеграции мультимодальных сенсорных входов, и, как полагают, является критическим элементом в процессах внимания и сознания (Bushbaum, Hazlett, 1998; Cronenwett, Csernansky, 2010). Взаимосвязь ПФК и височных лимбических структур осуществляется также через передний таламус.

Существенный вклад в иннервацию префронтальной коры вносит подушка таламуса (Romanski et al., 1997). Реципрокные связи найдены между подушкой и теменной и височной корой (Grieve et al., 2000; Robinson, 1993). Установлена важная роль подушки для зрительно-пространственного внимания, включая селективное направленное внимание и зрительно-пространственную рабочую память (Grieve et al., 2000).

Клинические синдромы, связанные с поражением этих ядер таламуса, напоминают шизофрению. Поражение переднего таламуса вызывает нарушения исполнительных функций, персеверации, необычное содержание мыслей, апатию, обедненность речи, антероградную амнезию и конфабуляции (Carrera, Bogousslavsky, 2006). Инсульт в области парамедианной артерии часто затрагивает МД, поражение которого проявляется в поведенческой расторможенности, апатии, абулии, отвлекаемости, дезориентации во времени, нарушениях автобиографической памяти, конфабуляциях (Schmahmann, 2003). Билатеральное поражение МД ассоциируется с еще более грубыми нарушениями — такими как дефицит *arousal*, акинетический мутизм, атаксия.

Большинство посмертных цитопатологических исследований МД у больных шизофренией выявило снижение количества нейронов и глиальных клеток (Andreasen et al., 1995; а также для обзора см.

Cronenwett, Csernansky, 2010). Интересно отметить, что снижение нейрональной плотности, также как и синаптических таламо-кортикальных связей у больных шизофренией найдено в областях коры, в которые проецируется МД (Lewis et al., 2001).

Для подушки таламуса также постоянно выявляются нарушения у больных шизофренией. При этом многие корковые проекционные зоны Пт являются общими с МД, а медиальные отделы этого ядра можно рассматривать как продолжение МД. Наиболее значительные изменения при шизофрении найдены для Пт правого полушария — для правой медиальной части подушки у больных шизофренией найдено уменьшение в размере от 19 % до 22,1 %, при потере до 19 % количества нейронов (Danos et al., 2003; Byne et al., 2008). Сходное снижение объема и количества нейронов найдено и для передних ядер таламуса (Young et al., 2000).

Методами структурной МРТ у больных шизофренией выявляется общее уменьшение объема таламуса и специфические изменения его формы (для обзора см. Cronenwett, Csernansky, 2010). Структурные МРТ-исследования отдельных ядер затруднены, однако в некоторых работах у больных также найдено снижение объема МД, Пт и передних ядер таламуса (Byne et al., 2008; Cronenwett, Csernansky, 2010; Smith et al., 2011).

Исследования таламуса методами функциональной МРТ обнаруживают снижение уровня его активности при выполнении когнитивных тестов у больных шизофренией по сравнению с нормой, при этом снижение активности таламуса часто наблюдается параллельно со снижением корковой активации, прежде всего в префронтальной коре (Sim et al., 2006). Исследования структуры белого вещества по показателю частной анизотропии выявили у больных нарушения проводящих путей, соединяющих МД и ПФК (Mori et al., 2007).

### **Аномальная активность нервных сетей мозга при шизофрении**

Согласно современным представлениям когнитивной нейронауки, даже относительно простая информация обрабатывается в параллельно распределенной системе, состоящей из множества взаимосвязанных нейронных специализированных модулей, рассеянных по разным отделам и уровням ЦНС. Соответственно, все более общепринятым становится представление о том, что ключевым инструментом анализа патогенетических механизмов психических заболеваний является изучение аномальной активности функциональных нервных сетей мозга (Williamson, Allman, 2012).

При изучении функциональной активности мозга человека методами фМРТ на основании анализа функциональной связанности (connectivity) дистантно-разделенных специализированных нейрональных образований были выявлены три канонические функциональные системы: сеть значимости (SN — salience network), центральная исполнительная сеть (CEN — central executive network) и сеть режима холостого хода (DMN — default mode network) (Manoliu et al., 2013, 2014). Эти сети обеспечивают корковый уровень реализации сенсорных, когнитивных, эмоциональных и моторных функций.

Сеть DMN активна в состоянии спокойного бодрствования, не связана с внешними стимулами и, как полагают, контролирует процессы самореферирования (самоидентификации) и интернализации, т.е. ассоциируется с размышлениями, основанными на автобиографической памяти и спроецированными в прошлое или будущее (Buckner et al., 2008). В состав DMN входят мультимодальные структуры средней линии — медиальная (вентральная и дорзальная) префронтальная кора, задняя поясная кора (posterior cingulate cortex) и задняя теменная кора, включая предклинье (precuneus — зона теменной коры, расположенная на медиальной стороне полушарий).

Сеть CEN связана с исполнительными функциями, т.е. с контролем целенаправленного поведения и регуляцией эмоциональных ответов, контролируемых дорзолатеральной префронтальной корой (Williamson, Allman, 2012). Основными структурами, входящими в CEN являются дорзолатеральная префронтальная кора и задняя теменная кора. Активность этих структур при выполнении тестов на исполнительные функции была рассмотрена в предыдущих разделах.

В сеть SN входят вентролатеральная префронтальная кора и передняя островковая кора (anterior insular cortex), которые объединяются во фронто-инсулярную кору, а также дорзальная передняя поясная кора (дППК). Сеть значимости участвует в процессах обнаружения и оценки значимости внешних и внутренних стимулов (Seeley et al., 2007).

При когнитивно-эмоциональном запросе сети SN и CEN усиливают активность (сети, позитивно реагирующие на задание — «task-positive»), а сеть DMN — снижает (сеть, негативно реагирующая на задание — «task-negative») и наоборот.

Williamson (2007) предположил, что нарушения координации между DMN и CEN лежат в основе патофизиологии шизофрении. Однако позднее было показано экспериментально, что сеть SN контролирует

поведенческие ответы на значимые стимулы путем переключения активности между DMN и CEN (Sridharan et al., 2008; Singer et al., 2009; Palaniyappan, Liddle, 2012). Исходя из этого, было высказано предположение о ключевой роли SN (сети значимости) в нарушениях координации активности DMN и CEN при шизофрении.

### *Сеть значимости и островковая кора (инсула)*

Инсулярная (островковая) кора расположена глубоко в латеральной борозде, локализуясь между моторной и сенсорной корой. Изучение функциональной роли инсулы в процессах сознания, обеспечении когнитивных, эмоциональных и исполнительных функций стало возможным благодаря развитию методов функциональной томографии, обладающих высоким пространственным разрешением.

Анатомические исследования показали, что у приматов инсулярная кора реципрочно связана с сенсорными, моторными, лимбическими и ассоциативными областями. В свою очередь, фронто-инсулярная кора и дППК тесно связаны между собой и формируют нервный контур интеграции мультимодальной информации, поступающей из различных отделов мозга. Нейрональные и фМРТ исследования позволяют предположить, что фронто-инсулярная кора и дППК, объединенные в сеть значимости, имеют исключительное значение для контроля процессов переключения режимов работы мозга, в частности, для активации CEN и деактивации DMN при когнитивной нагрузке (Palaniyappan et al., 2012).

Исследования функциональной активности инсулярной коры показали ее отношение к высшим психическим интегративным процессам. Как полагают, в инсуле происходит интеграция внешних и внутренних сигналов различной модальности, что создает целостное восприятие мира и контекстуальную основу мышления и поведения (Craig, 2009). Реципрочные связи передней инсулы с префронтальной корой позволяют предположить, что инсула имеет отношение к формированию целей и планированию действий, исходя из внутренних репрезентаций (Augustine, 1996).

Достаточно многочисленные экспериментальные данные демонстрируют активацию инсулы (наряду с вовлечением ППК и вентрального стриатума) при выполнении широкого спектра задач, включающих оценку вероятности события (вознаграждения) в ситуации неопределенности. В частности активность инсулы часто наблюдается при определе-



нии ошибки предсказания, проверка которого основывается на оценке соответствия ожидания и реального события (акцептор действия) (для обзора см. Palaniyappan, Liddle, 2012; Palaniyappan et al., 2012). Несоответствие приводит к обновлению прогноза с учетом текущей сенсорной информации и инициации модифицированного действия.

Таким образом, существующая экспериментальная база позволяет предположить ключевую роль сети значимости в интеграции мультисенсорной информации, мыслей и чувств, а также информации, относящейся к целеполаганию и планированию, для обновления прогноза внешних и внутренних событий и, в случае необходимости, инициации или модификации действий.

### *Взаимодействие и координация канонических сетей*

Взаимодействие между сетью значимости и центральной исполнительной сетью позволяет координировать активность функциональных сетей мозга. Во-первых, как полагают, инсула играет ключевую роль в вовлечении в активность областей мозга, связанных с контекстуально релевантной информацией, и обеспечивает реципрокную активацию (антикорреляцию) DMN и CEN (Sridharan et al., 2008). Во-вторых, инсула во взаимодействии с дППК и таламусом формирует замкнутый контур (loop) тонической активности, необходимый для обеспечения процессов внимания (Sadaghiani et al., 2010). Наряду с этим, при выполнении тестов (исполнительных функций) дППК совместно с ДЛПФК формирует контур когнитивного контроля, который модулирует поведенческие ответы (см. выше). При этом было показано, что SN оказывает возбуждающие влияния на ДЛПФК, которая, напротив, тормозит активность SN (Palaniyappan et al., 2013). Как полагают, баланс активности SN и CEN в состоянии покоя под воздействием значимых стимулов изменяется в сторону усиления активирующих влияний  $SN \rightarrow ДЛПФК$  и снижения тормозных влияний  $ДЛПФК \rightarrow SN$ , что приводит к реверберации активности в этом контуре. Однако эта гипотеза нуждается в экспериментальном подтверждении.

### *Роль нарушений инсулы в патогенезе шизофрении*

Многочисленные данные указывают на важную роль инсулярной коры в патогенезе шизофрении.

По данным мета-анализа структурных исследований мозга больных правая и левая островковая кора, наряду с передней поясной

и парагиппокампальной корой, относятся к областям мозга, в которых наблюдаются максимальные потери серого вещества (Glahn et al., 2008). Эти данные согласуются с результатами оценки объема инсулярной коры и толщины серого вещества, также показавшими редукцию этих параметров у больных шизофренией (Roiz-Santíañez et al., 2010). При этом в большинстве исследований сообщается о билатеральных нарушениях, однако в некоторых работах найдено преобладание изменений в левой или правой инсулярной коре (для обзора см. Palaniyappan, Liddle, 2012).

Функциональные исследования (фМРТ) мозга больных шизофренией постоянно выявляют сниженную по сравнению с нормой активность инсулы (также как и дППК) (Murray et al., 2008; Manoliu et al., 2013; Palaniyappan et al., 2013 и др.).

Нарушения инсулы коррелируют с клинической симптоматикой. Наиболее многочисленные и устойчивые результаты относятся к взаимосвязи инсулярного дефицита (как структурного, так и функционального) с галлюцинациями; в некоторых исследованиях корреляции найдены с галлюцинациями и бредом (для обзора см. Palaniyappan, Liddle, 2012). Снижение функциональной активности передней инсулы также ассоциировалось с синдромом дезорганизации (Liddle et al., 1992; Lahti et al., 2006) и нарушениями мышления (Horn et al., 2009).

#### *Нарушения функционального взаимодействия канонических сетей при шизофрении*

Функциональный дефицит сети значимости, играющей ключевую роль в интеграции активности канонических сетей (Sridharan et al., 2008), был обнаружен у больных шизофренией как в состоянии покоя, так и при выполнении различных тестов (включая тесты на рабочую память, прогноз вероятности события, задачи, требующие вовлечения социальных аспектов анализа) (Wylie, Tregellas, 2010).

Значительное количество работ посвящено проверке гипотезы о нарушениях функционального взаимодействия как между структурами, входящими в SN, так и между SN, CEN и DMN при шизофрении. У больных было найдено снижение функционального взаимодействия (*connectivity*) между дорсальной передней поясной корой (дППК) и передней инсулярной корой при выполнении когнитивных тестов — тестов на рабочую память (Henseler et al., 2009), произвольных саккад (Tu et al., 2010), при направленности внимания на соматосенсорные

стимулы (White et al., 2010), а также при активности мозга, связанной с ошибочными ответами (Polli et al., 2008). С приведенными данными согласуются и результаты исследования гемодинамических ответов на транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) отдельными импульсами, которая позволяет оценить активацию локализованных нейрональных популяций. Было показано, что ТМС прецентральной извилины у больных шизофренией вызывает редуцированный по сравнению с нормой ответ в таламусе и передней инсule; наряду с этим, авторы обнаружили сниженное функциональное взаимодействие между таламусом и инсулой (Guller et al., 2012).

Снижение активности сети значимости у больных шизофренией ассоциируется с ослаблением возбуждающих влияний  $SN \rightarrow SEN$  и тормозных влияний  $SN \rightarrow DMN$  и, как следствие, нарушениями деактивации  $DMN$  и снижением отрицательной корреляции между активностью  $CEN$  и  $DMN$  (Kasperek et al., 2013; Manoliu et al., 2013, 2014; Palaniyappan et al., 2013). В работе Palaniyappan et al. (2013) отдельное внимание было уделено нарушениям взаимодействия канонических сетей  $SN$  и  $CEN$ . Авторы обнаружили (на базе анализа причинности Грейнджера — *Granger causal analysis*), что у больных шизофренией влияния на ДЛПФК (основную структуру  $CEN$ ) со стороны правой передней островковой коры (ключевой структуры  $SN$ ) существенно ослаблены. При этом наиболее значимые реципрокные нарушения взаимодействия с ДЛПФК были обнаружены для дорсального отдела ППК и переднего отдела островковой коры. Эти данные подтверждают гипотезу о дефиците взаимодействия паралимбической системы оценки значимости и мультимодальной исполнительской системы при шизофрении.

Как известно, низкое качество выполнения тестов с использованием рабочей памяти больными шизофренией ассоциируется с ослаблением уровня активации ДЛПФК (Weinberger et al., 2001; Van Snellenberg et al., 2006). При этом неэффективность уровня активации ДЛПФК становится очевидной при повышении сложности задачи (Weinberger et al., 2001; Potkin et al., 2009). Данные о существенном снижении активирующих влияний на ДЛПФК со стороны инсулы позволяют сделать заключение, что недостаточная активация ДЛПФК при выполнении задачи может определяться не только нарушениями самой префронтальной коры (см. выше), но и дефицитом активирующих влияний  $SN \rightarrow SEN$ . Еще одним фактором, который может оказывать

влияние на уровень активации ДЛПФК в связи с когнитивной нагрузкой, является недостаточная деактивация сети режима по умолчанию (DMN), также вследствие дефицита тормозных влияний SN → DMN при шизофрении. Реципрокная активность сетей SEN и DMN, по-видимому, критична для эффективности исполнительской деятельности (Whitfield-Gabrieli, Ford, 2012).

Показательно, что в группе нормы показатели уровня функциональных связей SN положительно коррелировали с качеством выполнения теста на рабочую память. В группе больных подобные корреляции обнаружены не были, найдены лишь отрицательные корреляции уровня функциональных связей SN с негативной симптоматикой (Tu et al., 2012).

В целом существующие данные свидетельствуют, что нарушение взаимодействия SN, CEN и DMN является характерной чертой патофизиологии шизофрении. При этом роль островковой коры заключается не только в активации релевантных областей мозга, но и в ослаблении активности DMN, и эти функции при шизофрении нарушены.

### Заключение

Таким образом, существующие данные о нейрофизиологических механизмах патогенеза шизофрении поддерживают гипотезу о ключевой роли микроструктурных и функциональных нарушений в префронтальной коре и связанных с ПФК структурах и нейронных сетях мозга. Выявленные нарушения оказывают влияние практически на все высшие психические функции — восприятие, внимание, обработку когнитивной и эмоциональной информации, реализацию исполнительных функций.

### Литература

1. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. М.: Медицина, 1984. 288 с.
2. Болдырева Г.Н. Электрическая активность мозга человека при поражении диэнцефальных и лимбических структур. М.: Наука, МАИК «Наука/Интерпериодика», 2000. 181 с.
3. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Наука, 1973. 371 с.
4. Хомская Е.Д. Нейропсихология. Питер, 2005. 496 с.
5. Abdul-Rahman M.F., Qiu A., Sim K. Regionally Specific White Matter Disruptions of Fornix and Cingulum in Schizophrenia. PLoS ONE. 2011. 6(4): e18652. doi:10.1371/journal.pone.0018652

6. Abi-Dargham A., Gil R., Krystal J., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Bowers M., van Dyck C.H., Charney D.S., Innis R.B., Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 155: 761–767.
7. Adriano F., Caltagirone C., Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist*. 2012, Apr; 18(2): 180–200. doi: 10.1177/1073858410395147.
8. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 1986. 9: 357–381.
9. Andreasen N.C., Swayze V., O'Leary D.S., Nopoulos P., Cizadlo T., Harris G., Arndt S., Flaum M. Abnormalities in midline attentional circuitry in schizophrenia: evidence from magnetic resonance and positron emission tomography. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995. 5(Suppl): 37–41.
10. Augustine J.R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1996. 22: 229–244.
11. Bach M.E., Simpson, E.H., Kahn L., Marshall J.J., Kandel E.R. and Kellendonk, C. Transient and selective overexpression of D2 receptors in the striatum causes persistent deficits in conditional associative learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. 105: 16027–16032.
12. Baiano M., David A., Versace A., Churchill R., Balestrieri M., Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr. Res.* 2007. 93: 1–12.
13. Benes F.M. Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr. Bull.* 1998. 24: 219–230.
14. Berman K. Functional neuroimaging in schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Eds. Davis K.L., Charney D.S. Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 745–746.
15. Berman K.F., Torrey E.F., Daniel D.G., Weinberger D.R. Regional cerebral blood flow in monozygotic twins discordant and concordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992. 49: 927–934.
16. Berman K.F., Zec R.F., Weinberger D.R. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1986. 43: 126–135.
17. Bertolino A., Callicott J.H., Elman I., Mattay V.S., Tedeschi G., Frank J.A., Breier A., Weinberger D.R. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol. Psychiatry*. 1998a. 43: 641–648.
18. Bertolino A., Kumra S., Callicott J.H., Mattay V.S., Lestz R.M., Jacobsen L., Barnett I.S., Duyn J.H., Frank J.A., Rapoport J.L., Weinberger D.R. Common

- pattern of cortical pathology in childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am. J. Psychiatry*. 1998b. 155: 1376-1383.
19. Bertolino A., Esposito G., Callicott J.H., Mattay V.S., Van Horn J.D., Frank J.A., Berman K.F., Weinberger D.R. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2000. 157: 26–33.
  20. Bogerts B., Ashtari M., Degreef G., Alvir J.M.J., Bilder R.M., Lieberman J.A. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 1990. 35: 1–13.
  21. Bogerts B., Meertz E., Schonfeld-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1985. 42: 784–791.
  22. Breier A., Su T.-P., Saunders R., Carson R.E., Kolachana B.S., de Bartolomeis A., Weinberger D.R., Weisenfeld N., Malhotra A.K., Eckelman W.C., Pickar D. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. 94: 2569–2574.
  23. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. The brain's default network. Anatomy, function and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2008. 1124: 1–38.
  24. Buchsbaum M., Hazlett E. Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1998. 24: 343–364.
  25. Byne W., Hazlett E.A., Buchsbaum M.S., Kemether E. The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta Neuropathol*. 2008. 117: 347–368.
  26. Callicott J.H., Bertolino A., Egan M.F., Mattay V.S., Langheim F.J.P., Weinberger D.R. Selective relationship between prefrontal N-acetylaspartate measures and negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2000a. 157: 1646–1651.
  27. Callicott J.H., Bertolino A., Mattay V.S., Langheim F.J.P., Duyn J., Coppola R., Goldberg T.E., Weinberger D.R. Physiological dysfunction of the dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb. Cortex*. 2000. 10: 1078–1092.
  28. Callicott J.H., Mattay V.S., Bertolino A., Finn K., Coppola R., Frank J.A., Goldberg T.E., Weinberger D.R. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex*. 1999. 9: 20–26.
  29. Callicott J.H., Mattay V.S., Verchinski B.A., Marenco S., Egan M.F., Weinberger D.R. Abnormal fmri response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160: 709–719.

30. Callicott J.H., Mattay V.S., Verchinski B.A., Marenco S., Egan M.F., Weinberger D.R. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am. J. Psychiatry*. 2003a. 160: 2209–2215.
31. Callicott J.H., Ramsey N.F., Tallent K., Bertolino A., Knable M.B., Coppola R., Goldberg T., van Gelderen P., Mattay V.S., Frank J.A., Moonen C.T., Weinberger D.R. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1998. 18: 186–196.
32. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P., Clementz B.A., McDowell J.E. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives. *Biol. Psychiatry*. 2008 Dec. 64(12): 1042–1050.
33. Camchong J., Dyckman K.A., Chapman C.E., Yanasak N.E., McDowell J.E. Basal ganglia-thalamocortical circuitry disruptions in schizophrenia during delayed response tasks. *Biol. Psychiatry*. 2006. 60: 235–241.
34. Cannon T.D., Glahn D.C., Kim J., Van Erp T.G.M., Karlsgodt K., Cohen M.S., Nuechterlein K.H., Bava S., Shirinyan D. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. 62: 1071–1080.
35. Cantor-Graae E., Warkentin S., Franzen G., Risberg J., Ingvar D.H. Aspects of stability of regional cerebral blood flow in chronic schizophrenia: an 18-year followup study. *Psychiatry Res*. 1991. 40: 253–266.
36. Carrera E., Bogousslavsky J. The thalamus and behavior: effects of anatomically distinct strokes. *Neurology*. 2006. 66: 1817–1823.
37. Carter C.S., Mintun M., Nichols T., Cohen J.D. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [15O] H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am. J. Psychiatry* 1997. 154: 1670–1675.
38. Carter C.S., Perlstein W., Ganguli R., Brar J., Mintun M., Cohen J.D. Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 155: 1285–1287.
39. Clark D.L., Boutros N.N., Mendez M.F. *The Brain and Behavior: An Introduction to Behavioral Neuroanatomy*. Cambridge: Medicine. 2010. 248 p.
40. Craig A.D. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci*. 2009. 10: 59–70.
41. Cronenwett W.J., Csernansky J. Thalamic pathology in schizophrenia. *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2010. 4: 509–528.
42. Curtis V.A., Bullmore E.T., Brammer M.J., Wright I.C., Williams S.C., Morris R.G., Sharma T.S., Murray R.M., McGuire P.K. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 155: 1056–1063.

43. Curtis V.A., Bullmore E.T., Morris R.G., Brammer M.J., Williams S.C., Simmons A., Sharma T., Murray R.M., McGuire P.K. Attenuated frontal activation in schizophrenia may be task dependent. *Schizophr. Res.* 1999. 37: 35–44.
44. Danos P., Baumann B., Kraemer A., Bernstein H.G., Stauch R., Krell D., Falkai P., Bogerts B. Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a post-mortem study. *Schizophr. Res.* 2003. 60: 141–155.
45. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* 1991. 148: 1474–1486.
46. Driesen N.R., Leung H.-C., Calhoun V.D., Constable R.T., Gueorguieva R., Hoffman R., Skudlarski P., Goldman-Rakic P.S., Krystal J.H. Impairment of working memory maintenance and response in schizophrenia: functional magnetic resonance imaging evidence. *Biol. Psychiatry*. 2008. 64: 1026–1034.
47. Eisenberg D.P., Berman K.F. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010. 35: 258–277.
48. Falkai P., Bogerts B. Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.*, 1986. 236: 154–161.
49. Fitzsimmons J., Kubicki M., Smith K., Bushnell G., Estep R.S.J., Westin C.F., Nestor P.G., Niznikiewicz M.A., Kikinis R., McCarley R.W., Shenton M.E. Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009. 107(1): 39–46.
50. Fletcher P.C., Frith C.D., Grasby P.M., Friston K.J., Dolan R.J. Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J. Neurosci.* 1996. 16: 7055–7062.
51. Fletcher P., McKenna J., Friston K.J., Frith C., Dolan R.J. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *NeuroImage* 1999. 9(3): 337–342.
52. Fletcher P.C., McKenna P.J., Frith C.D., Grasby P.M., Friston K.J., Dolan R.J. Brain activations in schizophrenia during a graded memory task studied with functional neuroimaging. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998. 55: 1001–1008.
53. Flor-Henry P. Sinistrality and psychopathology. In: *Left-handedness. Behavioral implications and anomalies*. Ed. S. Coren. Oxford, England: North-Holland, 1990. 415–440 pp.
54. Friston K.J., Frith C.D. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin. Neurosci.* 1995. 3(2): 89–97.
55. Fornito A., Yucel M., Dean B., Wood S.J., Pantelis C. Anatomical Abnormalities of the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia: Bridging the Gap Between Neuroimaging and Neuropathology. *Schizophr. Bull.* 2009. 35(5): 973–993.
56. Friston K.J., Liddle P.F., Frith C.D., Hirsch S.P., Frackowiak R.S.J. The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain*. 1992. 115(Part II): 367–382.



57. Fukuzako H., Fukuzako T., Hashiguchi T., Kodama S., Takigawa M., Fujimoto T. Changes in levels of phosphorous metabolites in temporal lobes of drug-naïve schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*. 1999. 156: 1205–1208.
58. Funahashi S., Bruce C.J., Goldman-Rakic P.S. Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 1991. 65: 1464–1483.
59. Glahn D.C., Laird A.R., Ellison-Wright I., Thelen S.M., Robinson J.L., Lancaster J.L., Bullmore E., Fox P.T. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol. Psychiatry*. 2008. 64: 774–781.
60. Glahn D.C., Ragland J.D., Abramoff A., Barrett J., Laird A.R., Bearden C.E., Velligan D.I. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 2005. 25: 60–69.
61. Goldberg T.E., Berman K.F., Fleming K., Ostrem J., Van Horn J.D., Esposito G., Mattay V.S., Gold J.M., Weinberger D.R. Uncoupling cognitive workload and prefrontal cortical physiology: A PET rCBF study. *Neuroimage*. 1998. 7: 296–303.
62. Goldman-Rakic P.S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. *Handbook of Physiology: Nervous System, Higher Functions of the Brain. Part 1*. Ed. Plum F. Bethesda, MD: American Physiological Association, 1987. 373–417 pp.
63. Goldstein J.M., Goodman J.M., Seidman L.J., Kennedy D.N., Makris N., Lee H., Tourville J., Caviness Jr. V.S., Faraone S.V., Tsuang M.T. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999. 56: 537–547.
64. Gray J.A., Feldon J., Rawlins J.N.P., Hemsley D.R., Smith A.D. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav. Brain Sci.* 1991. 14: 1–20.
65. Graybiel A.M. Habits, rituals, and the evaluative brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. 31: 359–387.
66. Grieve K.L., Acuña C., Cudeiro J. The primate pulvinar nuclei: vision and action. *Trends Neurosci.* 2000. 23(1): 35–39.
67. Guller Y., Ferrarelli F., Shackman A.J., Sarasso S., Peterson M.J., Langheim F.J., Meyerand M.E., Tononi G., Postle B.R. Probing Thalamic Integrity in Schizophrenia Using Concurrent Transcranial Magnetic Stimulation and Functional Magnetic Resonance Imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012. 69(7): 662–671. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.23.
68. Hazlett E.A., Buchsbaum M.S., Haznedar M.M., Singer M.B., Schnur D.B., Jimenez E.A., Buchsbaum B.R., Troyer B.T. Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eye-blink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology*. 1998. 35: 186–198.

69. Haznedar M.M., Buchsbaum M.S., Hazlett E.A., Shihabuddin L., New A., Siever L.J. Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res.* 2004 Dec 1. 71(2–3): 249–262.
70. Henseler I., Falkai P., Gruber O. A systematic fMRI investigation of the brain systems subserving different working memory components in schizophrenia. *Eur. J. Neurosci.* 2009. 30: 693–702.
71. Hinkley L.B., Vinogradov S., Guggisberg A.G., Fisher M., Findlay A.M., Nagarajan S.S. Clinical symptoms and alpha band resting-state functional connectivity imaging in patients with schizophrenia: implications for novel approaches to treatment. *Biol Psychiatry.* 2011. 70(12): 1134–1142. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.06.029.
72. Horn H., Federspiel A., Wirth M., Müller T.J., Wiest R., Wang J.J., Strik W. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br. J. Psychiatry.* 2009. 194: 130–138.
73. Howes O.D., Montgomery A.J., Asselin M.-C., Murray R.M., Valli I., Tabraham P., Bramon-Bosch E., Valmaggia L., Johns L., Broome M., McGuire P.K., Grasby P.M. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009. 66: 13–20.
74. Ingvar D.H., Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distributions in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1974. 50: 425–462.
75. Jaskiw G.E., Weinberger D.R., Crawley J.N. Microinjection of apomorphine into the prefrontal cortex of the rat reduces dopamine metabolite concentrations in microdialysate from the caudate nucleus. *Biol. Psychiatry* 1991. 29: 703–706.
76. Jeste D.V., Lohr J.B. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1989. 46: 1019–1024.
77. Job D.E., Whalley H.C., McConnell S., Glabus M., Johnstone E.C., Lawrie S.M. Structural gray matter differences between first-episode schizophrenics and normal controls using voxel-based morphometry. *NeuroImage* 2002. 17: 880–889.
78. Kaladjian A., Jeanningros R., Azorin J.-M., Grimault S., Anton J.-L., Mazzola-Pomietto P. Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007. 97: 184–193.
79. Kalayci D., Ozdel O., Sözeri-Varma G., Kiroğlu Y., Tümkaya S. A proton magnetic resonance spectroscopy study in schizoaffective disorder: comparison of bipolar disorder and schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012, pr 27. (1): 76–81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.010.
80. Karnik-Henry M.S., Wang L., Barch D.M., Harms M.P., Campanella C., Csernansky J.G. Medial temporal lobe structure and cognition in individuals with schizophrenia and in their non-psychotic siblings. *Schizophr. Res.* 2012, Jul. 138(2–3): 128–35. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.015.

81. Kasai K., Iwanami A., Yamasue H., Kuroki N., Nakagome K., Fukuda M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci. Res.* 2002. 43(2): 93–110.
82. Kaspárek T., Prikryl R., Rehulova J., Marecek R., Mikl M., Prikrylova H., Vaníček J., Ceskova E. Brain functional connectivity of male patients in remission after the first episode of schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 2013. 34: 726–737.
83. Kawasaki Y., Suzuki M., Maeda Y., Urata K., Yamaguchi N., Matsuda H., Hisada K., Suzuki M., Takashima T. Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia. A preliminary report. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1992. 241: 195–200.
84. Kellendonk C., Simpson E.H., Polan H.J., Malleret G., Vronskaya S., Winiger V., Moore, H., Kandel E.R. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron.* 2006. 49: 603–615.
85. Kestler L.P., Walker E., Vega E.M. Dopamine receptors in the brains of schizophrenia patients: a meta-analysis of the findings. *Behav. Pharmacol.* 2001. 12: 355–371.
86. Kovelman J.A., Scheibel A.B. A neurohistological correlate of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1984. 19(12): 1601–1621.
87. Kubicki M., Shenton M.E., Salisbury D.F., Hirayasu Y., Kasai K., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage* 2002. 17: 1711–1719.
88. Kuroki N., Kubicki M., Nestor P.G., Salisbury D.F., Park H.J., Levitt J.J., Woolston S., Frumin M., Niznikiewicz M., Westin C.F., Maier S.E., McCarley R.W., Shenton M.E. Fornix integrity and hippocampal volume in male schizophrenic patients. *Biol Psychiatry.* 2006, Jul 1. 60(1): 22–31.
89. Kuroki N., Matsushita M. Pyramidal cell orientation and density in the hippocampus in schizophrenia. *Neuropathology.* 1998. 18: 235–241.
90. Lahti A.C., Weiler M.A., Holcomb H.H., Tamminga C.A., Carpenter W.T., McMahon R. Correlations between rCBF and symptoms in two independent cohorts of drug-free patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2006. 31: 221–230.
91. Laruelle M., Abi-Dargham A., van Dyck C.H., Gil R., D'Souza C.D., Erdos J., McCance E., Rosenblatt W., Fingado C., Zoghbi S.S., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Krystal J.H., Charney D.S., Innis R.B. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. 93: 9235–9240.
92. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. 4: 469–480.
93. Lewis D.A., Cruz D.A., Melchitzky D.S., Pierri J.N. Lamina-specific deficits in parvalbuminimmunoreactive varicosities in the prefrontal cortex of subjects

- with schizophrenia: evidence for fewer projections from the thalamus. *Am. J. Psychiatry*. 2001. 158: 1411–1422.
94. Liddle P.F., Friston K.J., Frith C.D., Hirsch S.R., Jones T., Frackowiak R.S. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 1992. 160: 179–186.
  95. Lipska B.K., Weinberger D.R. To model a psychiatric disorder in animals: Schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. 2000. 23: 223–239.
  96. Lopez-Bendito G., Molnar Z. Thalamocortical development: how are we going to get there? *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. 4: 276–289.
  97. Luck D., Malla A.K., Joobar R., Lepage M. Disrupted integrity of the fornix in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010. 119: 61–64.
  98. Luu P., Tucker D.M. Self-regulation and the executive functions: electrophysiological clues. In: *The cognitive electrophysiology of mind and brain*. Eds. Zani A., Proverbio A.M., Posner M.I. Elsevier Science (USA), 2003. 199–223.
  99. Mahon P.B., Eldridge H., Crocker B., Notes L., Gindes H., Postell E., King S., Potash J.B., Ratnanather J.T., Barta P.E. An MRI study of amygdala in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 2012, Jul. 138(2–3): 188–91.
  100. Manoach D.S., Gollub R.L., Benson E.S., Searl M.M., Goff D.C., Halpern E., Saper C.B., Rauch S.L. Schizophrenic subjects show aberrant fmri activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol. Psychiatry*. 2000. 48: 99–109.
  101. Manoach D.S., Press D.Z., Thangaraj V., Searl M.M., Goff D.C., Halpern E., Saper C.B., Warach S. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol. Psychiatry*. 1999. 45: 1128–1137.
  102. Manoliu A., Riedl V., Doll A., Bäuml J.G., Mühlau M., Schwerthöffer D., Scherr M., Zimmer C., Förstl H., Bäuml J., Wohlschläger A.M., Koch K., Sorg C. Insular Dysfunction Reflects Altered Between-Network Connectivity and Severity of Negative Symptoms in Schizophrenia during Psychotic Remission. *Front. Hum. Neurosci.* 2013, May 20. 7: 216.
  103. Manoliu A., Riedl V., Zherdin A., Mühlau M., Schwerthöffer D., Scherr M., Peters H., Zimmer C., Förstl H., Bäuml J., Wohlschläger A.M., Sorg C. Aberrant dependence of default mode/ central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2014, Mar. 40(2): 428–437.
  104. McCarley R.W. Structural magnetic resonance imaging studies in schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Eds. Davis K.L., Charney D.S. Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. 757–774.
  105. McCarley R.W., Wible C., Frumin M., Hirayasu Y., Levitt J.J., Fischer I.A., Shenton M.E. MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1999. 45: 1099–1119.

106. McDowell J.E., Brown G.G., Paulus M., Martinez A., Stewart S.E., Dubowitz D.J., Braff D.L. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol. Psychiatry*. 2002. 51(3): 216–223.
107. McLean P.D. The triune brain in evolution: Role in paleo-cerebral functions. N.Y.: Raven Press, 1990. 672 p.
108. Meyer-Lindenberg A., Miletich R.S., Kohn P.D., Esposito G., Carson R.E., Quarantelli M., Weinberger D.R., Berman K.F. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 2002. 5: 267–271.
109. Meyer-Lindenberg A.S., Olsen R.K., Kohn P.D., Brown T., Egan M.F., Weinberger D.R., Berman K.F. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005. 62: 379–386.
110. Meyer-Lindenberg A., Poline J.-B., Kohn P.D., Holt J.L., Egan M.F., Weinberger D.R., Berman K.F. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2001. 158: 1809–1817.
111. Moffett J.R., Namboodiri M.A. Differential distribution of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat forebrain. *J. Neurocytol.* 1995. 24: 409–433.
112. Mori T., Ohnishi T., Hashimoto R., Nemoto K., Moriguchi Y., Noguchi H., Nakabayashi T., Hori H., Harada S., Saitoh O., Matsuda H., Kunugi H. Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res.* 2007. 154: 133–145.
113. Murray G.K., Corlett P.R., Clark L., Pessiglione M., Blackwell A.D., Honey G., Jones P.B., Bullmore E.T., Robbins T.W., Fletcher P.C. Substantia nigra/ventral tegmental reward prediction error disruption in psychosis. *Mol. Psychiatry*. 2008. 13(3): 239, 267–276.
114. Norman R.M., Malla A.K., Morrison-Stewart S.L., Helmes E., Williamson P.C., Thomas J., Cortese L. Neuropsychological correlates of syndromes in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 1997. 170: 134–139.
115. O'Donnell P., Lewis B.L., Lerman D., Weinberger D.R., Lipska B.K. Effects of neonatal hippocampal lesions on prefrontal cortical pyramidal cell responses to VTA stimulation. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1999. 25: 1659.
116. Ohrmann P., Kugel H., Bauer J., Siegmund A., Kölkebeck K., Suslow T., Wiedl K.H., Rothermundt M., Arolt V., Pedersen A. Learning potential on the WCST in schizophrenia is related to the neuronal integrity of the anterior cingulate cortex as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr. Res.* 2008, Dec. 106(2–3): 156–63. doi: 10.1016/j.schres.2008.08.005.
117. Palaniyappan L., Mallikarjun P., Joseph V., White T.P., Liddle P.F. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychol. Med.* 2011, Aug. 41(8): 1701–1708.

118. Palaniyappan L., Liddle P.F. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J. Psychiatry Neurosci.* 2012. 37: 17–27.
119. Palaniyappan L., White T.P., Liddle P.F. The concept of salience network dysfunction in schizophrenia: from neuroimaging observations to therapeutic opportunities. *Curr. Top. Med. Chem.* 2012. 12(21): 2324–2338.
120. Palaniyappan L., Simmonite M., White T.P., Liddle E.B., Liddle P.F. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron.* 2013, Aug 21. 79(4): 814–828.
121. Pankow A., Knobel A., Voss M., Heinz A. Neurobiological correlates of delusion: beyond the salience attribution hypothesis. *Neuropsychobiology.* 2012. 66(1): 33–43.
122. Perlstein W.M., Carter C.S., Noll D.C., Cohen J.D. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001. 158: 1105–1113.
123. Perlstein W.M., Dixit N.K., Carter C.S., Noll D.C., Cohen J.D. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2003. 53: 25–38.
124. Polli F.E., Barton J.J.S., Thakkar K.N., Greve D.N., Goff D.C., Rauch S.L., Manoach D.S. Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain.* 2008. 131: 971–986.
125. Potkin S.G., Turner J.A., Brown G.G., McCarthy G., Greve D.N., Glover G.H., Manoach D.S., Belger A., Diaz M., Wible C.G., Ford J.M., Mathalon D.H., Gollub R., Lauriello J., O'Leary D., van Erp T.G., Toga A.W., Preda A., Lim K.O.; FBIRN. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr. Bull.* 2009. 35: 19–31.
126. Pu W., Li L., Zhang H., Ouyang X., Liu H., Zhao J., Li L., Xue Z., Xu K., Tang H., Shan B., Liu Z., Wang F. Morphological and functional abnormalities of salience network in the early-stage of paranoid schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2012, Oct. 141(1): 15–21.
127. Ragland J.D., Gur R.C., Glahn D.C., Censits D.M., Smith R.J., Lazarev M.G., Alavi A., Gur R.E. Frontotemporal cerebral blood flow change during executive and declarative memory tasks in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Neuropsychology.* 1998. 12: 399–413.
128. Ragland J.D., Moelter S.T., Bhati M.T., Valdez J.N., Kohler C.G., Siegel S.J., Gur R.C., Gur R.E. Effect of retrieval effort and switching demand on fmri activation during semantic word generation in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008. 99: 312–323.
129. Robinson D.L. Functional contributions of the primate pulvinar. *Prog. Brain Res.* 1993. 95: 371–380.
130. Roiz-Santiañez R., Pérez-Iglesias R., Quintero C., Tordesillas-Gutiérrez D., Mata I., Ayesa R., Sánchez J.M., Gutiérrez A., Sanchez E., Vázquez-Barquero

- J.L., Crespo-Facorro B. Insular cortex thinning in first episode schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2010. 182(3): 216–222.
131. Romanski L.M., Giguere M., Bates J.F., Goldman-Rakic P.S. Topographic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1997. 379: 313–332.
132. Rubia K., Russell T., Bullmore E.T., Soni W., Brammer M.J., Simmons A., Taylor E., Andrew C., Giampetro V., Sharma T. An fmri study of reduced left prefrontal activation in schizophrenia during normal inhibitory function. *Schizophr. Res.* 2001. 52: 47–55.
133. Sadaghiani S., Scheeringa R., Lehongre K., Morillon B., Giraud A.-L., Kleinschmidt A. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/ functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 2010. 30, 10243–10250.
134. Scheuerecker J., Ufer S., Zipse M., Frodl T., Koutsouleris N., Zetzsche T., Wiesmann M., Albrecht J., Brückmann H., Schmitt G., Möller H.J., Meisenzahl E.M. Cerebral changes and cognitive dysfunctions in medication-free schizophrenia — an fmri study. *J. Psychiatr. Res.* 2008. 42: 469–476.
135. Schmahmann J.D. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke.* 2003. 34: 2264–2278.
136. Schneider F., Habel U., Reske M., Kellermann T., Stöcker T., Shah N.J., Zilles K., Braus D.F., Schmitt A., Schlösser R., Wagner M., Frommann I., Kircher T., Rapp A., Meisenzahl E., Ufer S., Ruhrmann S., Thienel R., Sauer H., Henn F.A., Gaebel W. Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fmri multi-center study. *Schizophr. Res.* 2007. 89: 198–210.
137. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. Dissociable intrinsic Connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 2007. 27: 2349–2356.
138. Seeman P., Kapur S. Schizophrenia: more dopamine, more D2 receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. 97: 7673–7675.
139. Selemon L.D. Increased Cortical Neuronal Density in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2004. 161(9): 1564. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1564.
140. Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1999. 45(1): 17–25.
141. Selemon L.D., Mrzljak J., Kleinman J.E., Herman M.M., Goldman-Rakic P.S. Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of broca0s area 44 and area 9. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. 60: 69–77.
142. Sharifi G., Alavi E., Samadian M., Faramarzi F., Haddadian K. Mesial temporal lobe epidermoid tumour compressing the hippocampal formation caused refractory temporal lobe epilepsy. *Br. J. Neurosurg.* 2010, Dec. 24(6): 692–694.

143. Silbersweig D.A., Stern E., Frith C., Cahill C., Holmes A., Grooten S., Seaward J., McKenna P., Chua S.E., Schnorr L. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995. 378: 176–179.
144. Sim K., Cullen T., Ongur D., Heckers S. Testing models of thalamic dysfunction in schizophrenia using neuroimaging. *J. Neural Transm.* 2006. 113: 907–928.
145. Simpson E., Kellendonk C., Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron*. 2010 March 11. 65: 585–596.
146. Singer T., Critchley H.D., Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci*. 2009. 13: 334–340.
147. Smith M.J., Wang L., Cronenwett W., Mamah D., Barch D.M., Csernansky J.G. Thalamic morphology in schizophrenia and schizoaffective disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2011. 45(3): 378–385.
148. Sridharan D., Levitin D.J., Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. 105: 12569–12574.
149. Steen R.G., Mull C., McClure R., Hamer R.M., Lieberman J.A. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry* 2006. 188: 510–518.
150. Stevens A.A., Goldman-Rakic P.S., Gore J.C., Fulbright R.K., Wexler B.E. Cortical dysfunction in schizophrenia during auditory word and tone working memory demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998. 55: 1097–1103.
151. Suzuki M., Zhou S.Y., Hagino H., Niu L., Takahashi T., Kawasaki Y. Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: a MRI study. *Psychol. Med.* 2005. 35(4): 549–560.
152. Tan H.-Y., Choo W.-C., Fones C.S.L., Chee M.W.L. Fmri study of maintenance and manipulation processes within working memory in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2005. 162: 1849–1858.
153. Tan H.Y., Sust S., Buckholtz J.W., Mattay V.S., Meyer-Lindenberg A., Egan M.F., Weinberger D.R., Callicott J.H. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2006. 163: 1969–1977.
154. Taniguchi K., Sumitani S., Watanabe Y., Akiyama M., Ohmori T. Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task. *J. Med. Invest.* 2012. 59(1–2): 45–52.
155. Thermenos H.W., Goldstein J.M., Buka S.L., Poldrack R.A., Koch J.K., Tsuang M.T., Seidman L.J. The effect of working memory performance on functional MRI in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005. 74: 179–194.



156. Tu P., Buckner R.L., Zollei L., Dyckman K.A., Goff D.C., Manoach D.S. Reduced functional connectivity in a right-hemisphere network for volitional ocular motor control in schizophrenia. *Brain*. 2010. 133: 625–637.
157. Tu P.-C., Hsieh J.-C., Li C.-T., Bai Y.-M., Su T.-P. Cortico-striatal disconnection within the cingulo-opercular network in schizophrenia revealed by intrinsic functional connectivity analysis: a resting fMRI study. *Neuroimage*. 2012. 59: 238–247.
158. Turner J.A., Calhoun V.D., Michael A., van Erp T.G., Ehrlich S., Segall J.M., Gollub R.L., Csernansky J., Potkin S.G., Ho B.C., Bustillo J., Schulz S.C., FBIRN, Wang L. Heritability of multivariate gray matter measures in schizophrenia. *Twin Res. Hum. Genet.* 2012, Jun. 15(3): 324–335. doi: 10.1017/thg.2012.1.
159. Urenjak J., Williams S.R., Gadian D.G., Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J. Neurosci.* 1993. 13: 981–989.
160. Van Snellenberg J.X., Torres I.J., Thornton A.E. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology*. 2006. 20: 497–510.
161. Wang F., Sun Z., Cui L., Du X., Wang X., Zhang H., Cong Z., Hong N., Zhang D. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am. J. Psychiatry* 2004. 161: 573–575.
162. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987. 44: 660–669.
163. Weinberger D.R. A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1993. 5: 241–253.
164. Weinberger D.R., Berman K.F., Suddath R., Torrey E.F. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: A magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am. J. Psychiatry*. 1992. 149: 890–897.
165. Weinberger D.R., Berman K.F., Zec R.F. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1986. 43: 114–124.
166. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2001, Dec 1. 50(11): 825–844.
167. White T.P., Joseph V., O'Regan E., Head K.E., Francis S.T., Liddle P.F. Alpha-gamma interactions are disturbed in schizophrenia: a fusion of electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Clin. Neurophysiol.* 2010. 121: 1427–1437.
168. White T., Hongwanishkul D., Schmidt M. Increased anterior cingulate and temporal lobe activity during visuospatial working memory in children and

- adolescents with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2011, Feb. 125(2–3): 118–128.
169. Whitfield-Gabrieli S., Ford J.M. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2012. 8: 49–76.
170. Williamson P.C. Are anticorrelated networks in the brain relevant to schizophrenia? *Schizophr. Bull.* 2007. 33: 994–1003.
171. Williamson P.C., Allman J.M. A framework for interpreting functional networks in schizophrenia. *Front. Hum. Neurosci.* 2012. 6: 1–14.
172. Witthaus H., Mendes U., Brüne M., Ozgürdal S., Bohner G., Gudlowski Y., Kalus P., Andreasen N., Heinz A., Klingebiel R., Juckel G. Hippocampal subdivision and amygdalar volumes in patients in an at-risk mental state for schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 2010, Jan. 35(1): 33–40.
173. Wong D.F., Wagner H.N., Tune L.E., Dannals R.F., Pearlson G.D., Links J.M., Tamminga C.A., Broussolle E.P., Ravert H.T., Wilson A.A., Toung J.K., Malat J., Williams J.A., O'Tuama L.A., Snyder S.H., Kuhar M.J., Gjedde A. Positron emission tomography reveals elevated d2 dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science.* 1986. 234: 1558–1563.
174. Wylie K.P., Tregellas J.R. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010. 123: 93–104.
175. Yamasue H., Iwanami A., Hirayasu Y., Yamada H., Abe O., Kuroki N., Fukuda R., Tsujii K., Aoki S., Ohtomo K., Kato N., Kasai K. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study. *Psychiatry Res.* 2004. 131(3): 195–207.
176. Yan H., Tian L., Yan J., Sun W., Liu Q., Zhang Y.B., Li X.M., Zang Y.F., Zhang D. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PLoS One.* 2012. 7(9): e45659.
177. Young K.A., Manaye K.F., Liang C., Hicks P.B., German D.C. Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2000. 47: 944–953.
178. Yucel M., Stuart G.W., Maruff P., Wood S.J., Savage G.R., Smith D.J., Crowe S.F., Copolov D.L., Velakoulis D., Pantelis C. Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol. Psychiatry* 2002. 52: 15–23.
179. Zaidel D.W., Esiri M.M., Harrison P.J. The hippocampus in schizophrenia: lateralized increase in neuronal density and altered cytoarchitectural asymmetry. *Psychol. Med.* 1997. 27: 703–713.
180. Zhou Y., Shu N., Liu Y., Song M., Hao Y., Liu H., Yu C., Liu Z., Jiang T. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2008, Mar. 100(1–3): 120–132. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.039.

## ПРИЛОЖЕНИЕ К РАЗДЕЛУ «НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ШИЗОФРЕНИИ»

### ТЕСТЫ НА ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

#### 1. Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)

В висконсинском тесте сортировки карточек перед испытуемым помещается ряд из 4 карточек, каждая из которых отличается от всех остальных числом, формой и цветом изображенных на ней фигур. Испытуемому последовательно предъявляются карточки, которые он должен соотнести с одной из четырех эталонных согласно текущему правилу классификации карточек — либо по цвету, либо по форме, либо по количеству. Классификационный принцип не раскрывается заранее, и испытуемый должен установить его путем проб и ошибок. При этом испытуемый может использовать реплики экспериментатора о том, правильно или неправильно он это делает. После правильной сортировки 10 карточек экспериментатор меняет принцип сортировки

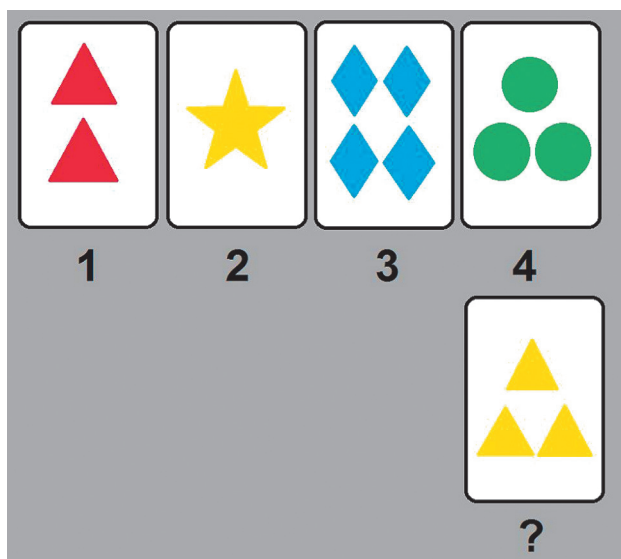


Рис. 3. Висконсинский тест сортировки карточек

случайным образом. Существует компьютерный вариант теста, в котором карточки предъявляются на мониторе компьютера и он же выдает оценку правильности действий испытуемого и определяет текущее правило сортировки.

## 2. Методика словесно-цветовой интерференции

Методика также известна как Тест Струпа (Stroop Test), Задача Струпа (Stroop Task).

В современном варианте теста Струпа на экране монитора предъявляются слова, напечатанные цветным шрифтом. Предлагается три типа стимулов:

- нейтральные слова, напечатанные цветным шрифтом (например, лодка, лампа, кресло и др.);
- названия цветов (синий, красный и др.), напечатанные шрифтом того же цвета;
- названия цветов, напечатанные шрифтом другого цвета (рис. 4).

Инструкция испытуемым состоит в том, чтобы называть цвет шрифта или нажимать на клавиши того цвета, которым слова напечатаны. При анализе данных оценивают время ответа и количество ошибок.



Варианты ответов

Рис. 4. Тест Струпа

### 3. Тест “N-back”

Испытуемому предъявляется последовательность зрительных или слуховых стимулов. Он должен реагировать (голосом или нажатием кнопки), когда текущий стимул совпадает со стимулом, предъявленным на  $n$  шагов раньше. Фактор нагрузки  $n$  может регулироваться, чтобы сделать тест более или менее сложным: 1-back означает, что текущий стимул должен сравниваться с предыдущим, 2-back — с позапрошлым и т. д.

Например, слуховой 3-back тест мог бы заключаться в чтении экспериментатором (или в последовательном предъявлении на мониторе компьютера) следующей последовательности букв:

TLHCHOCQLCKLHCQTR

Предполагается, что испытуемый будет реагировать на произнесение букв, выделенных жирным шрифтом, т. к. они совпадают с буквами, прочитанными тремя шагами ранее.

### 4. Verbal fluency test (Тест на речевую беглость)

В тесте на речевую беглость испытуемый должен в течение заданного времени (обычно 60 секунд) произнести как можно больше слов, относящихся к заданной категории. При этом категории могут быть семантическими (перечислить за 60 секунд всех известных испытуемому животных, или все фрукты, или все профессии и т. д.) или фонетическими (назвать за 60 секунд все слова, начинающиеся на букву А или на какую-то другую букву).

Возможен также письменный вариант данного теста (испытуемый не произносит, а записывает слова). В этом случае интервал времени обычно увеличивается до 4–5 минут (запись слова требует больше времени, чем его произнесение).

# НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

## Введение

Развитие нейрофизиологических, нейровизуализационных, фармакологических и молекулярно-генетических методов исследования создали предпосылки для проведения комплексного системного анализа особенностей активности основных нейромедиаторных систем, свойственных больным шизофренией. Однако такой анализ осложняется полиморфностью проявлений заболевания и его динамики, наличием компенсаторных механизмов и т. д.

Согласно современным представлениям, клинические проявления шизофрении включают три кластера симптомов — позитивный, негативный и когнитивный. В последние годы многочисленные исследования направлены на изучение нейробиологических механизмов когнитивного дефицита при шизофрении, который является основой наблюдающегося при шизофрении интеллектуального снижения. При этом когнитивный дефицит демонстрирует генетическую обусловленность, выявляется еще на стадии продрома (до манифестации психоза), характеризуется прогрессивностью и резистентностью к терапии (Алфимова, Трубников, 1999; Аведисова, Вериго, 2001; Kahn, Keefe, 2013). Исходя из этого, актуальным является проведение исследований нейрохимических механизмов когнитивного дефицита при шизофрении, а также систематизация полученных данных.

Многочисленные исследования позволили выделить наиболее значимые для понимания шизофренического процесса нарушения когнитивных функций (Kahn, Keefe, 2013). Как полагают, основу когнитивного дефицита при шизофрении составляют нарушения внимания и исполнительных функций (Tan et al., 1009). В частности, у больных шизофренией нарушены механизмы выделения стимулов, имеющих сигнальное значение в определенном контексте (Судаков, 2011). Исполнительные функции связаны с сознательным управлением поведением, которое включает планирование и программирование,

использование рабочей памяти, удержание внимания на текущей задаче и торможение реакций на внешние нерелевантные раздражители, оценку полученных результатов выделением значимых сигналов в потоке обратной афферентации (Tan, 2009; Судаков, 2011; Winterer et al., 2000; Vöhringer et al., 2013). Наибольшее внимание уделяется исследованиям нарушений рабочей памяти при шизофрении, которая играет важную роль в обеспечении практически всех аспектов планирования и контроля поведения.

По данным литературы когнитивный дефицит при шизофрении обусловлен в значительной степени структурными и функциональными нарушениями префронтальной коры, височной коры, базальных ганглиев и гиппокампа. В настоящем обзоре рассмотрены современные представления о связи когнитивного дефицита с изменениями активности нейромедиаторных систем, наблюдающихся при шизофрении в различных структурах мозга.

### **Дофаминергическая система**

Одной из первых и наиболее распространенных является гипотеза, связывающая патофизиологические механизмы шизофрении с гиперактивностью центральных дофаминергических систем (van Praag 1977; Howes, Kapur, 2009). Предпосылкой для ее возникновения явились данные о психотомиметических свойствах соединений, стимулирующих дофаминергическую нейротрансмиссию, а также об антидофаминергической активности нейролептиков первого поколения, терапевтическая активность которых демонстрировала положительную корреляцию со способностью блокировать дофаминовые рецепторы D2 типа (Carlsson, Lindqvist, 1963; Carter, Pycock, 1979; Creese et al., 1976). Однако связь терапевтического эффекта нейролептиков с изменением уровня дофамина неоднозначна (Howes, Kapur, 2009; Compton, Johnson 1989).

Исследования с применением нейровизуализационных методов показали, что снижение уровня активации различных отделов префронтальной коры при выполнении когнитивных задач у больных шизофренией может являться следствием уменьшения активности мезокортикальной дофаминергической системы (Meyer-Lindenberg et al., 2002). Было выявлено реципрокное регулирование дофаминовой активности на корковом и подкорковом уровнях, а также ассоциация негативных симптомов и когнитивных нарушений со снижением

дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре (ПФК) (Meyer-Lindenberg et al., 2002; Davis et al., 1991; Weinberger et al., 1989). Это позволило предположить, что одним из основных нейрохимических нарушений при шизофрении является одновременный и взаимосвязанный дефицит дофаминовой активности в лобной коре при ее усилении в подкорковых структурах.

Дофаминовые рецепторы относятся к одному из двух больших классов: D1 (включает D1 и D5 подклассы), связанные с G-белками, активирующими аденилатциклазу, и D2 (включает D2–D4 подклассы), связанные с G-белками, ингибирующими аденилатциклазу. Активация дофаминовых рецепторов может изменять активность звеньев других сигнальных путей, таких как фосфолипаза D, Akt-киназа (Davis et al., 1991), однако эти механизмы исследованы недостаточно. D2 и D3 рецепторы могут быть как пре-, так и постсинаптическими, в то время как D1 рецепторы локализованы преимущественно (хотя и не исключительно) на постсинаптической мембране. В подкорковых структурах, в особенности в стриатуме, доминируют D2/D3, в то время как в префронтальной коре — D1 рецепторы. В этих отделах мозга существенно различаются пути метаболизма дофамина. В стриатуме наблюдается высокий уровень экспрессии дофаминового транспортера (DAT-1), обеспечивающего достаточно быстрый обратный захват медиатора с последующим включением в везикулы (Eisenhofer et al., 2004). В ПФК уровень экспрессии дофаминового транспортера незначителен, захват медиатора из синаптического пространства осуществляется другими транспортными молекулами, локализованными на нейронах и глии. Однако активность этих транспортеров существенно ниже, чем активность DAT-1 (Dahlin et al., 2007), поэтому дофамин может диффундировать в межклеточном пространстве на достаточно большие расстояния. Механизмы деградации дофамина в ПФК до конца не изучены; высказываются предположения, что существенная роль в этом процессе принадлежит либо растворимой форме КОМТ в глиальных клетках и нейронах, либо ее мембраносвязанной форме — в пространстве, прилежащем к мембранам нейронов (Chen et al., 2011).

Согласно «дофаминовой гипотезе», для шизофрении характерно повышение базового, обусловленного тонической активностью проекций из среднего мозга, уровня дофамина в стриатуме. Наиболее достоверными фактами, свидетельствующими в пользу этого предположения, являются следующие:



- повышение уровня включения предшественника дофамина L-ДОФА из крови в стриатум (Howes et al., 2011; Nozaki et al., 2009). Однако близнецовые исследования показали, что эта особенность не является генетически обусловленной (Shotbolt et al., 2011);
- повышение уровня дофамина в синаптическом пространстве, оцениваемое по уровню активации D2 рецепторов (Laruelle et al., 1997; Kegeles et al., 2010);
- повышение уровня амфетамин-стимулируемой секреции дофамина, наблюдаемое преимущественно в остром периоде заболевания (Abi-Dargham et al., 1998; Laruelle et al., 1996).

Все указанные изменения проявляются уже на стадии продрома.

Имеются также данные о существовании среди больных шизофренией популяции, характеризующейся повышенным уровнем экспрессии на нейронах стриатума D2 рецепторов (Zvara et al., 2005; Vogel et al., 2006).

Результатом повышения тонической активности дофаминергических проекций в стриатум является уменьшение относительно фонового уровня амплитуды вызванных фазических ответов (Kuepper et al., 2012), которое можно рассматривать как нарушение выделения «сигнала из шума». При оценке последствий такого нарушения в стриатуме необходимо учитывать функциональную гетерогенность этой структуры, включающей моторный, лимбический и ассоциативный отделы (Joel, Weiner, 2000; Alexander et al., 1986) (рис. 5).

Моторный отдел стриатума (дорзолатеральные сегменты скорлупы и хвостатого ядра) образует связи с моторными и премоторными зонами коры через антеровентральное ядро таламуса и получает дофаминергические проекции из компактной части черной субстанции (Joel, Weiner, 2000; Alexander et al., 1986; Parent, Hazarti, 2003, 2005).

Лимбический стриатум (прилежащее ядро, вентральные отделы хвостатого ядра и скорлупы) получает проекции из вентрального гиппокампа и амигдалы, а также образует двусторонние связи с орбитофронтальной и передней поясной корой через вентральный паллидум и медиодорзальное ядро таламуса. Через ретикулярную часть черной субстанции и антеровентральное ядро таламуса этот отдел посылает проекции в ассоциативную префронтальную кору. Источником дофаминергических проекций в лимбический стриатум является вентральная тергентальная область (ВТО) среднего мозга (Joel, Weiner, 2000; Alexander et al., 1986; Parent, Hazarti, 2003, 2005).

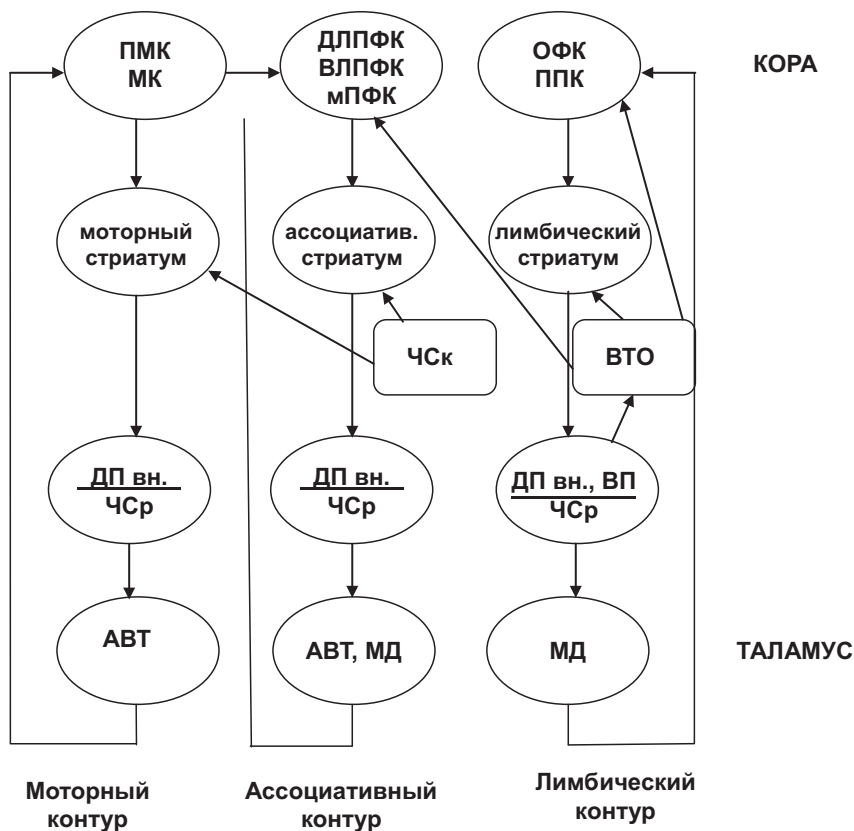


Рис. 5. Схема стрио-таламо-кортикальных нервных контуров

Обозначения: ДЛПФК — дорзолатеральная префронтальная кора, ВЛПФК — вентролатеральная префронтальная кора, ОФК — орбитофронтальная кора, ППК — передняя поясная кора, ДПвн — дорзальный паллидум, внутренний сегмент, ВП — вентральный паллидум, ЧСр — черная субстанция, ретикулярная часть, АВТ — вентральное переднее ядро таламуса, МД — медиальное дорзальное ядро таламуса, ЧСк — черная субстанция, компактная часть, ВТО — вентральная тегментальная область

К ассоциативному стриатуму относят часть скорлупы роstralнее передней комиссуры и дорзомедиальную часть хвостатого ядра. Этот отдел образует двусторонние связи с ассоциативной префронтальной корой (дорзолатеральным, вентролатеральным и медиальным отделами) через антеровентральное и медиодорзальное ядра таламуса. Дофаминергические терминалы в ассоциативный стриатум поступают

из компактной части черной субстанции и вентральной тегментальной области среднего мозга (Joel, Weiner, 2000).

Система обратных связей обеспечивает взаимную регуляцию активности различных отделов стриатума. Так, лимбический стриатум оказывает тормозное влияние на дофаминергические нейроны черной субстанции, регулируя высвобождение дофамина в моторном и ассоциативном стриатуме. Взаимодействие между этими контурами обеспечивается также через субталамическое ядро и внутрикортикальные связи (Joel, Weiner, 2000; Силькис 2014).

Профиль изменений активности дофаминергических нейронов на релевантные стимулы не зависит от их локализации, т.е. практически одинаков у клеток черной субстанции и различных отделов вентральной тегментальной области. Обнаружено, что 60–80 % дофаминергических нейронов демонстрируют быструю фазическую активацию (латентный период 50–110 мс, длительность менее 200 мс) в ответ на получение подкрепления или сигналов, ассоциированных с подкреплением, а также отмену ожидаемого подкрепления. У значительной части этих нейронов выявляется быстрый фазический ответ (активация или торможение) на предъявление новых сигналов или стимулов высокой интенсивности. Повышение активности дофаминергических нейронов наблюдается также на фоне реализации поведения, связанного с получением положительного или отрицательного подкрепления, сексуальным поведением. Эта активация имеет большой латентный период и длительность — от нескольких секунд до нескольких минут после начала реализации поведения (Liljeholm, O'Doherty, 2012).

Лимбический стриатум интегрирует обстановочную афферентацию, обработанную в гиппокампе, с эмоционально и мотивационно значимой информацией от амигдалы и лимбических отделов ПФК (орбитофронтальная и передняя поясная кора), а также с информацией о текущем и планируемом поведении из ассоциативных отделов ПФК (дорзо- и вентролатеральной коры) (Liljeholm, O'Doherty, 2012; Силькис, 2014). Таким образом, с его активностью связана организация целенаправленного поведения, в особенности оценка значимости (salience) стимулов. Различные типы ДА-рецепторов избирательно модулируют активность проекций в лимбический стриатум. Активность входов из гиппокампа и амигдалы повышается при введении агонистов D1 рецепторов. В то же время активация D2 рецепторов снижает, а уменьшение связывания ими лиганда — повышает эффективность

сигналов из ПФК (Goto et al., 2007). Тоническая гиперактивация D2 рецепторов, наблюдаемая при шизофрении, нарушает интеграцию кортикальной и лимбической афферентации и приводит к абберации оценки значимости стимулов, формированию случайных ассоциативных связей (Grace, 1995).

Моторный и ассоциативный отделы стриатума также выполняют специфичные функции в обеспечении когнитивных процессов. Так, моторный стриатум вовлечен в воспроизведение ранее упроченных навыков, в то время как ассоциативный отдел участвует преимущественно в формировании новых последовательностей актов (как моторных, так и логических), а также в тормозном контроле автоматических действий, не соответствующих текущей когнитивной задаче (Liljeholm, O'Doherty, 2012).

Соответственно, снижение амплитуды фазических дофаминергических сигналов в ассоциативном и моторном отделах стриатума может нарушать формирование и воспроизведение адаптивного поведения. При этом в паттерне когнитивного дефицита, обусловленного гипердофаминергией в стриатуме больных шизофренией, можно выделить общие черты с двигательными нарушениями (характерные изменения координации, дезавтоматизация). Это сходство отражено в термине «когнитивная дисметрия», развитие которой может быть связано также с нарушениями функций мозжечка (D'Angelo, Casali, 2013).

Следует отметить, что выделение ассоциативного отдела в дорзальном стриатуме произошло относительно недавно и особенности дофаминергической нейротрансмиссии в этой структуре, а также ее роли в когнитивных процессах, изучены недостаточно.

Остаются также невыясненными причины развития гипердофаминергии в стриатуме при шизофрении. Представляется перспективным изучение механизмов повышения транспорта ДОФА в мозг (перенос через гемато-энцефалический барьер, проникновения через плазматическую мембрану, включения в везикулы, связанные с активностью везикулярных транспортеров моноаминов, изменение активности ДОФА-декарбоксилазы), а также изучение генетического полиморфизма и эпигенетической регуляции активности рецепторов, ферментов метаболизма и транспортеров дофамина.

Заслуживают внимания теоретические построения, связывающие нарушения дофаминергической системы стриатума с поражением вентрального гиппокампа (Lipska, Weinberger, 2000; Heckers, 2001;

Kegeles et al., 2000). Для больных шизофренией характерна гиперактивность нейронов этой структуры (Heckers, 2001; Kegeles et al., 2000). Повышенный тонус возбуждающих входов из вентрального гиппокампа в прилежащее ядро усиливает его тормозное воздействие на вентральный паллидум и ослабляет тормозный контроль последнего над дофаминергическими нейронами в ВТО (рис. 1). Следствием этого является гипердофаминергия в прилежащем ядре (Floresco et al., 2001). Вместе с тем одной из моделей шизофреноподобных состояний у лабораторных животных является разрушение вентрального гиппокампа или нарушение его связей в раннем постнатальном онтогенезе (Lipska, Weinberger, 2000). Возможно, в этом случае имеет место компенсаторное повышение тормозного влияния вентрального паллидума на нейроны ВТО и дефицит дофамина в ПФК.

Значительно меньше экспериментальных сведений об особенностях активности дофаминергической системы в ПФК больных шизофренией. Выявлены корреляции между снижением содержания продукта деградации дофамина гомованилиновой кислоты в спинномозговой жидкости больных (косвенного индикатора уровня дофамина в ПФК) и нарушением рабочей памяти (Eisenhofer et al., 2004; Kahn et al., 1994). С использованием метода позитронно-эмиссионной томографии обнаружен стимулирующий эффект агонистов дофамина на уровень активности ПФК при выполнении тестов на рабочую память (Daniel et al., 1991). Имеются данные о снижении числа аксонных терминалей, содержащих фермент синтеза дофамина тирозин-гидроксилазу в префронтальной и энторинальной коре больных шизофренией (Akil et al., 1999, 2000). Вместе с тем убедительных и непротиворечивых сведений об изменении уровня дофамина, экспрессии или сродства дофаминовых рецепторов в ПФК больных шизофренией до настоящего времени получить не удалось. Неоднозначны также результаты оценки уровня связывания дофамина в ПФК при выполнении когнитивных задач (Abi-Dargham et al., 2002; Okubo et al., 1997).

Из когнитивных нарушений при шизофрении наиболее исследован дефицит рабочей памяти, которая обеспечивается в значительной степени активностью нейронных сетей дорзолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК). Механизмы рабочей памяти основаны на создании и поддержании в течение определенного времени динамического паттерна электрической активности нейронов, который обеспечивается на уровне синапсов за счет активации глутаматных рецепторов

и изменения проницаемости калиевых каналов в пирамидных нейронах третьего слоя через систему  $\text{Ca}^{2+}$  – цАМФ. Длинные и тонкие шипики на дендритах этих нейронов приспособлены для эффективной фильтрации поступающей информации, причем устойчивость входящих сигналов обусловлена активацией глутаматных рецепторов, а структурирование паттерна обеспечивает активация тормозных ГАМК-эргических интернейронов (Arnsten, Jin, 2014).

Моноаминергические проекции в ДЛПФК поддерживают оптимальный уровень «неспецифической» активации. Показано, что зависимость между успешностью выполнения тестов на рабочую память и уровнем активации D1 рецепторов дофамина в ДЛПФК носит обратный U-образный характер (Goldman-Rakic et al., 2000). Очевидно, это обусловлено наличием оптимального уровня активности нейрональной сети, необходимого для выделения и поддержания устойчивости паттерна, кодирующего значимые стимулы (Gamo, Arnsten, 2011). Дофамин оказывает модулирующее влияние на эти процессы в ПФК, которое обусловлено его влиянием на эффективность других нейротрансмиттерных систем. Так, взаимодействие между дофаминергическими и глутаматергическими терминалями, конвергирующими на пирамидных нейронах, построено по принципу «зависимости от активности». Стимуляция D1 рецепторов на шипиках пирамидных нейронов коры подавляет ответ последних на слабую и нерегулярную активацию глутаматергического входа и усиливает ответ в том случае, если уровень глутаматергического сигнала достигает значительных величин (Seamans, Yang, 2004; Gorelova et al., 2002). Дофаминергические терминали оканчиваются также на пресинаптических окончаниях глутамат- и ГАМК-эргических нейронов, стимулируя высвобождение ГАМК и уменьшая высвобождение глутамата (Gorelova et al., 2002). В результате умеренная стимуляция D1 рецепторов подавляет избыточную активность нейронов ПФК во время выполнения когнитивных задач, уменьшая «шум» и способствуя выделению релевантных сигналов. Однако дальнейшее повышение уровня связывания дофамина D1 рецепторами приводит уже не к поддержанию паттерна через тормозные интернейроны, а к подавлению самого сигнала (Gamo, Arnsten, 2011; Vijayraghavan et al., 2007). Такая ситуация может иметь место на фоне эмоционального стресса, в частности, при повышении сложности выполняемого задания.

Обнаружено, что фактор заболевания изменяет форму инвертированной U-образной зависимости между уровнем активации ПФК

и сложностью задачи, сдвигая ее влево, к началу оси (Tunbridge et al., 2006). Таким образом, снижение уровня активации ДЛПФК у больных шизофренией относительно нормы наблюдается при выполнении сложных задач, в то время как при выполнении простых заданий уровень активации ДЛПФК превосходит показатели, наблюдаемые у здоровых лиц. Такое смещение активности может оказывать влияние на взаимодействие ДЛПФК с другими структурами, усугубляя когнитивный дефицит.

Поддержание актуальной для определенного поведенческого контекста информации в состоянии «on-line», являющееся основой рабочей памяти, необходимо также для процессов планирования, контроля исполнительных функций. Таким образом, нарушения селекции значимых стимулов вследствие гиподофаминергии в ПФК могут проявляться в нарушении целого ряда когнитивных процессов при шизофрении.

Исследования на лабораторных животных показали, что дофаминергическая система префронтальной коры играет существенную роль в механизмах избирательного внимания и его переключения, причем наиболее релевантной структурой в данном случае является вентролатеральная префронтальная кора. С активностью дофаминергической системы здесь связано формирование сложных алгоритмов селекции информации и их изменения (Ивлиева, 2010).

В то же время простое инверсное обучение (когда значимые стимулы изменяют знак ассоциации с подкреплением на противоположный, а параметры стимуляции остаются неизменными) связано с функциями орбитофронтальной коры (лимбического отдела ПФК). Имеются сведения, что эта форма обучения не зависит от активности дофаминергической системы (Robbins, Roberts, 2007).

Таким образом, хроническая гипердофаминергия в базальных ганглиях нарушает взаимодействие ассоциативных отделов ПФК с лимбической системой и стриатумом, приводя к абберации мотивационных и эмоциональных процессов, обеспечивающих оценку значимости стимулов у больных шизофренией. В то же время нарушение информационных процессов (поддержание устойчивого паттерна релевантных стимулов, формирование сложных алгоритмов фильтрации информации и контроля поведения) у больных шизофренией может быть обусловлено гиподофаминергией лобных отделов коры.

Существенная роль здесь может принадлежать также ассоциативному стриатуму, однако эта проблема практически не изучена.

Одной из наиболее актуальных проблем когнитивного дефицита при шизофрении является изучение механизмов, определяющих его динамику (Гурович и др., 2012). Большинство исследователей в настоящее время склоняются к мнению, что первоначально нарушения дофаминергической передачи возникают в стриатуме, а фронтальная гиподофаминергия проявляется по мере развития патологического процесса (Robbins, Roberts, 2007). Можно предположить, что развитие гипофронтальности является одним из элементов прогрессивности эндогенного процесса. Существенный вклад в изучение этого вопроса могло бы внести создание адекватных трансляционных моделей. Так, в последнее время все больше внимания привлекают относительно немногочисленные D2 рецепторы в ПФК. Обнаружено, что у животных в период полового созревания возрастает влияние стимуляции рецепторов обоих типов на тормозные нейроны ПФК, причем у ювенильных животных активация D2 рецепторов приводит к подавлению, а в пост-пубертантном периоде — к повышению активности тормозных интернейронов (Tseng et al., 2007). Вероятно, что изменения активности дофаминергической системы в критические возрастные периоды связаны с созреванием когнитивных механизмов, а их особенности (детерминированные генетически или условиями постнатального онтогенеза) могут являться факторами риска развития шизофрении.

### **Серотониновая система**

Предположение о роли нарушений серотонинергической нейротрансмиссии для риска шизофрении первоначально было основано на выявленных психотических эффектах лигандов серотониновых рецепторов, в частности, ЛСД. Однако симптомы индуцированного ЛСД психоза (преобладание зрительных галлюцинаций, отсутствие параноидного бреда, когнитивных нарушений и пр.) отличались от наблюдаемых при шизофрении (Aghajanian, Marek, 2000).

Выявление родства нейролептиков второго поколения к 5HT<sub>2A</sub> рецепторам серотонина (Meltzer et al., 2003; Leysen et al., 1993) привело к появлению «серотонино-дофаминовой» гипотезы шизофрении, постулирующей, что причиной заболевания является гипердофаминергия и гиперсеротонинергия в базальных ганглиях, сопряженные со снижением активности обеих систем в ПФК (Harvey, 2003).

Источником серотонинергических проекций в мозге являются нейроны ядер шва ростральной части моста и продолговатого мозга,



а рецепторы серотонина, принадлежащие к 7 типам (и 14 подтипам), широко представлены во всех отделах мозга. Только рецепторы 5HT<sub>3</sub> опосредуют влияние серотонина на мембранный потенциал, остальные связаны с системами вторичных посредников, т.е. реализуют модуляторные эффекты. В префронтальной коре на пирамидных нейронах, а также на ГАМК-эргических интернейронах расположены постсинаптические связанные с G-белками возбуждающие 5HT<sub>1A</sub> и тормозные 5HT<sub>2A</sub> рецепторы (Doherty, Pickel, 2000). В ВТО рецепторы 5HT<sub>2A</sub> локализуются на сомах дофаминергических нейронов и оказывают тормозное действие на высвобождение дофамина в лимбическом стриатуме и ПФК (Ugedo et al., 1989; Lieberman et al., 1998). В то же время, антагонисты 5HT<sub>2A</sub> рецепторов подавляют изменения поведения, обусловленные активацией дофаминергической системы (Roth et al., 2004; Nocjar et al., 2002; Puig, Gullledge, 2011).

Участие серотонина в когнитивных процессах связывают в основном с механизмами внимания и подкрепления. Несмотря на то, что на пирамидных и вставочных нейронах ДЛФПК обнаружены различные типы серотониновых рецепторов, вовлечение серотонинергической системы в механизмы рабочей памяти практически не исследовано. В то же время обнаружено, что с активацией серотониновых рецепторов в орбитофронтальной коре связаны механизмы «переделки» или инверсного обучения (Floresco, Magyar, 2006; Robbins, Arnsten, 2009), в особенности торможение реакции на ранее подкреплявшийся стимул.

В стриатуме, по-видимому, эти функции принадлежат дофамину (Cools et al., 2011).

У животных дефицит серотонинергической нейротрансмиссии в ПФК приводит к развитию импульсивного поведения, связанного с предпочтением в условиях выбора частичного немедленного подкрепления в сравнении с более полным, но отставленным (Clarke et al., 2011). Нарушение инверсного обучения, обусловленного изменениями активности серотонинергической системы орбитофронтальной коры, приводит к персеверациям — повторным нерезультативным попыткам получить подкрепление (Clarke et al., 2011; Cools et al., 2011).

Однако однозначных результатов при исследовании изменений центрального или периферического уровня серотонина, а также плотности и сродства к лиганду его рецепторов у больных шизофренией до настоящего времени не получено. Наряду с ярко выраженными

индивидуальными особенностями активности различных звеньев серотонинергической системы, причиной является недостаточное совершенство методов, поскольку используемые в нейровизуализационных исследованиях зонды и лиганды не являются высокоспецифичными и имеют также сродство к рецепторам дофамина и норадреналина.

Высказываются предположения, что взаимное влияние дофаминергической и серотонинергической систем начинает реализовываться еще в пренатальном онтогенезе и оказывает влияние на формирование нейронной сети (Cools et al., 2011). Плодотворным представляется исследование этой проблемы с использованием трансляционных моделей.

### **Адренергическая система**

Предположения о существовании связи между развитием шизофрении и нарушением обмена адреналина высказывались еще в середине прошлого века, отражая формирующиеся представления о роли гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в когнитивных процессах (Abely et al., 1959; Noffer, 1960). Некоторые исследователи связывают с повышением уровня норадреналина в мозге доминирование позитивной, а с понижением — негативной симптоматики (Yamamoto, Hornykiewicz, 2004). По данным, полученным Lechin (Lechin, van der Dijs, 2005), в периоды обострения заболевания наблюдается повышение центрального и периферического норадреналина, а также адреналина. Вместе с тем в отсутствие обострений имеет место снижение норадренергической активности с повышением уровня серотонина и активности холинергической системы.

Центральное действие норадреналина опосредуется в основном через «альфа1» и «альфа2» адренорецепторы. «Альфа1» рецепторы расположены постсинаптически и стимулируют аденилатциклазу, в то время как «альфа2» рецепторы могут быть как пре- так и постсинаптическими, а их эффекты обусловлены подавлением активности аденилатциклазы, уменьшением уровня цАМФ (Ramos et al., 2006), закрытием гиперполяризующих калиевых каналов и, возможно, открытием деполаризующих каналов (Wang et al., 2007).

В префронтальной коре «альфа2А» адренорецепторы находятся на шипиках нейрональных дендритов, и их стимуляция улучшает выполнение задач, связанных с рабочей памятью, но не оказывает

влияния на выполнения тестов, не связанных с ПФК (Arnsten, 1998). Стимуляция «альфа1» адренорецепторов, напротив, вызывает когнитивный дефицит, связанный с нарушениями функций ПФК. Сродство этого типа рецепторов к норадреналину существенно ниже, чем у «альфа2» типа, поэтому они активируются при значительно более высоких концентрациях норадреналина, например, в условиях эмоционального стресса. Антагонисты «альфа1» адренорецепторов стимулируют выполнение когнитивных задач, связанных с активностью ПФК, причем их эффекты выявляются преимущественно в стрессирующих ситуациях при высоком эмоциональном напряжении (Li et al., 1994; Birnbaum et al., 1999). Как и для дофамина, для норадреналина выявлена инвертированная U-образная зависимость эффекта от дозы в отношении рабочей памяти.

Данные об изменениях активности норадренергической и адренергической систем при шизофрении крайне противоречивы. В частности, показано, что полиморфизм дофамин-бета-гидроксилазы, фермента, катализирующего превращение дофамина в норадреналин, демонстрирует ассоциацию с риском развития шизофрении только в выборке с первым эпизодом, но не у пациентов с большей длительностью заболевания (Hui et al., 2013). Поскольку «патологический» вариант фермента почти в два раза менее активен, можно ожидать, что содержание норадреналина и адреналина у его носителей будет снижено. Однако в ряде работ обнаружен повышенный уровень норадреналина в плазме крови больных шизофренией (Yamamoto, Hornykiewicz, 2004), хотя отдельно первый эпизод исследован не был.

Уровень адреналина, норадреналина (как и дофамина) зависит от активности двух ферментов, катализирующих их деградацию: моноаминоксидазы и КОМТ. Ассоциация полиморфизмов или эпигенетической модификации генов, кодирующих последовательности этих ферментов, с риском развития шизофрении показана в ряде работ (Tunbridge et al., 2006; Chen et al., 2012), однако большинство исследований активности КОМТ фокусируют внимание на дофаминергических процессах. В целом влияние адренергических механизмов ПФК на когнитивные процессы сходно с влиянием дофамина. Вместе с тем более детальное их сравнение требует проведения психофармакологических исследований в сходных условиях с участием сопоставимых когорт испытуемых. Предстоит также исследовать возможную роль норадреналина стриатума в когнитивных процессах.

### Глутаматергическая система

Основой для предположений о роли нарушений глутаматергической системы в механизмах развития шизофрении послужили данные о психотомиметических эффектах антагонистов глутамата: фенциклидина, кетамина, дизоцилина (Coyle, 1996; Javitt, Zukin, 1991). В отличие от лигандов серотонининовых и дофаминовых рецепторов, эти соединения вызывают не только позитивные, но также когнитивные и некоторые негативные симптомы (Stone et al., 2008).

Глутаматергические нейроны широко представлены во всех структурах ЦНС, а глутаматергические синапсы составляют около 60 % от их общего числа в головном мозге.

Глутаматергические нейроны мозга формируют следующие сигнальные пути:

- Нисходящие кортикально-стволовые пути от пирамидных нейронов ПФК к стволовым ядрам — источникам восходящих моноаминергических проекций (ядра шва, синее пятно, черная субстанция и ВТО).
- Нисходящие пути от ПФК к вентральному и дорзальному отделам стриатума, составляющие часть кортико-стриато-таламической системы.
- Нисходящие пути от префронтальной коры в таламус.
- Восходящие пути от таламуса в кору.
- Внутрикортикальные связи.
- Связи пирамидных клеток гиппокампа и клеток зубчатой фасции (Schwartz et al., 2012).

Рецепторы глутамата представлены двумя классами ионотропных (NMDA и AMPA/каинатных), а также 8-ю типами метаботропных рецепторов.

Взаимодействие глутамата с NMDA рецептором приводит к вытеснению из его ионного канала магния и поступлению кальция в клетку. Этот вид рецепторов является потенциал-зависимым, т. е. даже при открытии канала в условиях гиперполяризации мембраны (около  $-70$  мВ) кальциевые токи не индуцируются, однако при достижении мембранного потенциала значений порядка  $-40$  мВ поступление кальция в клетку через канал рецептора усиливается многократно. Начальная деполяризация обеспечивается активацией AMPA рецепторов глутамата. Таким образом, NMDA рецепторы работают в «мультипликативном» режиме, отчасти подобно транзисторам, выполняющим «логические» операции (Schwartz et al., 2012).

Возбуждение NMDA-зависимых кальциевых токов, в свою очередь, приводит к транспорту AMPA рецепторов в область синаптических окончаний мембраны и повышению эффективности синаптического контакта. Однако характер воздействия активации NMDA-рецепторов на синаптическую плотность AMPA-рецепторов зависит от частоты стимуляции синаптического входа. В определенных условиях может наблюдаться и снижение эффективности синаптической передачи, обусловленное интернализацией AMPA-рецепторов. Эти процессы можно наблюдать *invitro* и *invivo* на модели долговременной депрессии и долговременной потенциации нейронов коры и гиппокампа (Citri, Malenka, 2008).

NMDA рецепторы являются сложными гетеромерами, включающими, по меньшей мере, одну NR1 субъединицу, не менее одной модуляторной субъединицы семейства NR2 (A-D), а также модуляторные единицы семейства NR3 (A и B). В структуре NMDA рецептора находятся сайты для связывания глицина, D-серина и D-циклосерина, ионов цинка, а также полиаминов — спермидина и др. Эти сайты не оказывают прямого влияния на ионные каналы, но регулируют временные параметры их активации, а также десенситизацию — уменьшение числа рецепторов на мембране и их сродства к глутамату. В зависимости от состава, аффинность рецепторов к глутамату и чувствительность к модуляторам может изменяться. Так, глутамат взаимодействует с NR2, а глицин — с NR1, полиамины — с NR2A, а ионы цинка — с NR2B субъединицами (Lynch, Guttman, 2001).

Метаботропные рецепторы глутамата делятся на 3 группы и 8 типов. Активация рецепторов первой группы (типы 1 и 5) приводит к потенциации, а второй и третьей групп (типы 2–4, 6–8) — к торможению глутаматергической нейротрансмиссии. Метаботропные рецепторы, принадлежащие к третьему типу, активируются дипептидом N-ацетил-аспартил-глутаматом, который высвобождается вместе с глутаматом из пресинаптических окончаний (Lynch, Guttman, 2001).

В отличие от модуляторных моноаминергических проекций, у глутаматергических нейронов доминирует фазическая, вызванная активность. Антагонисты NMDA рецепторов в дозах, которые нарушают рабочую память и внимание, подавляют фазическую активность глутаматергических нейронов, не затрагивая тоническую составляющую (Jackson et al., 2004). В то же время при взаимодействии с NMDA рецепторами, расположенными на ГАМК-эргических интернейронах,

антагонисты глутамата подавляют именно тоническую активность этих клеток, что приводит к растормаживанию базовой активности глутаматергических нейронов, находящихся под тормозным контролем ГАМК (Nomaouin, Moghaddam, 2007). В совокупности эти изменения приводят к дезорганизации активности префронтальной коры, нарушению формирования и обеспечения устойчивости паттерна активности пирамидных нейронов как элемента рабочей памяти.

Выдвинута гипотеза, что повышение активности кортикальных глутаматергических проекций к дофаминергическим нейронам ВТО приводит одновременно к гипердофаминергии в лимбическом и ассоциативном стриатуме и гиподофаминергии в ПФК (Schwartz et al., 2012). Согласно этой гипотезе, стриарная гипердофаминергия обусловлена нарушениями в контуре, включающем два типа пирамидных нейронов: первичные, активирующие ГАМК-эргические интернейроны, а также вторичные, получающие тормозные сигналы от ГАМК-эргических клеток, и посылающие проекции к ядрам ствола мозга (рис. 6). Снижение

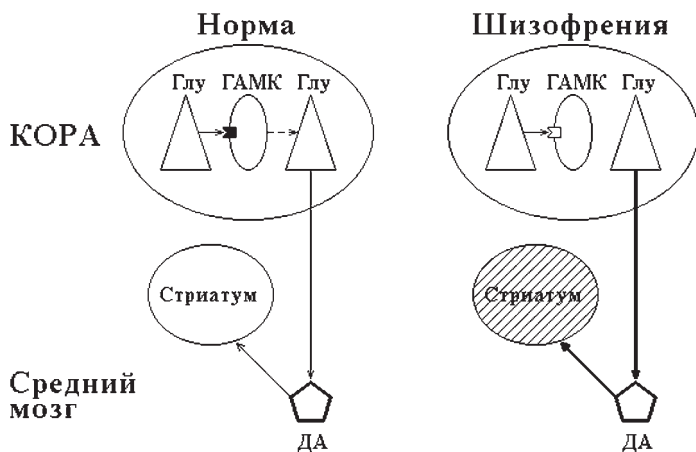


Рис. 6. Схема регуляции активности дофаминергической системы стриатума глутаматергическими нейронами префронтальной коры в норме и при шизофрении.

Обозначения: — дофаминергический нейрон среднего мозга; — глутаматергический нейрон коры; — ГАМК-эргический нейрон коры; — активный рецептор глутамата; — неактивный рецептор глутамата; — гиперсекреция дофамина; — возбуждающие проекции; — тормозные проекции; — гиперактивность глутаматергических или дофаминергических проекций

тормозных влияний на вторичные глутаматергические нейроны и повышение их тонической активности приводят к избыточной стимуляции дофаминергических нейронов ВТО и их проекций в лимбический и ассоциативный стриатум, нарушению интеграции информации, поступающей из лимбических и ассоциативных структур, дефекту системы выделения значимых сигналов в потоке внутренней и внешней афферентации.

Контур, с нарушениями активности которого связывают фронтальную гиподофаминергию, включает в себя дополнительное звено — ГАМК-эргические интернейроны среднего мозга, тормозящие нейроны ВТО (рис. 7). Избыточная фазическая активность глутаматергических проекций из ПФК повышает уровень возбуждения этих вставочных клеток, уменьшая высвобождение дофамина в различных отделах ПФК, с функциями которых связаны механизмы внимания, рабочей памяти и исполнительных функций.

Снижение уровня дофамина может оказывать дополнительное растормаживающее действие на активность глутаматергических проекций

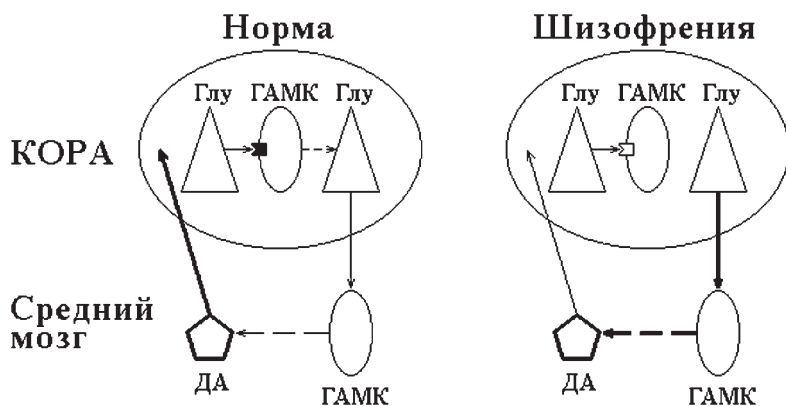


Рис. 7. Схема регуляции активности дофаминергической системы префронтальной коры в норме и при шизофрении.

Обозначения:  $\square$  — дофаминергический нейрон среднего мозга;  $\bigcirc$  — вставочный ГАМК-эргический нейрон;  $\triangle$  — глутаматергический нейрон коры;  $\blacksquare$  — активный рецептор глутамата;  $\bigcirc$  — неактивный рецептор глутамата;  $\longrightarrow$  — возбуждающие проекции;  $-\longrightarrow$  — тормозные проекции;  $\longrightarrow$  — гиперактивность возбуждающей глутаматергической проекции;  $\longrightarrow$  — гиперактивность тормозной ГАМК-эргической проекции;  $- \longrightarrow$  — снижение активности дофаминергических проекций в префронтальную кору

из коры в гиппокампе, передний таламус и базолатеральную амигдалу. В результате имеет место возрастание уровня возбуждения нейронов данных структур, которое не только сказывается на их функциях, но может приводить к апоптотической гибели клеток из-за перевозбуждения (глутаматной эксайтотоксичности) (Benes, 1996; Egan et al., 2004). Нарушение функций гиппокампа, в свою очередь, влияет на механизмы ориентировочно-исследовательской активности, оценку уровня новизны стимулов и их пространственной организации (Heckers et al., 1994).

Существует множество гипотез относительно молекулярных механизмов нарушения глутаматергической нейротрансмиссии при шизофрении. Одна из возможных причин — альтернативный сплайсинг метаботропных пресинаптических NMDA рецепторов, принадлежащих к 2/3 типу, который приводит к изменению активности транспортера возбуждающих аминокислот EAAT2, регулирующего захват глутамата из синаптического пространства пресинаптическими окончаниями и глиальными клетками (Egan et al., 2004; Spangaro et al., 2012).

К нарушению тонической активации рецепторов глутамата могут приводить нарушения транспорта NMDA рецепторов в область синаптической мембраны (Lau, Zukin, 2007), изменение окислительно-восстановительного потенциала самих рецепторов, обусловленное дефицитом глутатиона (Choi, Lipton, 2000), повышение уровня эндогенных антагонистов: кинуреновой кислоты и N-ацетиласпартилглутамата (Erhardt et al., 2003) или снижение эндогенных ко-агонистов: глицина и D-серина (Sumiyoshi et al., 2004; Neeman et al., 2005). В качестве одной из причин снижения уровня глицина рассматривают повышенную активность глицинового транспортера (Lane et al., 2006; Fiekd et al., 2011).

Причиной гиперактивности кортикальной глутаматергической системы у больных шизофренией может быть также повышение количества глутаматергических вертикально восходящих аксонов, как это было обнаружено для передней поясной и энторинальной коры (Benes et al., 1992). Такое повышение может быть следствием нарушения селективной элиминации проекций и синапсов (pruning), которое происходит в течение первых двух десятилетий жизни (Boks et al., 2012). Представляет интерес, что селекция глутаматергических терминалей нарушена именно в отделах коры, которые связаны с мотивационным и эмоциональным компонентами когнитивных процессов.

Нарушения глутаматергической трансмиссии при шизофрении показаны также и в гиппокампе (Heckers et al., 1994; Коломеец, 2007),



хотя изменения активности нейронов этого отдела при введении антагонистов NMDA значительно менее выражены, чем в коре. В посмертных исследованиях мозга больных шизофренией было обнаружено, что экспрессия субъединицы NR1 в гиппокампе снижена, а экспрессия NR2B субъединицы повышена (Gao et al., 2000).

Поскольку одной из причин гиперактивности глутаматергических клеток является нарушение регуляции со стороны ГАМК-эргических интернейронов коры, особенности функций ГАМК-эргической системы при шизофрении также являются объектом пристального внимания.

### **ГАМК-эргическая система**

Наряду с изменением регуляции активности ГАМК-эргических интернейронов в результате нарушения функций NMDA рецепторов, расположенных на этих клетках, у больных шизофренией часто наблюдают уменьшение количества самих интернейронов, происходящее вследствие взаимодействия генетических и эпигенетических факторов в онтогенезе. Так, показано, что в префронтальной коре больных шизофренией снижено количество определенного типа ГАМК-эргических интернейронов, экспрессирующих кальций-связывающий белок парвальбумин (Reynolds et al., 2004). Эти нейроны являются высокочастотными и участвуют в синхронизации активности пирамидных клеток в гамма-диапазоне (Nakami et al., 2009), которая рассматривается как физиологический механизм целостного восприятия образов, обеспечивая объединение разрозненных признаков или элементов воспринимаемых объектов (Dehaene, Changeux, 2005).

В то же время у пациентов часто наблюдается повышение количества ионотропных ГАМК-А рецепторов, расположенных постсинаптически на пирамидных нейронах передних отделов коры, а также в стриатуме и гиппокампе, в частности, на нейронах, образующих цепочку из двух последовательных ГАМК-эргических клеток (Benes et al., 1992). В результате нарушения ГАМК-эргической нейротрансмиссии в такой цепи развиваются растормаживающие процессы, которые могут участвовать в генерации как гамма-, так и медленноволнового тета-ритма (Ylinen et al., 1995). Повышение экспрессии ГАМК-А рецепторов рассматривается как компенсаторная реакция на снижение высвобождения ГАМК в синаптическую щель (Benes, 1996). Некоторые авторы считают одной из причин такого снижения мутацию метаботропного

рецептора ГАМК-В (Mizukami et al., 2002). В стриатуме у больных шизофренией показано также снижение количества холинергических интернейронов, активирующих ГАМК-эргические нервные клетки (Holt et al., 1999).

Одной из причин снижения количества ГАМК-эргических интернейронов в коре может быть полиморфизм гена нейрегулина-1 и его рецептора ErbB4, которые играют важную роль в процессах нейрональной миграции, роста и миелинизации аксонов, созревания дендритных шипиков нейронов и нейрональной пластичности (Chen et al., 2009). В то же время влияние на миграцию и созревание нейронов коры оказывает глутаматдекарбоксилаза — фермент, превращающий глутамат в ГАМК. Показана ассоциация полиморфизма гена глутаматдекарбоксилазы 67 с риском развития шизофрении и его взаимодействие с полиморфизмом гена КОМТ. Более того, у носителей «патологических» аллелей глутаматдекарбоксилазы наблюдается уменьшение толщины передних отделов коры (Brauns et al., 2013).

Нарушение взаимодействия глутамата и ГАМК в слуховой коре подавляет способность к дискриминации звуковых стимулов, в том числе интонации речи, ее эмоциональной окраски и приводит, соответственно, к нарушению социальных контактов (Lewis, Sweet, 2009).

В целом на нейрофизиологическом уровне нарушения глутамат- и ГАМК-эргической нейротрансмиссии могут приводить к сходным когнитивным дефектам. Вместе с тем психофармакологические и генетические исследования могут выявить конкретное индивидуальное нарушение, которое может стать мишенью для направленной лекарственной коррекции.

### **Холинергическая система**

Источники холинергических проекций в мозге достаточно многочисленны. Так, базальное ганглио-клеточное ядро Мейнерта, медиальное ядро септума, ядра диагонального пучка посылают холинергические терминали в различные отделы коры и в гиппокамп. Нейроны педункулопонтинного и дорзолатерального ядер покрышки среднего мозга являются источником холинергических проекций в таламус, стриатум и спинной мозг (этот отдел холинергической системы называют мезопонтинным). Важным элементом холинергической системы являются также интернейроны коры, гиппокампа, дорзального и вентрального стриатума (Felten, Shetty, 2010).

Ионотропные никотиновые холинорецепторы представляют собой пентамеры, которые могут включать альфа (1–7 и 9–10), а также бета (2–4) субъединицы, и, в зависимости от композиции, различаются аффинностью и другими свойствами. В зрелом мозге доминируют Н-холинорецепторы, содержащие альфа7 и альфа4-бета2 субъединицы (Gahring, Rogers, 2006).

Метаботропные мускариновые холинорецепторы связаны с G-белками и принадлежат к 5 типам (M1–M5), которые кодируются разными генами, а их внутриклеточный сигнал опосредуется разными вторичными посредниками (снижение уровня цАМФ для M2 и M4 или гидролиз инозитол фосфата для M1, M3 и M5 рецепторов) (Zhang, Warren, 2002).

Снижение количества M1 и M4 холинорецепторов у больных шизофренией было обнаружено в хвостатом ядре и скорлупе (Crook et al., 1999), гиппокампе (Crook et al., 2000), цингулярной (Crook et al., 2001) и префронтальной коре (Newell et al., 2007).

Снижение экспрессии гена «альфа7» субъединицы Н-холинорецепторов было выявлено в лимфоцитах больных шизофренией (Perl et al., 2003), а в мозге наряду со снижением экспрессии была обнаружена особая изоформа рецептора (Severance, Yolken, 2008).

Амнестическое действие антагонистов холинорецепторов, антиамнестические эффекты ингибиторов ацетилхолинэстеразы, нарушения когнитивных функций после повреждения основных источников холинергических проекций свидетельствуют о существенной роли холинергической системы в интегративных функциях ЦНС (Davie et al., 2013; Blake et al., 2014). Вместе с тем механизмы участия холинергической системы в когнитивных процессах остаются малоизученными. Одной из основных проблем является анатомическое несоответствие между расположением холинергических рецепторов и участками высвобождения медиатора в синаптическое пространство, а также существенные флуктуации внеклеточного уровня ацетилхолина. Эти данные свидетельствуют в пользу доминирования объемной холинергической нейротрансмиссии с диффузией медиатора в межклеточном пространстве (Zoli et al., 1999; Sarter et al., 2009).

Однако исследования на животных с применением методов электрохимической детекции и оптогенетической стимуляции показали, что существенная роль в механизмах выделения значимых стимулов и поддержания устойчивого внимания принадлежит быстрой

«точечной» активации холинорецепторов в префронтальной коре (Parikh et al., 2007). В частности, показана быстрая «точечная» активация ГАМК-эргических интернейронов ПФК и гиппокампа через Н холинорецепторы (Bell et al., 2011). Задача выделения медленных «модуляторных» и быстрых точечных (нейромедиаторных) контуров, включающих холинергические синапсы, является чрезвычайно актуальной и требует современных высокотехнологичных методов.

Исследования также существенно осложняет разнообразие рецепторов ацетилхолина, стимуляция которых может оказывать противоположные эффекты. Так, мезопонтинная холинергическая система оказывает активирующее влияние на дофаминергические нейроны черной субстанции и вентральной тегментальной области, опосредованное через М5 холинорецепторы, и подавляет выделение дофамина, воздействуя на М2 и М4 холинорецепторы. Исходя из этого, можно предположить, что снижение экспрессии М4 холинорецепторов при шизофрении может приводить к гипердофаминергии в стриатуме.

Стимуляция никотиновых холинорецепторов нейронов вентральной тегментальной области повышает секрецию дофамина в стриатуме и префронтальной коре (Wu et al., 2013). Предполагают, что стимулирующее влияние никотина на когнитивные функции связано с повышением уровня дофамина в ПФК и опосредовано стимуляцией холинорецепторов, содержащих бета2 субъединицу (Zhou et al., 2001).

Показано, что активация М-холинорецепторов снижает, а стимуляция Н-холинорецепторов повышает синаптическую секрецию ГАМК и глутамата. Через никотиновые рецепторы ацетилхолин также потенцирует эффекты стимуляции глутаматергических нейронов в гиппокампе, гипоталамусе и прилежащем ядре; в то же время активация мускариновых рецепторов подавляет эти эффекты в коре и базальных ганглиях (Zhang, Warren, 2002; Namam et al., 2007). Таким образом, снижение экспрессии М-холинорецепторов, свойственное больным шизофренией, может приводить к повышению, а снижение экспрессии или активности Н-холинорецепторов — к уменьшению синаптической секреции дофамина, ГАМК и глутамата.

Изменение активности холинергической системы при шизофрении может приводить к нарушениям паттерна нейрональной активности коры, в частности, ее лобных отделов, и, следовательно, оказывать

влияние на соответствующие когнитивные функции. Выдвинуто предположение, что в орбитофронтальной коре с активностью холинергической системы связано обеспечение пластичности поведения в ситуации «ожидаемой неопределенности», т.е. способности к инверсному обучению при постоянном изменении сигнального значения стимулов (Yu, Dayan 2005).

Заслуживает внимания тот факт, что процент курящих среди больных шизофренией (по разным данным, от 70 % до 90 %) существенно выше, чем среди психически здоровых. Показано, что никотин стимулирует выполнение когнитивных задач больными шизофренией (Wallace, Bertrand, 2013). Объектом пристального внимания фармакологов и клиницистов в последнее время является возможность применения ингибиторов ацетилхолинэстеразы для стимуляции когнитивных процессов при шизофрении. (Pae, 2013; Морозова и др., 2008). Однако высокий процент курящих среди больных шизофренией существенно затрудняет оценку роли нарушений холинергической нейротрансмиссии в развитии когнитивного дефицита. Таким образом, актуальным представляется проведение исследований с учетом фактора употребления никотина, контроля его уровня, возможного влияния абстинентного состояния и т. д.

### **Заключение**

Накопленные к настоящему времени данные позволяют сделать вывод, что в основе наиболее специфичных для шизофренического процесса нарушений когнитивных функций лежит дефицит кортико-стрио-таламических взаимодействий, интегрирующих информационные и мотивационно-эмоциональные составляющие поведения, а также изменения селекции и устойчивого поддержания в состоянии on-line информации, актуальной для конкретной поведенческой задачи в определенном контексте. Результаты исследований указывают, что причиной этого дефицита могут быть множественные изменения активности нескольких нейромедиаторных систем. В свою очередь, особенности нейротрансмиссии в каждом случае зависят от целого комплекса молекулярных процессов, включая активность нейрональных, глиальных и везикулярных транспортеров, синтез и деградацию нейромедиаторов (Узбеков, 2009), трансмембранную и внутриклеточную сигнальную трансдукцию. Исследование этих механизмов является необходимым для выделения мишеней терапии когнитивного дефицита.

Перспективным представляется использование частичных агонистов, влияние которых на рецепторные процессы зависит от исходных показателей нейротрансмиссии (Gyertyán et al., 2011), а также модуляторов активности внутриклеточных звеньев передачи нейромедиаторного сигнала (киназа гликогенсинтазы 3, бета-аррестин, фосфодиэстераза 4 и др.) (Brust et al., 2015).

Множественность нейромедиаторных механизмов когнитивного дефицита при шизофрении существенно осложняет задачу эффективной лекарственной терапии заболевания. Поэтому представляется целесообразным включение в терапевтический комплекс методов немедикаментозной коррекции (Swerdlow et al., 2008; Genevsky et al., 2010). Когнитивная и поведенческая терапия, по сути, основана на метапластичности — изменении алгоритма обработки поступающих сигналов (параметры фильтрации стимулов, закономерности формирования и поддержания паттерна активности, кодирующего релевантную информацию).

К сожалению, в настоящее время метапластичность исследуется преимущественно *in vitro* на моделях долговременной потенциации и долговременной депрессии (Richter-Levin, Maroun, 2010). Актуальной является задача создания трансляционных моделей метапластичности с использованием поведенческих тестов, которые являются маркерами генетической предрасположенности к шизофрении, — эндофенотипов (Кириенская и др., 2013).

Основную роль в механизмах метапластичности отводят глутаматергической нейротрансмиссии, в частности, изменению плотности и локализации рецепторов глутамата на синаптических мембранах (Hulme et al., 2013). Лиганды метаботропных рецепторов глутамата рассматриваются в качестве потенциальных нейролептиков, стимулирующих когнитивные функции (Miyamoto et al., 2013; Архипов, Капралова, 2011). Вместе с тем в последнее время появляются сведения о роли других нейромедиаторных систем в механизмах метапластичности (Inoue et al., 2013), хотя эта проблема пока исследована недостаточно.

Несомненно, существенная роль в развитии метапластичности может принадлежать глиальным клеткам, участвующим в регуляции активности практически всех нейромедиаторных систем (BenAchar, Pascual, 2010).

Данные литературы указывают на индивидуальные особенности динамики когнитивного дефицита при шизофрении (Гурович и др.,

2012). Поэтому выявление индивидуального профиля нейромедиаторных нарушений, приводящих к специфическому когнитивному дефициту, является перспективной стратегией для создания адекватных методов терапии и профилактики шизофрении.

### Литература

1. Аведисова А.С., Вериго Н.Н. Шизофрения и когнитивный дефицит. Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. (6): 202–204.
2. Алфимова М.В., Трубников В.И. Межиндивидуальные различия в особенностях познавательной деятельности больных и лиц из группы высокого риска по шизофрении. Социальная и клиническая психиатрия. 1999. 9(2): 5–13.
3. Архипов В.И., Капралова М.В. Метаботропные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств. Эксп. Клин. Фармакол. 2011. 74(10): 46–52.
4. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Зайцева Ю.С. Динамика нейрокогнитивного функционирования больных на начальных этапах развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. 112 (8): 7–14.
5. Ивлиева Н.Ю. Участие мезокортико-лимбической дофаминергической системы в адаптивном поведении. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2010. 60 (3): 259–267.
6. Киренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А., Мямлин В.В. Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2013. 63(6): 625–642.
7. Коломеец Н.С. Патология гиппокампа при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. 107(12): 103–114.
8. Морозова М.А., Бениашвили А.Г., Рупчев Г.Е., Лепилкина Т.А., Старостин Д.С., Брусов О.С. Эффекты антихолинестеразного препарата — нейромидина у больных шизофренией с выраженными признаками шизофренического дефекта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. 108(11): 28–35.
9. Силькис И.Г. Механизмы взаимозависимого влияния префронтальной коры, гиппокампа и миндалины на функционирование базальных ганглиев и выбор поведения Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2014. 64 (1): 82–100.
10. Судаков К.В. Функциональные системы. М.: Издательство РАМН, 2011. 320 с.
11. Узбеков М.Г. Нейрохимический механизм действия серонинергического антидепрессанта: гипотеза. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2009. 109(1): 67–69.

12. Abely P., Richardeau N., Dedieu-Anglade G., Benoit J.C. Cutaneo-abdominal reflexes in conflict syndromes; caffeine, acecoline, prostigmine and adrenalin control tests; probable anticataionic role of adrenalin in the human. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*. 1959. 117 (3): 543–549.
13. Abely P., Richardeau N., Dedieu-Anglade G., Benoit J.C. Cutaneo-abdominal reflexes in conflict syndromes; caffeine, acecoline, prostigmine and adrenalin control tests; probable anticataionic role of adrenalin in the human. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*. 1959, Mar. 117(3): 543–549.
14. Abi-Dargham A., Gil R., Krystal J., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Bowers M., van Dyck C.H., Charney D.S., Innis R.B., Laruelle M. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 155: 761–767.
15. Abi-Dargham A., Mawlawi O., Lombardo I., Gil R., Martinez D., Huang Y., Hwang D.R., Keilp J., Kochan L., Van Heertum R., Gorman J.M., Laruelle M. Prefrontal dopamine d1 receptors and working memory in schizophrenia. Evidence of upregulated D1 receptors in the DLPFC in schizophrenia, potentially in response to reduced dopaminergic input previously shown. *J. Neurosci*. 2002. 22: 3708–3719.
16. Aghajanian G.K., Marek G.J. Serotonin model of schizophrenia: Emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000. 31: 302–312.
17. Akil M., Edgar C.L., Pierri J.N., Casali S., Lewis D.A. Decreased density of tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in the entorhinal cortex of schizophrenic subjects. *Biol. Psychiatry*. 2000. 47: 361–370.
18. Akil M., Pierri J.N., Whitehead R.E., Edgar C.L., Mohila C., Sampson A.R., Lewis D.A. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am. J. Psychiatry*. 1999. 156: 1580–1589.
19. Alexander G.E., De Long M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex // *Annu. Rev. Neurosci.* 1986. 9: 357–81.
20. Arnsten A.F. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn. Sci.* 1998, Nov. 1. 2(11): 436–447.
21. Arnsten A.F., Jin L.E. Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Progress in Molecular Biology and Translational Sciences*. 2014. 122: 212–231.
22. Bell K.A., Shim H., Chen C.K., McQuiston A.R. Nicotinic excitatory postsynaptic potentials in hippocampal CA1 interneurons are predominantly mediated by nicotinic receptors that contain  $\alpha 4$  and  $\beta 2$  subunits. *Neuropharmacology*. 2011. 61 (8): 1379–1388.
23. Ben Achour S., Pascual O. Glia: the many ways to modulate synaptic plasticity. *Neurochem. Int.* 2010. 57(4): 440–5.
24. Benes F.M. Excitotoxicity in the development of corticolimbic alterations in schizophrenic brain. In: *Biology of Schizophrenia and Affective Disease*. Ed.



- S.J. Watson. Washington, D.C.: American Psychiatric Association Press. 1996. 83–111.
25. Benes F.M., Sorensen I., Vincent S.L., Bird E.D., Sathi M. Increased density of glutamate-immunoreactive vertical processes in superficial laminae in cingulate cortex of schizophrenic brain. *Cereb. Cortex*. 1992, Nov-Dec. 2(6): 503–512.
  26. Birnbaum S., Gobeske K.T., Auerbach J., Taylor J.R., Arnsten A.F. A role for nor-epinephrine in stress-induced cognitive deficits: alpha-1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol. Psychiatry*. 1999, Nov 1. 46(9): 1266–1274.
  27. Blake M.G., Krawczyk M.C., Baratti C.M., Boccia M.M. Neuropharmacology of memory consolidation and reconsolidation: Insights on central cholinergic mechanisms. *J. Physiol. Paris*. 2014. 108 (4–6): 286–91.
  28. Boksa P. Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality? *J. Psychiatry Neurosci*. 2012, Feb. 37(2): 75–77.
  29. Brauns S., Gollub R.L., Walton E., Hass J., Smolka M.N., White T., Wassink T.H., Calhoun V.D., Ehrlich S. Genetic variation in GAD1 is associated with cortical thickness in the parahippocampal gyrus. *J. Psychiatr. Res*. 2013, Jul. 47(7): 872–879.
  30. Brust T.F., Hayes M.P., Roman D.L., Burris K.D., Watts V.J. Bias analyses of preclinical and clinical D2 dopamine ligands: studies with immediate and complex signaling pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2015. 352(3): 480–93.
  31. Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. Toxicol (Copenh)*. 1963. 20: 140–144.
  32. Carter C.J., Pycock C.J. The effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic sites on spontaneous motor behaviour, and amphetamine-induced stereotypy. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 1979. 308: 51–54.
  33. Chen J., Song J., Yuan P., Tian Q., Ji Y., Ren-Patterson R., Liu G., Sei Y., Weinberger D.R. Orientation and cellular distribution of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in cortical neurons: implications for drug development. *J. Biol. Chem*. 2011. 286 (40): 34752–60.
  34. Chen Y., Zhang J., Zhang L., Shen Y., Xu Q. Effects of MAOA promoter methylation on susceptibility to paranoid schizophrenia. *Hum. Genet*. 2012, Jul. 131(7): 1081–1087.
  35. Chen Y.J., Zhang M., Yin D.M., Wen L., Ting A., Wang P., Lu Y.S., Zhu X.H., Li S.J., Wu C.Y., Wang X.M., Lai C., Xiong W.C., Mei L., Gao T.M. ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons is critical for neuregulin 1 regulation of long-term potentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010, Dec. 14. 107(50): 21818–21823. doi: 10.1073/pnas.1010669107.
  36. Choi Y.B., Lipton S.A. Redox modulation of the NMDA receptor. *Cell Mol. Life Sci*. 2000. 57: 1535–1541.

37. Citri A., Malenka R.C. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008. 33(1): 1–24.
38. Clarke H.F., Hill G.J., Robbins T.W., Roberts A.C. Dopamine, But Not Serotonin, Regulates Reversal Learning in the Marmoset Caudate Nucleus. *J. Neurosci*. 2011, March 16. 31(11): 4290–4297.
39. Compton D.R., Johnson K.M. Effects of acute and chronic clozapine and haloperidol on in vitro release of acetylcholine and dopamine from striatum and nucleus accumbens. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989, Feb. 248(2): 521–530.
40. Cools R., Nakamura K., Daw N.D. Serotonin and Dopamine: Unifying Affective, Activational, and Decision Functions. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2011. 36(1): 98–113.
41. Coyle J.T. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv. Rev. Psychiatry*. 1996, Jan-Feb. 3(5): 241–253.
42. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*. 1976. 192: 481–483.
43. Crook J.M., Dean B., Pavey G., Copolov D. The binding of [3H]AF-DX 384 is reduced in the caudate-putamen of subjects with schizophrenia. *Life Sci*. 1999. 64: 1761–1771.
44. Crook J.M., Tomaskovic-Crook E., Copolov D.L., Dean B. Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: A study of the human hippocampal formation. *Biol. Psychiatry*. 2000. 48: 381–388.
45. Crook J.M., Tomaskovic-Crook E., Copolov D.L., Dean B. Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from Cholinergic mechanisms in schizophrenia A study of Brodmann's areas 8, 9, 10, and 46 and the effects of neuroleptic drug treatment. *Am. J. Psychiatry*. 2001. 158: 918–925.
46. Dahlin A., Xia L., Kong W., Hevner R., Wang J. Expression and immunolocalization of the plasma membrane monoamine transporter in the brain. *Neuroscience*. 2007. 146 (3): 1193–211.
47. Daniel D.G., Weinberger D.R., Jones D.W., Zigun J.R., Coppola R., Handel S., Bigelow L.B., Goldberg T.E., Berman K.F., Kleinman J.E. The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J. Neurosci*. 1991. 11: 1907–1917.
48. Davie B.J., Christopoulos A., Scammells P.J. Development of M1 mAChR allosteric and bitopic ligands: prospective therapeutics for the treatment of cognitive deficits. *ACS Chem. Neurosci*. 2013, Jul 17. 4(7): 1026–1048.
49. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry*. 1991. 148: 1474–1486.
50. Dehaene S., Changeux J.P. Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentive blindness. *PLoS Biol*. 2005, May. 3(5): e141. Epub. 2005, Apr. 12.

51. Doherty M.D., Pickel V.M. Ultrastructural localization of the serotonin 2A receptor in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Brain Res.* 2000. 864: 176–185.
52. Egan M.F., Straub R.E., Goldberg T.E., Yakub I., Callicott J.H., Hariri A.R., Mattay V.S., Bertolino A., Hyde T.M., Shannon-Weickert C., Akil M., Crook J., Vakkalanka R.K., Balkissoon R., Gibbs R.A., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. 101: 12604–12609.
53. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol. Rev.* 2004. 56 (3): 331–49.
54. Erhardt S., Schwieler L., Engberg G. Kynurenic acid and schizophrenia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. 527: 155–165.
55. Felten D.L., Shetty A.N. *Netter's Atlas of Neuroscience*. 2 Edn. Philadelphia: Saunders, 2010. 464 p.
56. Field J.R., Walker A.G., Conn P.J. Targeting glutamate synapses in schizophrenia. *Trends Mol. Med.* 2011, Dec. 17(12): 689–698.
57. Floresco S.B., Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2006. 188: 567–585.
58. Floresco S.B., Todd C.L., Grace A.A. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J. Neurosci.* 2001, Jul 1. 21(13): 4915–4922.
59. Gahring L.C., Rogers S.W. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor expression and function on nonneuronal cells. *AAPS J.* 2006, Jan. 13. 7(4): 885–894.
60. Gamo N.J., Arnsten A.F.T. Molecular Modulation of Prefrontal Cortex: Rational Development of Treatments for Psychiatric Disorders. *Behav. Neurosci.* 2011, June. 125(3): 282–296.
61. Gao X.M., Sakai K., Roberts R.C., Conley R.R., Dean B., Tamminga C.A. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2000, Jul. 157(7): 1141–1149.
62. Genevsky A., Coleman T.G., Phillips P.A., Vinogradov S. Cognitive training in schizophrenia: a neuroscience-based approach. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2010. 12(3): 416–21.
63. Goldman-Rakic P.S., Muly E.C. III, Williams G.V. D (1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000. 31: 295–301.
64. Gorelova N., Seamans J.K., Yang C.R. Mechanisms of dopamine activation of fast-spiking interneurons that exert inhibition in rat prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.* 2002. 88: 3150–3166.
65. Goto Y., Otani S., Grace A.A. The Yin and Yang of dopamine release: a new perspective. *Neuropharmacology.* 2007. 53 (5): 583–587.

66. Grace A.A. The tonic/ phasic model of dopamine system regulation: its relevance for understanding how stimulant abuse can alter basal ganglia function. *Drug Alcohol Depend.* 1995. 37: 111–129.
67. Gyertyán I., Kiss B., Sághy K., Laszy J., Szabó G., Szabados T., Gémesi L.I., Pásztor G., Zájer-Balázs M., Kapás M., Csongor É., Domany G., Tihanyi K., Szombathelyi S. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem. Int.* 2011. 59(6): 925–935.
68. Hakami T., Jones N.C., Tolmacheva E.A., Gaudias J., Chaumont J., Salzberg M., O'Brien T.J., Pinault D. NMDA Receptor Hypofunction Leads to Generalized and Persistent Aberrant  $\gamma$  Oscillations Independent of Hyperlocomotion and the State of Consciousness. *PLoS One.* 2009. 4(8): e6755. doi: 10.1371/journal.pone.0006755
69. Hamam B.N., Sinai M., Poirier G., Chapman C.A. Cholinergic suppression of excitatory synaptic responses in layer II of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 2007. 17: 103–113.
70. Harvey J.A. Role of the serotonin 5-HT (2A) receptor in learning. *Learn. Mem.* 2003, Sep-Oct. 10(5): 355–362.
71. Heckers S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus.* 2001. 11: 520–528.
72. Heckers S., Rauch S.L., Goff D., Savage C.R., Schacter D.L., Fischman A.J., Alpert N.M. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 1998. 1: 318–323.
73. Hoffer A. Adrenaline metabolites and schizophrenia. *Dis. Nerv. Syst.* 1960, Feb. 21(2) Suppl: 79–86.
74. Holt D.J., Herman M.M., Hyde T.M., Kleinman J.E., Sinton C.M., German D.C., Hersh L.B., Graybiel A.M., Saper C.B. Evidence for a deficit in cholinergic interneurons in the striatum in schizophrenia. *Neuroscience.* 1999. 94(1): 21–31.
75. Homayoun H., Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J. Neurosci.* 2007. 27: 11496–11500.
76. Howes O.D., Bose S.K., Turkheimer F., Valli I., Egerton A., Valmaggia L.R., Murray R.M., McGuire P. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am. J. Psychiatry.* 2011. 168(12): 1311–1317.
77. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr. Bull.* 2009, May. 35(3): 549–562.
78. Hui L., Zhang X., Yu Y.Q., Han M., Huang X.F., Chen D.C., Wang Z.R., Du W.L., Kou C.G., Yu Q., Kosten T.R., Zhang X.Y. Association between DBH 19bp insertion/deletion polymorphism and cognition in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2013. 147(2–3): 236–240.

79. Hulme S.R., Jones O.D., Abraham W.C. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci.* 2013. 36(6): 353–62.
80. Inoue W., Baimoukhametova D.V., Füzesi T., Wamsteeker Cusulin J.I., Koblinger K., Whelan P.J., Pittman Q.J., Bains J.S. Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses. *Nat. Neurosci.* 2013. 16(5): 605–612.
81. Jackson M.E., Homayoun H., Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. 101: 8467–8472.
82. Javitt D.C., Zukin S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1991, Oct. 148(10): 1301–1308.
83. Joel D., Weiner I. The cinnnections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience.* 2000. 96(3): 451–474.
84. Kahn R.S., Harvey P.D., Davidson M., Keefe R.S., Apter S., Neale J.M., Mohs R.C., Davis K.L. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: Relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophr. Res.* 1994. 11: 217–224.
85. Kahn R.S., Keefe R.S. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiatry.* 2013, Oct 1. 70(10): 1107–1112.
86. Kegeles L.S., Abi-Dargham A., Frankle W.G., Gil R., Cooper T.B., Slifstein M., Hwang D.R., Huang Y., Haber S.N., Laruelle M. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. 67: 231–239.
87. Kegeles L.S., Shungu D.C., Anjilvel S., Chan S., Ellis S.P., Xanthopoulos E., Malaspina D., Gorman J.M., Mann J.J., Laruelle M., Kaufmann C.A. Hippocampal pathology in schizophrenia: magnetic resonance imaging and spectroscopy studies. *Psychiatry Res.* 2000. 98: 163–175.
88. Kuepper R., Skinbjerg M., Abi-Dargham A. The Dopamine Dysfunction in Schizophrenia Revisited: New Insights into Topography and Course. In: *Current Antipsychotics, Handbook of Experimental Pharmacology.* Eds. G. Gross and M.A. Geyer. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. 1–26. DOI 10.1007/978-3-642-25761-2\_1
89. Lane H.Y., Huang C.L., Wu P.L., Liu Y.C., Chang Y.C., Lin P.Y., Chen P.W., Tsai G. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2006, Sep. 15. 60(6): 645–649.
90. Laruelle M., Abi-Dargham A., van Dyck C.H., Gil R., D'Souza C.D., Erdos J., McCance E., Rosenblatt W., Fingado C., Zoghbi S.S., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Krystal J.H., Charney D.S., Innis R.B. Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. 93: 9235–9240.

91. Laruelle M., D'Souza C.D., Baldwin R.M., Abi-Dargham A., Kanes S.J., Fingado C.L., Seibyl J.P., Zoghbi S.S., Bowers M.B., Jatlow P., Charney D.S., Innis R.B. Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology*. 1997. 17: 162–174.
92. Lau C.G., Zukin R.S. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. 8: 413–426.
93. Lechin F., van der Dijs B. Noradrenergic hypothesis of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005, Jun. 29(5): 777–778.
94. Lewis D.A., Sweet R.A. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009. 119. (4): 708–716.
95. Leysen J.E., Janssen P.M., Schotte A., Luyten W.H., Megens A.A. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993. 112(1 Suppl): S40–54.
96. Li B.M., Mei Z.T. Delayed-response deficit induced by local injection of the alpha 2-adrenergic antagonist yohimbine into the dorsolateral prefrontal cortex in young adult monkeys. *Behav. Neural. Biol.* 1994, Sep. 62(2): 134–139.
97. Lieberman J.A., Mailman R.B., Duncan G., Sikich L., Chakos M., Nichols D.E., Kraus J.E. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1998. 44: 1099–1117.
98. Liljeholm M., O'Doherty J.P. Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends in Cognitive Sciences*. 2012. 16 (9): 467–475.
99. Lipska B.K., Weinberger D.R. To model a psychiatric disorder in animals: Schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. 2000. 23: 223–239.
100. Lynch D.R., Guttman R.P. NMDA receptor pharmacology: Perspectives from molecular biology. *Curr. Drug Targets*. 2001. 2: 215–231.
101. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2003, Oct. 27(7): 1159–1172.
102. Meyer-Lindenberg A., Miletich R.S., Kohn P.D., Esposito G., Carson R.E., Quarantelli M., Weinberger D.R., Berman K.F. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat. Neurosci.* 2002, Mar. 5(3): 267–271.
103. Miyamoto S., Jarskog L.F., Fleischhacker W.W. Alternative pharmacologic targets for the treatment of schizophrenia: results from phase I and II trials. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2013. 26(2): 158–65.
104. Mizukami K., Ishikawa M., Hidaka S., Iwakiri M., Sasaki M., Iritani S. Immunohistochemical localization of GABAB receptor in the entorhinal cortex and inferior temporal cortex of schizophrenic brain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2002. 26: 393–396.

105. Neeman G., Blanaru M., Bloch B., Kremer I., Ermilov M., Javitt D.C., Heresco-Levy U. Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type. *Am. J. Psychiatry*. 2005, Sep. 162(9): 1738–1740.
106. Newell K.A., Zavitsanou K., Jew S.K., Huang X.F. Alterations of muscarinic and GABA receptor binding in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007. Jan. 30. 31(1): 225–233.
107. Nocjar C., Roth B.L., Pehek E.A. Localization of 5-HT (2A) receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group. *Neuroscience*. 2002. 111: 163–176.
108. Nozaki S., Kato M., Takano H., Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Okumura M., Fujimura Y., Matsumoto R., Ota M., Takano A., Otsuka A., Yasuno F., Okubo Y., Kashima H., Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C] DOPA PET. *Schizophr. Res.* 2009. 108: 78–84.
109. Okubo Y., Suhara T., Suzuki K., Kobayashi K., Inoue O., Terasaki O., Someya Y., Sassa T., Sudo Y., Matsushima E., Iyo M., Tateno Y., Toru M. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*. 1997. 385: 634–636.
110. Pae C.U. Role of the cholinesterase inhibitors in the treatment of schizophrenia. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2013. 22(3): 293–8.
111. Parent A., Hazrati L.N. Anatomical aspects of information processing in primate basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1993. 16: 111–116.
112. Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. *Brain Res. Rev.* 1995. 20: 91–154.
113. Parikh V., Kozak R., Martinez V., Sarter M., Parikh V., Kozak R., Martinez V., Sarter M. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron*. 2007. 56 (1): 141–154.
114. Perl O., Ilani T., Strous R.D., Lapidus R., Fuchs S. The alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor in schizophrenia: decreased mRNA levels in peripheral blood lymphocytes. *FASEBJ*. 2003. 17: 1948–1950.
115. Puig M.V., Gullledge A.T. Serotonin and prefrontal cortex function: neurons, networks, and circuits. *Mol Neurobiol.* 2011. 44 (3): 449–64.
116. Ramos B.P., Stark D., Verduzco L., van Dyck C.H., Arnsten A.F. Alpha2A-adrenoceptor stimulation improves prefrontal cortical regulation of behavior through inhibition of cAMP signaling in aging animals. *Learn. Mem.* 2006; 13(6): 770–776.
117. Reynolds G.P., Abdul-Monim Z., Neill J.C., Zhang Z.J. Calcium binding protein markers of GABA deficits in schizophrenia-postmortem studies and animal models. *Neurotox Res.* 2004. 6(1): 57–61.
118. Richter-Levin G., Maroun M. Stress and amygdala suppression of metaplasticity in the medial prefrontal cortex. *Cereb. Cortex*. 2010. 20(10): 2433–2441.

119. Robbins T.W., Arnsten A.F.T. The neuropsychopharmacology of frontoexecutive function: monoaminergic modulation. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009. 32: 267–287.
120. Robbins T.W., Roberts A.C. Differential regulation of fronto-executive function by the monoamines and acetylcholine. *Cereb. Cortex.* 2007. Suppl. 1. 151–160.
121. Roth B.L., Hanizavareh S.M., Blum A.E. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2004. 174: 17–24.
122. Sarter M., Parikh V., Howe W.M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. 10 (5): 383–390.
123. Schwartz T.L., Sachdeva S., Stahl S.M. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front. Pharmacol.* 2012. 3: 195. doi: 10.3389/fphar.2012.00195
124. Seamans J.K., Yang C.R. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.* 1. 2004. 74: 1–58.
125. Severance E.G., Yolken R.H. Novel alpha7 nicotinic receptor isoforms and deficient cholinergic transcription in schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2008. 7 (1): 37–45.
126. Shotbolt P., Stokes P.R., Owens S.F., Touloupoulou T., Picchioni M.M., Bose S.K., Murray R.M., Howes O.D. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol. Med.* 2011, Nov. 41(11): 2331–2338.
127. Simpson E.H., Kellendonk C., Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron.* 2010. 65 (5): 585–596.
128. Spangaro M., Bosia M., Zanoletti A., Bechi M., Cocchi F., Pirovano A., Lorenzi C., Bramanti P., Benedetti F., Smeraldi E., Cavallaro R. Cognitive dysfunction and glutamate reuptake: effect of EAAT2 polymorphism in schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2012, Aug. 1; 522(2): 151–5.
129. Stone J.M., Erlandsson K., Arstad E., Squassante L., Teneggi V., Bressan R.A., Krystal J.H., Ell P.J., Pilowsky L.S. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy: A [(123)I] CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008. 197: 401–408.
130. Sumiyoshi T., Anil A.E., Jin D., Jayathilake K., Lee M., Meltzer H.Y. Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004. 7: 1–8.
131. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2008. 199(3): 331–388.



132. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Prefrontal cognitive systems in schizophrenia: towards human genetic brain mechanisms. *Cogn. Neuropsychiatry*. 2009. 14 (4–5): 277–298.
133. Tseng K.Y., Lewis B.L., Lipska B.K., O'Donnell P. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2007. 62 (7): 730–8.
134. Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol. Psychiatry*. 2006. 60(2): 141–151.
135. Ugedo L., Grenhoff J., Svensson T.H. Ritanserin, a 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology (Berl.)*. 1989. 98: 45–50.
136. Van Praag H.M. The significance of dopamine for the mode of action of neuroleptics and the pathogenesis of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry*. 1977, May. 130: 463–474.
137. Vijayraghavan S., Wang M., Birnbaum S.G., Williams G.V., Arnsten A.F. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nature Neuroscience*. 2007. 10(3): 376–384.
138. Vogel M., Busse S., Freyberger H.J., Grabe H.J. Dopamine D3 receptor and schizophrenia: a widened scope for the immune hypothesis. *Med. Hypotheses*. 2006. 67(2): 354–358.
139. Vöhringer P.A., Barroilhet S.A., Amerio A., Reale M.L., Alvear K., Vergne D., Ghaemi S.N. Cognitive impairment in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *Front. Psychiatry*. 2013, Aug. 8. 4: 87. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00087. eCollection 2013.
140. Wallace T.L., Bertrand D. Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochem. Pharmacol.* 2013, Jun. 15. 85(12): 1713–1720.
141. Wang M., Ramos B.P., Paspalas C.D., Shu Y., Simen A., Duque A., Vijayraghavan S., Brennan A., Dudley A., Nou E., Mazer J.A., McCormick D.A., Arnsten A.F. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*. 2007. 129(2): 397–410.
142. Weinberger D.R., Berman K.F., Chase T.N. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988. 537: 330–338.
143. Winterer G., Ziller M., Dorn H., Frick K., Mulert C., Wuebben Y., Herrmann W.M., Coppola R. Schizophrenia: reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin. Neurophysiol.* 2000, May. 111(5): 837–849.
144. Wu J., Gao M., Shen J.X., Shi W.X., Oster A.M., Gutkin B.S. Cortical control of VTA function and influence on nicotine reward. *Biochem. Pharmacol.* 2013, Oct. 15. 86(8): 1173–1180.

145. Yamamoto K., Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2004. 28: 913–922.
146. Ylinen A., Soltész I., Bragin A., Penttonen M., Sik A., Buzsáki G. Intracellular correlates of hippocampal theta rhythm in identified pyramidal cells, granule cells, and basket cells. *Hippocampus*. 1995. 5(1): 78–90.
147. Yu A.J., Dayan P. Uncertainty, neuromodulation, and attention. *Neuron*. 2005. 46(4): 681–692
148. Zhang L.M., Warren R.A. Muscarinic and nicotinic presynaptic modulation of EPSCs in the nucleus accumbens during postnatal development. *J. Neurophysiol.* 2002. 88: 3315–3330.
149. Zhou F.M., Liang Y., Dani J.A. Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat. Neurosci.* 2001. 4: 1224–1229.
150. Zoli M., Jansson A., Sykova E., Agnati L.F., Fuxe K. Volume transmission in the CNS and its relevance for neuropsychopharmacology. *Tr. Pharmacol. Sci.* 1999. 20 (4): 142–150.
151. Zvara A., Szekeres G., Janka Z., Kelemen J.Z., Cimmer C., Sántha M., Puskás L.G. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naïve schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers. *Dis. Markers*. 2005. 21(2): 61–69.

## **ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ШИЗОФРЕНИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА**

**И**сследования, проведенные с участием монозиготных близнецов, показали, что вклад наследственных факторов в развитие шизофрении составляет 65–80 % (Sullivan et al., 2003). Однако было обнаружено, что наследование предрасположенности к развитию заболевания не подчиняется законам Менделя, причем это отклонение, скорее всего, не связано с неполной пенетрантностью (фенотипическим проявлением) гипотетического «гена основного эффекта».

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют в пользу предположения, что шизофрения принадлежит к комплексным заболеваниям со сложным механизмом детерминации, в которой участвуют различные взаимодействующие между собой генетические и средовые факторы.

Поиски генов, ассоциированных с риском развития шизофрении, начинались с выявления локусов отдельных хромосом в семейных исследованиях. В этих исследованиях применялся анализ сцепления, разработанный еще Т. Морганом для картирования хромосом плодовой мушки дрозофилы. Первоначально этот метод использовался только для изучения генома организмов, дающих большое потомство. Применение его для исследований сцепления у человека стало возможно только с появлением технологий, позволяющих определять морфологические (например, центромеры) или молекулярные маркеры отдельных хромосом. Было выявлено 39 участков в различных хромосомах, содержащих локусы, полиморфизм которых предположительно ассоциирован с риском развития шизофрении.

В частности, такие локусы расположены на 1-й, 5-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й и 22-й хромосомах (Saadat, 2013). Однако имеющиеся сведения зачастую противоречивы, в особенности это касается результатов, полученных в различных этнических группах.

С развитием технологий изучения структуры генома акцент был перенесен на выявление полиморфизмов отдельных генов. Выбор генов определялся сведениями, полученными при анализе сцепления, а также исходя из гипотез о механизмах патогенеза шизофрении, основанных на результатах нейрохимических исследований (т.н. *hypothesis-driven genes*). Эти исследования проводятся не только с привлечением групп родственников, но и с использованием схемы, предусматривающей участие неродственных групп здоровых и больных испытуемых (т.н. *case-control study*).

Генетический полиморфизм — это существование в популяции множественных вариантов (аллелей) гена, которые имеют идентичную локализацию в гомологичных хромосомах. Большинство известных полиморфизмов выражаются в заменах одного нуклеотида (одонуклеотидный полиморфизм), утрате (делеции) или вставке (инсерции) одного или нескольких нуклеотидов, либо в изменении числа повторяющихся фрагментов ДНК: числа копий одного и того же гена (CNV — *copy number variants*) или числа tandemных повторов (VNTR) 1–4 пар нуклеотидов, образующихся в результате «персевераций» при удвоении ДНК). Полиморфизмы могут быть расположены:

- в участках гена, кодирующих аминокислотную последовательность соответствующего белка;
- в участках, которые отвечают за регуляцию процессов считывания, т.е. активности гена (регуляторные домены);
- в зонах интронов — некодирующих участков ДНК, которые разделяют внутри гена кодирующие последовательности. Мутации в этих зонах могут оказывать влияние на экспрессию (считывание) гена. Интроны «вырезаются» из РНК специальными ферментами, этот процесс называется сплайсингом. В результате альтернативного сплайсинга с одного гена может считываться несколько белковых продуктов, в частности, известно, что у человека число синтезируемых белковых продуктов превышает число генов в 1,5 раза (Wang et al., 2008). Полиморфизмы в интронах могут оказывать влияние на «узнавание» их последовательности ферментами в процессе альтернативного сплайсинга.

При исследовании связи полиморфизмов отдельных генов с риском заболевания применяют метод ассоциаций, сопоставляя встречаемость определенного аллеля гена-кандидата в популяции в целом и у лиц, пораженных болезнью.

Валидным показателем считается также отношение шансов (OR — odds ratio) — величина, которая определяется по формуле  $OR = a_1(c_1 - a_1) / (c_2 - a_2)a_2$ , где  $a_1$  и  $a_2$  — количество заболевших, а  $c_1$  и  $c_2$  — количество обследованных носителей одного из двух вариантов генотипа. Наряду с абсолютной величиной отношения шансов для оценки эффекта определяют также его доверительный интервал и уровень статистической значимости.

Достаточно долгое время исследования были направлены на проверку одного или небольшого числа участков генома. Изучали в основном гены, регулирующие активность нейромедиаторных систем, а также гены, кодирующие факторы роста, развития и дифференциации нервной ткани. Наряду с одиночным полиморфизмом изучали гаплотип — совокупность полиморфизмов одного или разных генов.

Снижение стоимости проведения геномных исследований способствовало развитию другого подхода — полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide associations study). Этот метод предусматривает анализ полной последовательности ДНК (или очень большого количества генов) от каждого участника исследований из групп здоровых и больных испытуемых. Таким образом, анализируются не только отдельные аллели разных генов, которые чаще встречаются у больных испытуемых, но и варианты геномов, т.е. совокупность большого количества аллелей. Следует отметить, что возрастание количества исследуемых генов приводит к необходимости не только существенного (в разы) увеличения численности выборки, но также к усложнению статистического анализа. В результате повышается возможность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов (Pearson and Manolio, 2008). Несовершенство статистических методов может являться одной из причин существенного расхождения данных, полученных в исследованиях отдельных полиморфизмов, с результатами полногеномного анализа.

### **Данные, полученные в исследованиях отдельных генов-кандидатов**

#### ***Гены, регулирующие дофаминергическую нейротрансмиссию***

Согласно современным представлениям, одним из основных нейрохимических нарушений при шизофрении является одновременный и взаимосвязанный дефицит дофаминовой активности в лобной коре при усилении функциональной активности дофамина в подкорковых структурах (Davis et al., 1991).

Высокая степень наследуемости периферических маркеров активности дофаминергической системы и моноаминергических систем в целом обнаружена в исследованиях больных шизофренией и их родственников (Wei et al., 1996).

В связи с этим внимание исследователей было направлено на выявление ассоциации заболевания с полиморфизмом генов, определяющих активность различных звеньев дофаминергической передачи, — ферментов, катализирующих синтез и метаболизм дофамина, его хранение, высвобождение в синаптическую щель и обратный захват, структуру рецепторов (рис. 8).

Тирозингидроксилаза — один из ключевых ферментов синтеза дофамина, катализирующий превращение тирозина в L-ДОФА. Наиболее часто встречающийся полиморфизм гена этого фермента, расположенного в локусе 11p15.5, — замена валин/ метионин в положении 81 в регуляторном домене (Ludecke, Bartholome, 1995), ассоциирован с мышечной дистонией и риском развития болезни Паркинсона. Кроме того, выявлен VNTR полиморфизм — по количеству tandemных повторов тетра nukлеотида TCAT в первом интроне гена фермента, который оказывает влияние на уровень его экспрессии. В японской популяции

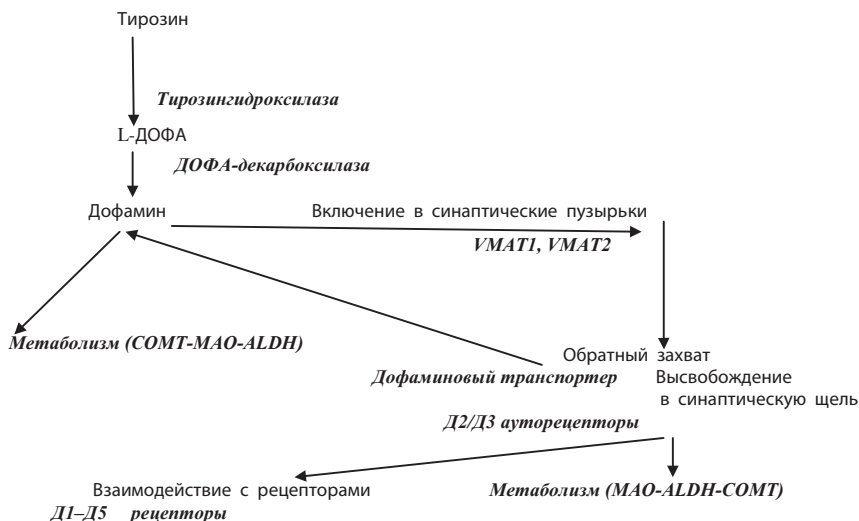


Рис. 8. Схема основных звеньев регуляции активности дофаминергической системы

больных обнаружено, что у женщин с диагнозом шизофрения количество повторов, равное 6 или 9, встречается достоверно реже, чем у здоровых, однако у мужчин такой закономерности не выявляется (Kugumaji et al., 2001). Ассоциация полиморфизма первого интрона гена тирозингидроксилазы с нарушениями обмена дофамина в популяции больных шизофренией выявлена британскими (Wei et al., 1995) и польскими (Jacewicz et al., 2008) исследователями. Повышенный уровень экспрессии тирозингидроксилазы был обнаружен в периферических мононуклеарах больных шизофренией (Liu et al., 2010).

Значимых ассоциаций полиморфизма гена ДОФА-декарбоксилазы с риском развития шизофрении выявлено не было.

Следующим этапом дофаминергической нейротрансмиссии, как и нейротрансмиссии любой другой эргичности, является включение медиатора в везикулы. Этот процесс зависит от белков, относящихся к семейству транспортеров растворённых веществ (SLC — solutecarrier). Везикулярный транспорт моноаминов зависит от белков SLC18A1 (локус 8p21-22 на 8-й хромосоме) и SLC18A2 (10q25 на 10-й хромосоме). Эти белки называют также VMAT1 и VMAT2 (везикулярные моноаминовые транспортеры 1 и 2). Для трех однонуклеотидных полиморфизмов VMAT1, приводящих к замене треонина другими аминокислотами, — Thr4Pro, Thr98Ser, Thr136Ile — показана ассоциация с риском развития нервно-психических заболеваний: шизофрении, биполярных и тревожных расстройств (Blouin et al., 1998; Gurling et al., 2001; Suarez et al., 2006). Однако имеются и работы, в которых получены отрицательные результаты (Persico, Catalano, 1998). С шизофренией ассоциируют преимущественно полиморфизм Thr4Pro, однако есть основания полагать, что профиль ассоциаций гаплотипов VMAT1 с различными нервно-психическими заболеваниями зависит от этнической принадлежности испытуемых (Gutiérrez et al., 2007). Хотя VMAT1 относится к числу генов-кандидатов, включенных в базу данных «Исследовательского форума по шизофрении», особенности активности различных моноаминергических систем у носителей приведенных выше гаплотипов практически не изучены. Снижение включения дофамина в везикулы может не только сказываться на синаптической активности, но также вызывать повреждение клеток вследствие окислительного стресса (Wimalasena, 2010).

В некоторых работах ассоциацию с заболеванием выявляют для полиморфизмов VMAT2 (Simons et al., 2013), однако он изучен в значительно меньшей степени.

Локализованные в синаптических окончаниях дофаминергических нейронов, ауторецепторы дофамина, относящиеся преимущественно к D2-классу по механизму отрицательной обратной связи, контролируют высвобождение дофамина в межклеточное пространство и обеспечивают оптимальный баланс активности корковых и подкорковых структур (Elsworth et al., 1997; Grunder et al., 2003). Дофаминовые рецепторы D2 играют исключительно важную роль в функционировании ЦНС и имеют высокое сродство ко многим антипсихотическим веществам. Плотность их наиболее высока в стриатуме и лимбических структурах; самая низкая плотность наблюдается в коре головного мозга. В целом в структуре гена D2 рецептора выявлено не менее 23 однонуклеотидных полиморфизмов (Hamidovic et al., 2009).

Наиболее исследован полиморфизм D2 рецепторов Taq1A, представленный двумя аллелями — A1 и A2 в районе промотора, регулирующего экспрессию гена. У здоровых носителей аллеля Taq1A было выявлено снижение плотности D2 рецепторов в стриатуме в сравнении с носителями аллеля TaqA2 (Lawford et al., 2013). Сообщалось об ассоциации полиморфизма Taq1A с шизофренией (Dubertret, 2004; Пахомова и др., 2010), в дальнейшем было показано, что A1 аллель ассоциируется с предрасположенностью к развитию дискинезий на фоне лечения нейролептиками (Alenius et al., 2008). Изучение этого полиморфизма осложняется тем, что данный участок является «по совместительству» промотором другого, расположенного рядом гена — ANNK1, который кодирует протеинкиназу PKK2.

Рецепторы типа D2 могут быть расположены и на постсинаптической мембране. В результате альтернативного сплайсинга мРНК генерируются две изоформы D2 рецептора: длинная — D2Л и короткая — D2К, взаимодействующие с разными типами G-белков, причем имеются данные о преимущественно постсинаптической локализации D2Л рецепторов. Активация пресинаптически локализованных D2К рецепторов подавляет активность тирозингидроксилазы, т.е. синтез катехоламинов (Lindgren et al., 2001), а также повышает экспрессию дофаминового транспортера, стимулируя обратный захват медиатора. Через постсинаптически расположенные D2Л рецепторы осуществляется контроль над процессами фосфорилирования белка DARPP-32 (дофамин и цАМФ-регулируемого фосфопротеина массой 32 кДа), избирательно экспрессируемого в интернейронах стриатума (Fienberg, 1998; Greengard, 1999) и запускающего каскад реакций, регулирующих их



функциональное состояние. Направление альтернативного сплайсинга, т.е. соотношение короткой и длинной форм D2 рецептора в определенной мере связано с полиморфизмом rs1076560 гена рецептора (замена гуанина на тимин в интроне) (Blasi et al., 2011).

Совокупность имеющихся данных указывает на существование множественных механизмов регуляции активности дофаминергической системы различных структур мозга, опосредованной D2 рецепторами, а комбинации определенных их гаплотипов могут создавать на молекулярно-генетическом уровне предпосылки для нарушения согласованности работы разных отделов ЦНС. Так, у здоровых носителей гуаниновой гомозиготы по rs1076560 при выполнении задач на рабочую память была выявлена положительная корреляция между активностью дофаминергической системы стриатума и уровнем активации дорзолатеральной префронтальной коры, в то время как у носителей гетерозиготы эта корреляционная связь была отрицательной (Bertolino et al., 2010).

Полиморфизм других подтипов дофаминовых рецепторов второго типа, D3 и D4, также, по данным ряда исследователей, ассоциируется с риском развития расстройств шизофренического спектра (Ettinger et al., 2006; Talkowski et al., 2006, 2008). Наибольшее внимание привлекает точечный полиморфизм Ser9Gly рецептора D3 типа и VNTR полиморфизм рецептора D4. Имеются сведения, что гаплотип Ser/Ser гена D3 рецептора ассоциирован с риском развития шизофрении (Stocq et al., 1992; Zhang et al., 2011), а также со снижением уровня выполнения когнитивных задач (Vombin et al., 2008). Однако данные, которые получают у различных выборок испытуемых, достаточно противоречивы (Ioannidis et al., 2001; Jonsson et al., 2003, 2004). Многие авторы указывают на необходимость исследовать другие виды полиморфизмов генов дофаминовых рецепторов и комплексные гаплотипы — т.е. комбинацию нескольких точечных полиморфизмов (Talkowski et al., 2008; Dominguez, 2007).

В структуре дофаминового рецептора D1 (локализуется на постсинаптической мембране) обнаружено два точечных полиморфизма, ассоциированных с риском развития шизофрении: G198A и G1263A (Zhu et al., 2011). Эти замены являются синонимическими, т.е. не приводят к изменению аминокислотного состава рецептора, однако предположительно могут оказывать влияние на экспрессию гена, в частности на образование гетеродимерных форм дофаминового рецептора, состоящего

из Д1 и Д2 субъединиц (Grymek et al., 2009). Некоторые авторы считают, что полиморфизм Д1 рецептора ассоциирован с риском развития биполярных расстройств, а не шизофрении (Dmitrzak-Weglarz et al., 2006).

Ген дофаминового транспортера (ДАТ) представлялся исследователям одним из важнейших генов-кандидатов, поскольку является мишенью многих психостимуляторов, вызывающих симптомы, сходные с позитивными симптомами шизофрении. В структуре гена, кодирующего ДАТ, обнаружен VNTR полиморфизм по количеству повторов в 3'UTR, нетранслируемом участке, который регулирует считывание, а также посттрансляционную модификацию РНК. Однако проведенные исследования не выявили ассоциации VNTR полиморфизма в участке ДАТ с риском развития шизофрении (Li et al., 1994; Martinez, 2001; Byerley, 1993). Отрицательный результат получен также для нескольких других полиморфизмов ДАТ (Alvarez et al., 2010). Противоречивые сведения получены при исследовании влияния VNTR полиморфизма ДАТ на когнитивные функции (рабочую память и выполнение зрительно-пространственных задач), а также на активность дофаминергической системы у здоровых и больных испытуемых (Willeit et al., 2010; Wonodi et al., 2009).

Полиморфизм гена, кодирующего один из ключевых ферментов катаболизма дофамина в коре мозга — катехоламин-О-метилтрансферазу (КОМТ) и расположенного в локусе 22q11.2 демонстрирует, по данным разных исследователей, умеренную ассоциацию с риском заболевания (Gasparini et al., 1997; Egan et al., 2001; Munafo et al., 2005; Barnett et al., 2007). Наиболее изучен однонуклеотидный полиморфизм rs4680, и определено, что наличие валина в положении 158 по сравнению с вариантом, содержащим метионин, определяет значительно более высокую активность фермента и, следовательно, уменьшение активности мезокортикальной дофаминергической системы. Таким образом, модель, рассматривающая полиморфизм КОМТ как одну из генетических предпосылок развития шизофрении, в значительной степени отвечает сложившимся представлениям о нарушении баланса между активностью дофаминергической системы префронтальной коры и базальных ганглиев. С наличием валинового аллеля связано снижение показателей рабочей памяти у больных шизофренией и их здоровых родственников, более высокий уровень активации дорсолатеральной и передней поясной коры во время выполнения

теста, а также более выраженное повышение уровня дофамина в ответ на введение метамфетамина (Egan et al., 2001; Mattay et al., 2003). Показано, что наряду с уменьшением активности дофаминергических процессов в префронтальной коре у носителей валинового аллеля повышена экспрессия тирозингидроксилазы в дофаминергических нейронах среднего мозга, посылающих проекции в базальные ганглии (Akil et al., 2003).

Вместе с тем, на примере КОМТ можно наглядно увидеть все противоречия и трудности, которые проявляются при попытке выявить ассоциации и создать конструктивную модель, описывающую вклад отдельно взятого гена в появление риска развития шизофрении. Прежде всего, наряду с положительными результатами относительно роли полиморфизма КОМТ в механизмах развития шизофрении, некоторыми исследователями получены отрицательные данные (Kang et al., 2010).

Более того, сравнение данных, полученных в экспериментах с различным контингентом испытуемых, позволило высказать предположение, что Met/Met аллель ассоциируется с тяжелыми формами шизофрении, в то время как Val/Val — с более мягкими (Glatt et al., 2003; Herken, Erdal, 2001). У пациентов с генотипом Met/Met выявлена большая выраженность позитивных и негативных симптомов шизофрении при большей сохранности когнитивных функций (Bilder et al., 2002). Также с Met/Met вариантом ассоциируется высокая степень импульсивной агрессивности, которую обычно связывают с дисфункциями лобной коры (Kotler et al., 1999). Как и для других генов, не выяснена степень специфичности эффекта полиморфизма КОМТ на риск развития шизофрении. Имеются сведения об ассоциации различных аллелей со склонностью к алкоголизму, синдромом гиперактивности, обсессивно-компульсивными расстройствами. Делеции в локусе расположения КОМТ часто сочетаются с вело-кардио-фациальным синдромом, который характеризуется нарушениями психических функций (Karayiorgou et al., 1999).

Эти противоречия могут быть сняты только при использовании системного подхода, включающего более полное исследование влияния гаплотипа СОМТ на риск развития заболевания, исследование взаимодействия с генами, регулирующими активность других нейромедиаторных систем, а также фундаментальное осмысление механизмов вовлечения дофаминергической системы в интегративную деятельность

ЦНС. В частности, высказываются предположения о том, что с высоко и низко активными формами КОМТ связаны фазический и тонический механизмы активации дофаминергической нейротрансмиссии, которые обеспечивают подвижность или устойчивость нервных процессов соответственно (Bilder et al., 2004). Необходимо также выявление эпистатических взаимодействий гена КОМТ с другими генами, которые могут повышать риск развития шизофрении (Bilder et al., 2002).

### ***Гены, регулирующие активность адренергической системы***

Ассоциация полиморфизма генов, определяющих активность норадренергической системы, с риском развития шизофрении исследована в меньшей степени, чем дофаминергической. Это в значительной степени обусловлено длительным господством «дофаминовой» гипотезы патогенеза заболевания. Однако в последнее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих, что норадреналин играет важную роль в регуляции функций префронтальной коры, и многие эффекты нейролептиков, которые связывали с влиянием на дофаминергические процессы, обусловлены их взаимодействием с норадренергическими механизмами (Berridge et al., 2006). Основное внимание было направлено на изучение тирозингидроксилазы и дофамин-бета-гидроксилазы. Полиморфизм гена дофамин-бета-гидроксилазы — фермента, катализирующего превращение дофамина в норадреналин, — также был исследован на предмет ассоциации с риском развития шизофрении, однако была выявлена корреляция только с выраженностью позитивных симптомов в рамках различных нозологий (Smith et al., 2002; Cubells et al., 2000). Атипичные нейролептики, в частности, рисперидон, вызывают повышение уровня норадреналина в крови, однако неизвестно, связан ли этот эффект с активацией дофамин-бета-гидроксилазы.

При изучении гена бета1-адренорецептора, имеющего наибольшее сродство к норадреналину, был выявлен полиморфизм Gly389Arg и обнаружено, что аргининовая аллель в 2-3 раза более активна по сравнению с глициновой (Maqbool, 1999). Однако ассоциация полиморфизма бета1-адренорецептора с риском возникновения шизофрении исследована не была; все внимание исследователей в настоящее время направлено на изучение ассоциаций его аллелей с развитием сердечно-сосудистых патологий, которые могут маскировать остальные эффекты.

При оценке значения полиморфизма COMT для риска развития шизофрении практически не уделяется внимания роли этого фермента в метаболизме адреналина и норадреналина. В то же время необходимость проведения таких исследований становится все более очевидной.

### ***Гены, регулирующие активность серотонинергической системы***

Серотонинергическая система является важным звеном, модулирующим функции как базальных ганглиев, так и префронтальной коры. Подавление активности серотониновых рецепторов 5-HT<sub>2A</sub> и стимуляция рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> приводит к увеличению тонической составляющей активности дофаминергической системы префронтальной коры. Возможно, этот механизм лежит в основе стимуляции когнитивных функций атипичными нейролептиками (Ichikawa et al., 2001). Мета-анализ выявил ассоциацию T102C—полиморфизма 5-HT<sub>2A</sub>-рецептора (замена тимина на цитозин в нетранслируемом участке) с риском развития шизофрении (Abdolmaleky et al., 2004a). При этом наличие C-аллеля приводит к специфическому возрастанию метилирования ДНК и усиливает экспрессию гена рецептора, в частности, в височной коре (Williams, 1997; Abdolmaleky et al., 2004b; Poleskaya et al., 2006). Показано, что экспрессия рецептора может зависеть от другого ди-аллельного полиморфного локуса — A1438G в промоторном регионе гена 5HTR<sub>2A</sub> (Parsons et al., 2004).

Полиморфный маркер G861C гена серотонинового рецептора HTR<sub>1B</sub> также изменяет экспрессию и, следовательно, плотность расположения рецептора (Sanders et al., 2001). Снижение плотности рецепторов этого типа приводит к повышению агрессивности и изменяет сексуальное поведение (Jóźków et al., 2013; Davidge et al., 2004), однако достоверных сведений о связи данного полиморфизма с риском развития шизофрении не получено.

Полиморфизм гена триптофангидроксилазы — фермента, катализирующего синтез серотонина, согласно данным некоторых авторов, оказывает влияние на предрасположенность к развитию шизофрении. Интересно, что ассоциации были выявлены для триптофангидроксилазы типа 1 (локус 11p15.3-p14), которая экспрессируется на периферии и в эпифизе (Li, He, 2006; Zaboli, 2006). Выявлено два наиболее перспективных полиморфизма: A218C и A779C (замены аденина на цитозин в двух точках в районе интрона-7, т.е. в некодирующей последовательности). Пока получены только косвенные данные о влиянии

исследуемых полиморфизмов на активность триптофангидроксилазы. Так, показано, что наличие 779А-аллеля приводит к снижению уровня метаболита серотонина 5ОИУК в спинномозговой жидкости здоровых испытуемых (Schwab et al., 2000). Высказываются предположения, что с полиморфизмом триптофангидроксилазы-1 могут быть связаны индивидуальные особенности реакции на стрессовые воздействия, определяющие предрасположенность индивида к развитию шизофрении.

Посмертные исследования мозга больных шизофренией выявили снижение количества участков обратного захвата серотонина одновременно с повышенной экспрессией гена серотонинового транспортера в коре больших полушарий (Naylor, 1996).

В структуре гена серотонинового транспортера, расположенного в локусе 17q11.1–q12 были обнаружены два полиморфных участка — один ди-аллельный в районе промотора, приводящий к образованию длинной и короткой изоформ, а также мультиаллельный VNTR полиморфизм. Наличие короткого варианта диаллельного полиморфизма приводит к снижению захвата серотонина лимфобластами и тромбоцитами, а также ассоциируется с рядом психически расстройств, в том числе с шизофренией (Collier et al., 1996a, b; Malhotra et al., 1998; однако, см. Stoeber, 1998).

В то же время различные аллели множественного VNTR полиморфизма серотонинового транспортера связаны с особенностями диагноза внутри нозологии — в частности, параноидная шизофрения ассоциируется с гомозиготностью по аллелю с 12-ю повторами, а гомозиготность по 9 повторам чаще встречается при резидуальной шизофрении (Kaiser et al., 2001).

Одним из основных ферментов катаболизма серотонина является моноаминоксидаза А, которая катализирует также распад дофамина. В структуре гена этого фермента, расположенного на Х-хромосоме, обнаружено два полиморфизма: связанный с заменой С1460Т в одном из экзонов и диаллельный полиморфизм в районе промотора, приводящий к образованию длинной и короткой изоформ. Обнаружено, что Т-вариант точечного полиморфизма моноаминоксидазы и длинная изоформа фермента приводят к снижению его активности и ассоциируются с устойчивостью к нейролептикам при шизофрении (Illi et al., 2003; Giller et al., 1980).

Таким образом, данные, полученные при исследовании генов, определяющих активность моноаминергических систем, не позволяют пока

сформулировать гипотезу, связывающую на системном уровне молекулярно-генетические, нейрохимические и нейрофизиологические механизмы их вовлечения в патогенез шизофрении.

### ***Гены, регулирующие активность глутаматергической системы***

Гипотеза о значении функциональной недостаточности глутаматергической системы для развития шизофрении базируется на данных о возникновении симптомов, характерных для заболевания, под действием диссоциативных анестетиков — фенциклидина, кетамина и МК-801, являющихся антагонистами NMDA-рецепторов глутамата. Наиболее активен в этом отношении кетамин, введение которого здоровым добровольцам в лабораторных условиях приводит к появлению как позитивных, так и негативных симптомов, а у больных шизофренией значительно усугубляет психотические проявления (Javitt, Zukin, 1991; Kristal et al., 1994; Umbricht et al., 2000; Parwani et al., 2005; Saykin et al., 1991; Lahti et al., 1995).

В физиологических экспериментах установлена связь между снижением активности глутаматергической системы мозга и нарушениями внимания при шизофрении (Javitt et al., 1996; Shelley et al., 1991). Агонисты глицинового сайта NMDA-рецепторов глицин, D-серин и D-цикосерин, так же как и ингибиторы обратного захвата глицина, достоверно снижали выраженность негативной симптоматики у больных шизофренией на фоне терапии другими психотропными средствами (Coyle, Tsai, 2004; Lane et al., 2006; Tsai et al., 2004). Показана также терапевтическая эффективность агониста метаботропных рецепторов глутамата типа 2/3 (Patil et al., 2007).

Молекулярно-генетические исследования выявили ассоциацию полиморфизма метаботропных рецепторов глутамата 2-й группы третьего типа (GRM3) с риском развития шизофрении (Chen et al., 2005; Egan et al., 2004; Fujii et al., 2003). Обнаружена также связь между GRM3-гаплотипом и успешностью выполнения когнитивных тестов у здоровых испытуемых (deQuervain, Papassotiropoulos, 2006). Стимуляция рецепторов этой группы приводит к снижению активности глутаматергической передачи (Battaglia et al., 1998). В структуре гена глутаматного метаботропного рецептора GRM3 (локус 7q21-22) выявлены 4 полиморфизма. Замена Т/С в области экзона 3, для которой показана ассоциация с риском развития шизофрении, приводит к 20 % повышению уровня экспрессии гена в префронтальной коре и менее

выраженному ее возрастанию в гиппокампе (Sartorius et al., 2006). Таким образом, у носителей ТТ-аллеля наблюдается снижение высвобождения глутамата в синаптическую щель. Остальные полиморфизмы, в той или иной степени демонстрирующие связь с возникновением шизофрении, находятся в интронах и, предположительно, вовлечены в механизмы альтернативного сплайсинга, приводящего к появлению малоактивной короткой формы рецептора, которая конкурирует с активной формой (Sartorius et al., 2006, 2008).

Наряду с полиморфизмом метаболитных глутаматных рецепторов, уровень экспрессии ионотропных NMDA-рецепторов глутамата также может определять предрасположенность к развитию заболевания. Посмертные исследования выявили связь между снижением экспрессии NR2A-субъединицы рецепторов глутамата в интернейронах коры и риском развития шизофрении (Woo et al., 2004). Вместе с тем механизмы этого дефекта не изучены.

На глутаматергическую нейротрансмиссию оказывает влияние также активность оксидазы D-аминокислот (D-amino-acidoxidase, DAO). В ЦНС DAO окисляет, в частности, D-серин, активатор глицинового сайта NMDA-рецептора глутамата. При исследовании ряда точечных полиморфизмов был выявлен гаплотип, ассоциирующийся с увеличением активности фермента, повышенным риском развития шизофрении и изменениями профиля активации отделов коры больших полушарий при функциональных нагрузках, а также с нарушением сенсомоторной фильтрации информации (Papagni et al., 2011; Roussos et al., 2011a).

### ***Гены, регулирующие активность ГАМК-эргической системы***

ГАМК-эргическая система является не только основной нейротрансмиттерной системой, обеспечивающей тормозный контроль поведения, но также оказывает влияние на процессы нейрогенеза в раннем онтогенезе и в зрелом мозге (Dubeau, 2011).

Посмертное изучение ткани мозга выявило снижение уровня ГАМК (Perry et al., 1979) и уменьшение активности глутаматдекарбоксилазы (ГДК) — фермента синтеза ГАМК в коре мозга и гиппокампе больных шизофренией (Bird, 1985).

Было обнаружено, что нарушение пресинаптических механизмов ГАМК-эргической системы, которое наряду с изменением активности ГДК обусловлено снижением уровня кальций-связывающего



белка парвальбумина, имеет место преимущественно в двух типах интернейронов коры и гиппокампа — корзинчатых и клетках-канделябрах (Simpson et al., 1989; Akbarian et al., 1995; Woo et al., 1998; Zhang, Reynolds, 2002). Эти нейроны демонстрируют высокочастотную активность и контактируют с перисоматическими областями пирамидных нейронов, чем обеспечивается их исключительно важная роль в контроле работы нейронной сети. Были высказаны предположения, что недостаточность пресинаптических ГАМК-эргических механизмов при шизофрении может индуцировать компенсаторные изменения активности постсинаптических процессов (Ohnuma et al., 1999; Volk et al., 2002).

Молекулярно-генетические исследования выявили ассоциацию с риском заболевания по крайней мере для двух генов, определяющих активность ГАМК-эргической системы — глутаматдекарбоксилазы, катализирующей превращение глутамата в ГАМК, и бета-2 субъединицы ГАМК-A рецептора — постсинаптического ионотропного рецептора, регулирующего активность хлорных каналов. Связь полиморфизма гена ГАМК-рецептора, расположенного в локусе 5q34 с развитием шизофрении показана на различных этнических популяциях многими группами исследователей. Множественный полиморфизм этого гена в последовательности ряда интронов влияет на механизмы альтернативного сплайсинга и появление различных изоформ фермента, определяющих особенности электрофизиологических процессов в нервной ткани (Lo et al., 2004, 2007; Zhao et al., 2006; Liu et al., 2005; Petryshen et al., 2005; Yu et al., 2006).

Фермент глутаматдекарбоксилаза катализирует превращение глутамата в ГАМК и таким образом регулирует функции не только ГАМК-эргической, но отчасти и глутаматэргической систем. В мозге активна преимущественно изоформа ГДК67, которая кодируется геном ГДК1. Из 9 исследованных полиморфизмов этого фермента ассоциация с риском развития шизофрении показана для rs3749034 — замена цитозина на тимин в 5'-области промотора, определяющего уровень экспрессии (Straub et al., 2007; Zhang et al., 2005).

### ***Гены, регулирующие активность холинергической системы***

Достаточно убедительные и непротиворечивые данные относительно ассоциации с риском развития шизофрении были получены различными группами исследователей для полиморфизма гена субъединицы альфа7 никотинового холинорецептора (локус 15q11–14).

История исследования этого гена интересна тем, что первоначально была выявлена ассоциация его полиморфизма с одним из нейрофизиологических маркеров (эндофенотипов) шизофрении — нарушением торможения потенциала P50 (Freedman et al., 1997), а затем уже с самим заболеванием (Coon et al., 1994, 1997; Kaufmann et al., 1998; Leonard et al., 1998; Riley et al., 2000; Freedman et al., 2001; Gejman et al., 2001).

Из 33 полиморфизмов, обнаруженных в структуре гена альфа-7 субъединицы никотинового холинорецептора достоверную ассоциацию с риском развития шизофрении и с нарушением торможения P50 к настоящему времени удалось показать для полиморфизма в 5'-области промотора, приводящего к изменению уровня экспрессии гена. Обнаружено, что в гиппокампе больных шизофренией экспрессия холинорецептора, содержащего альфа-7 субъединицу, снижена почти вдвое по сравнению со здоровыми испытуемыми (Stephens et al., 2009). Было показано, что содержащие альфа-7 субъединицу никотиновые холинорецепторы могут располагаться не только на пост-, но и на пресинаптической мембране, где с их активностью связана модуляция высвобождения других медиаторов, в частности, глутамата. Такой механизм выявлен в вентральной тегментальной области, где он вовлечен в регуляцию мезолимбической дофаминергической системы (Gao et al., 2010).

### ***Гены факторов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и выживаемость клеток нервной ткани***

Наряду с генами, продукты которых являются рецепторами к нейромедиаторам или ферментами, регулирующими метаболизм нейромедиаторов, к числу генов-кандидатов относят гены, контролирующие процессы развития мозга в онтогенезе, а также жизнеспособность зрелых клеток нервной ткани. Такое деление в достаточной степени условно, поскольку нейромедиаторы в период раннего онтогенеза регулируют процессы роста и развития нервной ткани, а белки и пептиды-регуляторы онтогенеза во взрослом организме вовлечены в обеспечение механизмов нейротрансмиссии.

В последнее время были выявлены гены, аллельные варианты которых оказывают выраженное влияние на онтогенетическое развитие нервной системы. Наибольший интерес представляет нейрегулин-1 (NRG-1). Изоформы нейрегулина-1 и его рецептора ErbB4 играют важную роль в процессах нейрональной миграции, роста и миелинизации

аксонов, созревания дендритных шипиков глутаматэргических нейронов и нейрональной пластичности (Barros et al., 2009; MeiandXiong, 2008). Стимуляция комплекса NRG-1/ErbB4 подавляет долговременную потенцию в гиппокампе, при этом активирует D4 дофаминовые рецепторы и повышает уровень внеклеточного дофамина (Neddens et al., 2009).

В структуре гена NRG-1 обнаружено 13 полиморфизмов и выявлен специфичный для шизофрении гаплотип, а также «протекторный» гаплотип, для которого частота заболевания была равна 0% (Alaerts et al., 2009). У носителей аллелей «риска», связанных с полиморфизмом SNP8NRG243177, наблюдается повышение мРНК нейрегулина-1 и одновременно снижение связывания геномом транскрипционных факторов (Law et al., 2006), а также уменьшение плотности белого вещества внутренней капсулы (McIntosh et al., 2007), нарушение активации переднего поясного, нижнего лобного, медиального височного отделов коры во время выполнения вербальных задач (Kircher et al., 2009).

Рецептор нейрегулина ErbB4 принадлежит к семейству тирозинкиназ. В структуре гена рецептора выявлены три однонуклеотидных полиморфизма, которые находятся в интронах и, очевидно, оказывают влияние на процесс альтернативного сплайсинга, в результате которого могут образовываться несколько изоформ, одна из которых связана с фосфоинозитид-3 киназой (Law et al., 2006). Однако характер изменений сигнальной трансдукции NRG-1 в зависимости от гаплотипа ErbB4 исследован недостаточно.

DISC1 — Disrupted In Schizophrenia — «нарушенный при шизофрении». Ген этого белка расположен в локусе 1q42 и соседствует с открытой (не имеющей стоп-кодонов) рамкой считывания. Возможно, с этим связано существование множества изоформ белка, детектируемых уже на уровне РНК. Вариант данного белка, рассматриваемый как патологический, был обнаружен у шотландских подростков, склонных к криминальному поведению; при этом у 80% представителей данной выборки были выявлены психические нарушения (Blackwood et al., 2001). «Патологическая» форма DISC1 образуется в результате аномальных хромосомных транслокаций с разрывом двух генов. Первый из них, собственно DISC1, кодирует протеин, обеспечивающий перенос в аксональные окончания ряда белков, вовлеченных в регуляцию роста аксонов. В числе таких белков нейроростовые факторы LIS1 и NUDEL/14-3-3ε, белок Grb2, модулирующий сигналы факторов роста (Camargo et al., 2007;

Shinoda et al., 2007). Он также взаимодействует с киназой гликогенсинтазы Збета, фосфодиэстеразой цАМФ и др. Второй белок — DISC2, расположен на 11-й хромосоме и кодирует структурную молекулу РНК, являющуюся антисмысловой последовательностью к DISC1; его предположительная роль — регулировка экспрессии гена DISC1 (Millar et al., 2000). Кроме хромосомных транслокаций, в структуре гена DISC1 выявлен точечный полиморфизм Ser704Cys, ассоциированный с риском развития заболевания (Ekelund et al., 2004; Callicott et al., 2005). Обнаружено, что у носителей сериновой гомозиготы снижен объем серого вещества в гиппокампе и наблюдается аномальное повышение активности гиппокампа и префронтальной коры при выполнении заданий на рабочую память (Callicott et al., 2005; Prata et al., 2008).

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является представителем нейротрофинов — относительно небольших белковых молекул, имеющих между собой около 59% гомологии аминокислотного состава и реализующих свои эффекты через рецепторы, активирующие тирозинкиназы (в случае BDNF — тирозинкиназы B) — ферменты, фосфорилирующие белки по остаткам тирозина. Мишенями тирозинкиназ являются белки, регулирующие пролиферацию, рост, развитие и выживаемость клеток, а также процессы нейротрансмиссии. Кроме того, существует рецептор нейротрофинов р75, опосредующий их эффекты через другие сигнальные каскады. BDNF угнетает апоптоз, участвует в регуляции роста аксонов и дендритов, синаптической пластичности и др. Снижение уровня BDNF в сыворотке крови больных шизофренией было обнаружено несколькими группами исследователей (Toyooka et al., 2002; Tan et al., 2005; Grillo et al., 2007; Buckley et al., 2007). Замена цитозина на тимин (точечный полиморфизм C270T) в структуре некодирующего участка гена BDNF приводит к снижению его экспрессии. Однако данные об ассоциации этого полиморфизма с риском развития шизофрении противоречивы (Kunugi et al., 2003; Szekeres, 2003; Galderisi et al., 2005; Anttila et al., 2005). Другой точечный полиморфизм — замена валина на метионин в позиции 66 (Val66/Met) — ассоциируется с нарушением функций гиппокампа и эпизодической памяти у здоровых испытуемых (Dempster et al., 2005) и больных шизофренией (Vyas, Puri, 2012). Однако ассоциации этого полиморфизма собственно с риском развития шизофрении не выявлено, в то же время получены данные о его роли для возникновения биполярных расстройств (Szczechankiewicz, 2013).

### ***Гены, модулирующие активность вторичных посредников***

Связь с риском развития шизофрении была установлена также для полиморфизма ряда генов, кодирующих последовательности внутриклеточных посредников нейромедиаторов и факторов роста, а также модуляторов активности их рецепторов.

Среди таких генов RGS4 — кодирующий протеин-модулятор сигнальной активности G-белков (Mirnics et al., 2001), DARPP-32 — ген цАМФ и дофамин-регулируемого фосфопротеина молекулярной массой 32 кДа (Svenningsson et al., 2004).

Все большее внимание привлекает АКТ1-киназа — внутриклеточный посредник моноаминов (Beaulieu et al., 2005), модулирующий также эффекты нейроростового и нейротрофического каскада, активируемого фактором Wnt (Blasi et al., 2011).

Дисбиндин-1 (DTNBP1) — белок, который в комплексе со связываемым им белком дистробревином обнаруживается в мышечной и нервной ткани, в частности, в пресинаптических участках гиппокампа, стриатума, черного вещества, префронтальной коры. Ген, кодирующий DTNBP1, находится на 6-й хромосоме (Benson et al., 2001). В структуре гена DTNBP1 обнаружено от 3 до 8 единичных нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к шизофрении (Bray et al., 2005; Straub et al., 2002). Особое внимание исследователей привлекает полиморфизм rs9370822 (замена С/А в области 7-го интрона). У носителей С/С аллели снижена экспрессия некоторых изоформ DTNBP-1 в гиппокампе и дорсолатеральной префронтальной коре (Tang et al., 2010). Считается, что DTNBP-1 модулирует глутаматэргическую трансмиссию (Talbot et al., 2004), однако функции дистробревинового комплекса в ЦНС до настоящего времени не изучены. Имеются сведения, что дисбиндин участвует в формировании молекулярной архитектуры т. н. постсинаптической плотности (post-synaptic density) — электронно-плотного участка вблизи мембраны постсинаптического нейрона, которая в значительной степени определяет активность рецепторов, расположенных на постсинаптической мембране (Numakawa et al., 2004).

Множественные эффекты на функции ЦНС могут оказывать связанные с генным полиморфизмом изменения активности метилен-тетра-гидрофолатредуктазы — внутриклеточного фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолата и метионина, преобразующего

5,10-метилтен-тетрагидрофолат в 5-метил-тетрагидрофолат. Нарушения баланса в метаболизме фолиевой кислоты способны приводить к изменениям в системах синтеза нуклеотидов, репарации и метилирования ДНК — процессов, которые особенно важны для нормального развития организма. Обнаружено, что аллели полиморфных локусов C677T и A1298C гена фермента демонстрируют связь с риском возникновения шизофрении (Zijno et al., 2003) Метилтен-тетра-гидрофолатредуктаза обеспечивает также наличие метильных групп, необходимых для переноса кислорода от катехоламинов, катализируемого КОМТ. Выявлено эпистатическое взаимодействие между полиморфизмами генов этих ферментов в плане их воздействия на риск развития шизофрении и функциональную активность префронтальной коры (Roffman et al., 2008).

### **Данные полногеномного сканирования**

Исследования целого генома в больших популяциях все в большей степени расширяют число генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития шизофрении. Так, исследование, проведенное в Швеции с участием более чем 50 000 испытуемых, выявило 8300 однонуклеотидных замен (Schwab, Wildenauer, 2013).

Накопленные в этих работах данные свидетельствуют, что заболевание является полигенным, причем значительное количество генов-кандидатов обладают относительно небольшим размером эффекта. Одной из проблем, возникающих при оценке данных полногеномного сканирования, является необходимость поправки на множественность сравнения, которая приводит к снижению величины эффекта генов-кандидатов, выявленных при исследовании 1-2 полиморфизмов (Collins et al., 2012). Вместе с тем, в этих исследованиях выявлены эффекты генов, которые не были изучены ранее.

В итоге результаты полногеномных исследований существенно отличаются от данных, полученных при изучении одиночных полиморфизмов, выбранных на основании представлений о механизмах патогенеза шизофрении. Хотя данные, получаемые разными исследовательскими группами, также существенно различаются между собой, результаты мета-анализа полногеномного сканирования свидетельствуют, что наибольшим размером эффекта обладают гены, регулирующие процессы онтогенеза, образования межклеточных контактов, а также работу иммунной системы.

Так, согласно результатам мета-анализа данных, полученных группами, входящими в Международный Консорциум по изучению шизофрении за период до 2011 года (Collins et al., 2012), к факторам риска, выявленным методом GWAS, относятся:

- мутации гена белка клеточной адгезии теназина XB, полиморфизм человеческого гомолога гена дрозофилы Notch3, который опосредует влияние на клеточную дифференцировку контакта с другой клеткой,
- мутации генов белков главного комплекса гистосовместимости, а также одного из факторов комплемента,
- мутации белка MutS, участвующего в восстановлении поврежденной ДНК, и шаперона HSPA1B, стабилизирующего структуру белковых молекул в условиях повреждающих воздействий на клетку.

Выявленный профиль генов риска свидетельствует, что патогенез шизофрении связан с нарушением тонких механизмов онтогенеза нервной системы, реакций на стрессовые воздействия, а также с аутоиммунными процессами.

Аналогичный анализ, проведенный несколько позднее (Ayalew et al., 2012) выявил наибольший размер эффекта для генов DISC1, шаперона HSPA1B, основного белка миелина и малоизученного транскрипционного фактора TCF4 (активность последнего высока в нервной ткани и клетках иммунной системы).

В следующую по значимости группу вошли ген субъединицы первого митохондриального комплекса NDUFV2, ген RAB18 — белка из семейства факторов пролиферации и дифференцировки RAS, а также гены молекул клеточной адгезии NCAM1 и NRCAM.

Были выявлены также относительно менее выраженные, но статистически значимые эффекты генов, белковые продукты которых вовлечены в регуляцию нейротрансмиссии: KOMT, глутаматдекарбоксилазы, глутаматных рецепторов различных типов, ГАМКА, 5HT2A и D2 рецепторов, а также для генов BDNF, DTNB1, RGS4 и некоторых других. Таким образом, по мере накопления данных начинают выявляться эффекты генов-кандидатов, обнаруженных ранее в исследованиях одиночных полиморфизмов. Достаточно большое количество генов-кандидатов и значительные расхождения результатов, полученных в разных выборках испытуемых, порождают предположения о необходимости выделения вместо единого понятия шизофрении нескольких крупных нозологических единиц (Collins et

al., 2012). С другой стороны, многие из выявленных полиморфизмов «риска» не являются специфичными для шизофрении и нервно-психических нарушений в целом, но встречаются также при других заболеваниях. В частности, полиморфизмы белков клеточной адгезии и главного комплекса гистосовместимости ассоциированы с риском аутоиммунных заболеваний — ревматоидного артрита, системной красной волчанки (Lee et al., 2012), псориаза (Michailidis et al., 2013) и др.

Очевидно, выявленные у больных шизофренией наследственно обусловленные особенности формирования межклеточных контактов, активности иммунной системы, механизмов репарации обуславливают низкую устойчивость к стрессовым воздействиям, в том числе к инфекционным заболеваниям, неблагоприятным условиям пренатального и постнатального развития, эмоциональным и когнитивным нагрузкам. Возможно также, что особенности активности генов, продукты которых вовлечены в регуляцию нейротрансмиссии, и генов нейроростовых факторов определяют профиль адаптивных возможностей и компенсаторных реакций ЦНС в условиях пониженной стрессоустойчивости. Таким образом, риск развития шизофрении может быть обусловлен взаимодействием мутаций, вызывающих «диатез-стрессовое расстройство» (Libermann, 1986), с генами, определяющими особенности ментальных процессов. Количество комбинаций потенциальных генов риска, приводящих к развитию заболевания, может быть достаточно большим, тем более что выявлены далеко не все гены-кандидаты, которые к тому же могут различаться в различных этнических группах. Вместе с тем раннее выявление «генотипа предрасположенности» и его особенностей является задачей огромной важности, поскольку позволит в значительном числе случаев снизить риск заболевания при помощи индивидуализированных мер не только фармакологической, но также психотерапевтической и педагогической поддержки.

В этом плане перспективным подходом может явиться применение эндофенотипов как биомаркеров, отражающих действие генов, предопределяющих риск развития заболевания даже в отсутствие его клинических проявлений. Преимущество наличия специфических биомаркеров определяется меньшим количеством генов в сравнении с заболеванием в целом и может отражать индивидуальные особенности «генотипа предрасположенности». Среди различных типов



потенциальных биомаркеров (биохимических, иммунологических, морфологических и гистохимических) нейрофизиологические эндофенотипы выделяются тем, что более тесно связаны со специфическим когнитивным дефектом шизофрении. К числу достаточно перспективных кандидатов в эндофенотипы относятся: предстимульное торможение акустической стартл-реакции (ПСТ), торможение вызванного слухового потенциала P50 и тест с антисаккадами (Greenwood et al., 2007).

В работах ряда авторов были исследованы ассоциации полиморфизма некоторых генов-кандидатов с особенностями выполнения указанных тестов.

В частности, показано, что снижение ПСТ ассоциируется с полиморфизмом 5-HT<sub>2A</sub> рецептора серотонина (Quednow et al., 2008; Peñas-Lledó et al., 2007; Bruer et al., 2009), альфа-3 субъединицы никотинового холинорецептора (Petrovsky et al., 2010a), транскрипционного фактора TCF4 (Quednow et al., 2011), оксидазы D-аминокислот (Roussos et al., 2011a), нейрегулина-1 (Roussos et al., 2011b) и КОМТ (Quednow et al., 2010). Вместе с тем, полиморфизм D2 рецептора дофамина не оказывает влияние на ПСТ (Montag et al., 2008), а с полиморфизмом триптофан-гидроксилазы избирательно связано созревание ПСТ в онтогенезе (Nakamura et al., 2006).

В то же время в исследовании Shaikh et al. (2011) показано, что особенности торможения потенциала P50 не связаны с полиморфизмом генов нейрегулина и КОМТ, хотя в более ранней работе Lu et al. (2007) было выявлено небольшое (10% общей дисперсии) влияние полиморфизма КОМТ на торможение P50. В отличие от ПСТ на торможение P50 оказывает влияние полиморфизм D2 дофаминовых рецепторов (Knott et al., 2010). Наиболее стабильные результаты получены относительно ассоциации нарушения P50 и полиморфизма содержащего альфа-7 субъединицу никотинового холинорецептора (Stephens et al., 2009).

Свой специфичный набор генов-кандидатов, очевидно, существует и для нарушения антисаккад. Так, показано, что в их число входит ген содержащего альфа-7 субъединицу никотинового холинорецептора, а также нейрегулин (общий для всех трех эндофенотипов ген) (Petrovsky et al., 2010b; Schmechtig et al., 2009).

Полиморфизм КОМТ также ассоциирован с особенностями выполнения антисаккад, однако, в отличие от ПСТ, носители валиновой

аллели более успешно выполняют тест, чем носители Met/Met гаплотипа (Haraldsson et al., 2010).

Следует отметить, что значительная часть работ, исследующих влияние отдельных генетических полиморфизмов на проявление эндотипов шизофрении, выполнена с участием только больных или, напротив, только здоровых испытуемых, при этом протоколы проведения исследований зачастую разнятся между собой, а выборки существенно различаются по полу, возрасту, этнической принадлежности и т. д. В целом, можно утверждать, что исследования в этом направлении находятся на начальном этапе.

Таким образом, одной из актуальных задач современной нейробиологии и биологической психиатрии является исследование генетических основ нейрофизиологических эндотипов нервно-психических заболеваний, в т. ч. шизофрении, на системном уровне, т. е. в сопоставлении с клиническими, психофизиологическими, нейрохимическими показателями, а также данными картирования функциональной активности отдельных мозговых структур.

### Литература

1. Пахомова С.А., Коровайцева Г.И., Мончаковская М.Ю., Вильянов В.Б., Фролова Л.П., Каспаров С.В., Колесниченко Е.В., Голимбет В.Е. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. 110(2): 66–69.
2. Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT<sub>2a</sub> receptor gene and schizophrenia. Schizophr. Res. 2004a. 67: 53–62.
3. Abdolmaleky H.M., Smith C.L., Faraone S.V., Shafa R., Stone W., Glatt S.J., Tsuang M.T. Methyloomics in psychiatry: Modulation of geneenvironment interactions may be through DNA methylation. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2004b. 127: 51–59.
4. Akbarian S., Kim J.J., Potkin S.G., Hagman J.O., Tafazzoli A., Bunney W.E. Jr., Jones E.G. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry. 1995. 52: 258–266.
5. Akil M., Kolachana B.S., Rothmond D.A., Hyde T.M., Weinberger D.R., Kleinman J.E. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. J. Neurosci. 2003, Mar. 15. 23(6): 2008–2013.
6. Alaerts M., Ceulemans S., Forero D., Moens L.N., De Zutter S., Heyrman L., Lenaerts A.S., Norrback K.F., De Rijk P., Nilsson L.G., Goossens D., Adolfsson R., Del-Favero J. Support for NRG1 as a susceptibility factor for schizophrenia

- in a northern Swedish isolated population. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009, Aug. 66(8): 828–837.
7. Alenius M., Wadelius M., Dahl M.L., Hartvig P., Lindström L., Hammarlund-Udenaes M. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting. *J. Psychiatr. Res.* 2008, Sep. 42(11): 884–893.
  8. Alvarez S., Mas S., Gassó P., Bernardo M., Parellada E., Lafuente A. Lack of association between schizophrenia and polymorphisms in dopamine metabolism and transport genes. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010, Dec. 24(6): 741–747. doi: 10.1111/j.1472-8206.2009.00807.x.
  9. Anttila S., Illi A., Kampman O., Mattila K.M., Lehtimäki T., Leinonen E. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics. *J. Neural. Transm.* 2005. 112: 885–890.
  10. Ayalew M.H., Le-Niculescu H., Levey D.F., Jain N., Changala B., Patel S.D., Winiger E., Breier A., Shekhar A., Amdur R., Koller D., Nurnberger J.I., Corvin A., Geyer M., Tsuang M.T., Salomon D., Schork N.J., Fanous A.H., O'Donovan M.C., Niculescu A.B. Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Mol. Psychiatry*. 2012, Sep. 17(9): 887–905. doi: 10.1038/mp.2012.37
  11. Barnett J.H., Heron J., Ring S.M., Golding J., Goldman D., Xu K., Jones P.B. Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *Am. J. Psychiatry*. 2007. 164: 142–149.
  12. Barros C.S., Calabrese B., Chamero P., Roberts A.J., Korzus E., Lloyd K., Stowers L., Mayford M., Halpain S., Muller U. Impaired maturation of dendritic spines without disorganization of cortical cell layers in mice lacking *nrg1/erbB* signaling in the central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. 106: 4507–4512.
  13. Battaglia G., Bruno V., Ngomba R.T., Di Grezia R., Copani A., Nicoletti F. Selective activation of group-II metabotropic glutamate receptors is protective against excitotoxic neuronal death. *Eur. J. Pharmacol.* 1998. 356: 271–274.
  14. Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Marion S., Lefkowitz R.J., Gainetdinov R.R., Caron M.G. An akt/[beta]-arrestin 2/pp2a signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*. 2005. 122: 261–273.
  15. Benson M.A., Newey S.E., Martin-Rendon E., Hawkes R., Blake D.J. Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J. Biol. Chem.* 2001. 276: 24232–24241.
  16. Berridge C.W., Devilbiss D.M., Andrzejewski M.E., Arnsten A.F.T., Kelley A.E., Schmeichel B., Hamilton C., Spencer R.C. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol. Psychiatry*. 2006. 60: 1111–1120.

17. Bertolino A., Taurisano P., Pisciotto N.M., Blasi G., Fazio L., Romano R., Gelao B., Lo Bianco L., Lozupone M., Di Giorgio A., Caforio G., Sambataro F., Niccoli-Asabella A., Papp A., Ursini G., Sinibaldi L., Papolizio T., Sadee W., Rubini G. Genetically determined measures of striatal D2 signaling predict prefrontal activity during working memory performance. *PLoS One*. 2010, Feb. 22. 5(2): e9348. doi: 10.1371/journal.pone.0009348.
18. Bilder R.M., Volavka J., Czobor P., Malhotra A.K., Kennedy J.L., Ni X., Goldman R.S., Hoptman M.J., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L., McEvoy J.P., Kunz M., Chakos M., Cooper T.B., Lieberman J.A. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2002. 52: 701–707.
19. Bilder R.M., Volavka J., Lachman H.M., Grace A.A. The Catechol-O-Methyltransferase Polymorphism: Relations to the Tonic–Phasic Dopamine Hypothesis and Neuropsychiatric Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 2004. 29: 1943–1961.
20. Bird J.M. Computed tomographic brain studies and treatment response in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*. 1985. 30: 251–254.
21. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T., St. Clair D.M., Porteous D.J., Muir W.J. Schizophrenia and affective disorders—co-segregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am. J. Hum. Genet.* 2001. 69(2): 428–433.
22. Blasi G., Napolitano F., Ursini G., Taurisano P., Romano P., Caforio G., Fazio L., di Giorgio G.B., Iacovelli L., Sinibaldi L., Papolizio T., Usiello A., Bertolino A. DRD2/AKT1 interaction on D2 c-AMP independent signaling, attentional processing, and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. 108(3): 1158–1163.
23. Blouin J.L., Dombroski B.A., Nath S.K., Lasseter V.K., Wolyniec P.S., Nestadt G., Thornquist M., Ullrich G., McGrath J., Kasch L., Lamacz M., Thomas M.G., Gehrig C., Radhakrishna U., Snyder S.E., Balk K.G., Neufeld K., Swartz K.L., DeMarchi N., Papadimitriou G.N., Dikeos D.G., Stefanis C.N., Chakravarti A., Childs B., Housman D.E., Kazazian H.H., Antonarakis S., Pulver A.E. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat. Genet.* 1998, Sep. 20(1): 70–73.
24. Bombin I., Arango C., Mayoral M., Castro-Fornieles J., Gonzalez-Pinto A., Gonzalez-Gomez C., Moreno D., Parellada M., Baeza I., Graell M., Otero S., Saiz P.A., Patino-Garcia A. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *Am. J. Med. Genet. Part B*. 2008. 147B(6): 873–879.
25. Bray N.J., Preece A., Williams N.M., Moskvina V., Buckland P.R., Owen M.J., O'Donovan M.C. Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced DTNBP1 expression. *Hum. Mol. Genet.* 2005. 14: 1947–1954.

26. Bruer D., Strobel A., Hensch T., Diers K., Lesch K.P., Brocke B. Genetic variation of serotonin receptor function affects prepulse inhibition of the startle. *J. Neural. Transm.* 2009, May. 116(5): 607–613.
27. Buckley P.F., Pillai A., Evans D., Stirewalt E., Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2007. 91: 1–5.
28. Byerley W., Coon H., Hoff M., Holik J., Waldo M., Freedman R., Caron M.G., Giros B. Human dopamine transporter gene not linked to schizophrenia in multigenerational pedigrees. *Hum. Hered.* 1993. 43: 319–322.
29. Callicott J.H., Straub R.E., Pezawas L., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Verchinski B.A., Meyer-Lindenberg A., Balkissoon R., Kolachana B., Goldberg T.E., Weinberger D.R. Variation in *disc1* affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. 102: 8627–8632.
30. Camargo L.M., Collura V., Rain J.C. Disrupted in Schizophrenia 1 Interaction: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2007. 12(1): 74–86.
31. Chen Q., He G., Chen Q., Wu S., Xu Y., Feng G., Li Y., Wang L., He L. A case–control study of the relationship between the metabotropic glutamate receptor 3 gene and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophr. Res.* 2005. 73: 21–26.
32. Collier D.A., Arranz M.J., Sham P., Battersby S., Vallada H., Gill P., Aitchison K.J., Sodhi M., Li T., Roberts G.W., Smith B., Morton J., Murray R.M., Smith D., Kirov G. The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. *NeuroReport.* 1996a. 7: 1675–1679.
33. Collier D.A., Stoeber G., Li T., Heils A., Catalano M., Di Bella D., Arranz M.J., Murray R.M., Vallada H.P., Bengel D., Müller C.R., Roberts G.W., Smeraldi E., Kirov G., Sham P., Lesch K.P. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol. Psychiatry.* 1996b. 1: 453–460.
34. Collins A.L., Kim Y., Sklar P., International Schizophrenia Consortium, O'Donovan M.C., Sullivan P.F. Hypothesis-driven candidate genes for schizophrenia compared to genome-wide association results. *Psychol. Med.* 2012, Mar. 42(3): 607–616.
35. Coon H., Jensen S., Holik J., Hoff M., MylesWorsley M., Reimherr F., Wender P., Waldo M., Freedman R., Leppert M., Byerley W. Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 1994. 54: 59–71.
36. Coon H., Myles-Worsley M., Orr-Urtreger A., Olincy A., Davis A., Polymeropoulos M., Holik J., Hopkins J., Hoff M., Rosenthal J., Waldo M.C., Reimherr F., Wender P., Yaw J., Young D.A., Breese C.R., Adams C., Patterson D., Adler L.E., Kruglyak L., Leonard S., Byerley W. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. 94: 587–592.

37. Coyle J.T., Tsai G. The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004. 174: 32–38.
38. Crocq M.A., Mant R., Asherson P., Williams J., Hode Y., Mayerova A., Collier D., Lannfelt L., Sokoloff P., Schwartz J.C., Gill M., Macher J.P., McGuffin P., Owen M.J. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J. Med. Genet.* 1992. 29(12): 858–860.
39. Cubells J.F., Kranzler H.R., McCance-Katz E., Anderson G.M., Malison R.T., Price L.H., Gelernter J. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *J. Mol. Psychiatry*. 2000, Jan. 5(1): 56–63.
40. Davidge K.M., Atkinson L., Douglas L., Lee V., Shapiro S., Kennedy J.L., Beitchman J.H. Association of the serotonin transporter and 5HT1Dbeta receptor genes with extreme, persistent and pervasive aggressive behaviour in children. *Psychiatr. Genet.* 2004, Sep. 14(3): 143–146.
41. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization *Am. J. Psychiatry*. 1991, Nov. 148(11): 1474–1486.
42. De Quervain D.J., Papassotiropoulos A. Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. 103: 4270–4274.
43. Dempster E., Touloupoulou T., McDonald C., Bramon E., Walshe M., Filbey F., Wickham H., Sham P.C., Murray R.M., Collier D.A. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005, Apr. 5. 134B(1): 73–75.
44. Dmitrzak-Weglarz M., Rybakowski J.K., Slopian A., Czerski P.M., Leszczynska-Rodziewicz A., Kapelski P., Kaczmarkiewicz-Fass M., Hauser J. Dopamine receptor D1 gene –48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population. *Neuropsychobiology*. 2006. 53(1): 46–50.
45. Dominguez E., Loza M.I., Padin F., Gesteira A., Paz E., Paramo M., Brenlla J., Pumar E., Iglesias F., Cibeira A., Castro M., Caruncho H., Carracedo A., Costas J. Extensive linkage disequilibrium mapping at HTR2A and DRD3 for schizophrenia susceptibility genes in the Galician population. *Schizophr. Res.* 2007. 90: 123–129.
46. Dubertret C., Gouya L., Hanoun N., Deybach J.C., Adès J., Hamon M., Gorrwood P. The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004. 67: 75–85.
47. Duveau V., Laustela S., Barth L., Gianolini F., Vogt K.E., Keist R., Chandra D., Homanics G.E., Rudolph U., Fritschy J.M. Spatiotemporal specificity of GABA<sub>A</sub> receptor-mediated regulation of adult hippocampal neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* 2011, Aug. 34(3): 362–373.

48. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R. Effect of Comt Val (108/158) Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. 98: 6917–6922.
49. Egan M.F., Straub R.E., Goldberg T.E., Yakub I., Callicott J.H., Hariri A.R., Mattay V.S., Bertolino A., Hyde T.M., Shannon-Weickert C., Akil M., Crook J., Vakkalanka R.K., Balkissoon R., Gibbs R.A., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. 101(43): 12604–12609.
50. Ekelund J., Hennah W., Hiekkalinna T., Parker A., Meyer J., Lonnqvist J., Peltonen L. Replication of 1q42 linkage in finnish schizophrenia pedigrees. *Mol. Psychiatry*. 2004. 9: 1037–1041.
51. Elsworth J.D., Roth R.H. Dopamine autoreceptor pharmacology and function. In: *Dopamine Receptors*. Ed. R.L. Neve. Totowa, NJ: Humana Press, 1997. 232–265 pp.
52. Ettinger U., Joobor R.D.E., Guzman R., O'Driscoll G.A. Schizotypy, attention deficit hyperactivity disorder, and dopamine genes. *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2006, Dec. 60(6): 764–767.
53. Fienberg A.A., Hiroy N., Mermelsten P., Song W.J., Snyder G.L., Nishi A., Cheramy A., O'Callaghan J.P., Miller D.B., Cole D.G. DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. *Science*. 1998. 281: 838–842.
54. Freedman R., Leonard S., Gault J.M., Hopkins J., Cloninger C.R., Kaufmann C.A., Tsuang M.T., Farone S.V., Malaspina D., Svrakic D.M., Sanders A., Gejman P. Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13–14 locus of the alpha 7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am. J. Med. Genet*. 2001. 105: 20–22.
55. Freedman R., Coon H., Myles-Worsley M., Orr-Urtreger A., Olincy A., Davis A., Polymeropoulos M., Holik J., Hopkins J., Hoff M., Rosenthal J., Waldo M.C., Reimherr F., Wender P., Yaw J., Young D.A., Breese C.R., Adams C., Patterson D., Adler L.E., Leonard S., Byerley W. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997, Jan. 21. 94(2): 587–592.
56. Fujii Y., Shibata H., Kikuta R., Makino C., Tani A., Hirata N., Shibata A., Ninomiya H., Tashiro N., Fukumaki Y. Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) with schizophrenia. *Psychiatr. Genet*. 2003. 13: 71–76.
57. Galderisi S., Maj M., Kirkpatrick B., Piccardi P., Mucci A., Invernizzi G., Rossi A., Pini S., Vita A., Cassano P., Stratta P., Severino G., del Zompo M. COMT Val(158)Met and BDNF C(270)T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study. *Schizophr. Res*. 2005. 73: 27–30.

58. Gao M., Jin Y., Yang K., Zhang D., Lukas R.J., Wu J. Mechanisms involved in systemic nicotine-induced glutamatergic synaptic plasticity on dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J. Neurosci.* 2010, Oct. 13. 30(41): 13814–13825.
59. Gasparini M., Fabrizio E., Bonifati V., Meco G. Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 1997. 104: 887–894.
60. Gejman P.V., Sanders A.R., Badner J.A., Cao Q.H., Zhang J. Linkage analysis of schizophrenia to chromosome 15. *Am. J. Med. Genet.* 2001. 105: 789–793.
61. Giller E.L. Jr., Young J.G., Breakefield X.O., Carbonari C., Braverman M., Cohen D.J. Monoamine oxidase and catechol-O-methyltransferase activities in cultured fibroblasts and blood cells from children with autism and the Gilles de la Tourette syndrome. *Psychiatry. Res.* 1980. 2: 187–197.
62. Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am. J. Psychiatry.* 2003. 160: 469–476.
63. Greengard P., Allen P.B., Nairn A. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron.* 1999. 23: 435–447.
64. Greenwood T.A., Braff D.L., Light G.A., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Doobie D.J., Freedman R., Green M.F., Gur R.E., Gur R.C., Mintz J., Nuechterlein K.H., Olincy A., Radant A.D., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Schork N.J. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007, Nov. 64(11): 1242–1250.
65. Grillo R.W., Ottoni G.L., Leke R., Souza D.O., Portela L.V., Lara D.R. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *J. Psychiatr. Res.* 2007. 41: 31–35.
66. Grunder G., Carlsson A., Wong D. Mechanisms of new antipsychotic medications. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. 60: 974–977.
67. Grymek K., Jukaszewicz S., Faron-Gyreckaa A., Tworzydło M., Polit A., Dziedzicka-Wasylewska M. Role of silent polymorphisms within the dopamine D1 receptor associated with schizophrenia on D1-D2 receptor heterodimerization. *Pharmacol. Rep.* 2009, Nov-Dec. 61(6): 1024–1033.
68. Gurling H.M., Kalsi G., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Sherrington R., Mankoo B.S., Read T., Murphy P., Blaveri E., McQuillin A., Petursson H., Curtis D. Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am. J. Hum. Genet.* 2001, Mar. 68(3): 661–673.
69. Gutiérrez B., Rosa A., Papiol S., Arrufat F.J., Catalán R., Salgado P., Peralta V., Cuesta M.J., Fañanás L. Identification of two risk haplotypes for schizophrenia



- and bipolar disorder in the synaptic vesicle monoamine transporter gene (SVMT). *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2007, Jun. 5. 144B(4): 502–507.
70. Hamidovic A., Dlugos A., Skol A., Palmer A.A., de Wit H. Evaluation of genetic variability in the dopamine receptor D2 in relation to behavioral inhibition and impulsivity/ sensation seeking: an exploratory study with d-amphetamine in healthy participants. *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2009, Dec. 17(6): 374–383.
  71. Haraldsson H.M., Ettinger U., Magnusdottir B.B., Sigmundsson T., Sigurdsson E., Ingason A., Petursson H. Catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism and antisaccade eye movements in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2010, Jan. 36(1): 157–164.
  72. Herken H., Erdal M.E. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatric Genet.* 2001. 11: 105–109.
  73. Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S., Fowler W.L., O'Laughlin I.A., Meltzer H.Y. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J. Neurochem.* 2001, Mar. 76(5): 1521–1531.
  74. Illi A., Mattila K.M., Kampman O., Anttila S., Roivas M., Lehtimäki T., Leinonen E. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003, Oct. 23(5): 429–434.
  75. Ioannidis J.P., Ntzani E.E., Trikalinos T.A., Contopoulos-Ioannidis D.G. Replication validity of genetic association studies. *Nat. Genet.* 2001. 29: 306–309.
  76. Jacewicz R., Gaiecki P., Florkowski A., Berent J. Association of the tyrosine hydroxylase gene polymorphism with schizophrenia in the population of central Poland. *Psychiatr. Pol.* 2008, Jul-Aug. 42(4): 583–593.
  77. Javitt D.C., Steinschneider M., Schroeder C.E., Arezzo J.C. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. 93: 11962–11967.
  78. Javitt D.C., Zukin S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1991. 148: 1301–1308.
  79. Jonsson E.G., Flyckt L., Burgert E., Crocq M.A., Forslund K., Mattila-Even-den M., Rylander G., Asberg M., Nimgaonkar V.L., Edman G., Bjerkenstedt L., Wiesel F.A., Sedvall G.C. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr. Genet.* 2003. 13: 1–12.
  80. Jonsson E.G., Kaiser R., Brockmoller J., Nimgaonkar V.L., Crocq M.A. Meta-analysis of the dopamine D3 receptor gene (DRD3) Ser9Gly variant and schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* 2004. 14: 9–12.

81. Józko P., Słowińska-Lisowska M., Łaczmański Ł., Mędraś M. Polymorphic variants of neurotransmitter receptor genes may affect sexual function in aging males: data from the HALS study. *Neuroendocrinology*. 2013. 98(1): 51–59.
82. Kaiser R., Tremblay P.B., Schmider J., Henneken M., Dettling M., Müller-Oerlinghausen B., Uebelhack R., Roots I., Brockmoeller J. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizophrenic and residual subtypes of schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2001. 6: 179–185.
83. Kang H.J., Choe B.M., Kim S.H., Son S.R., Lee K.M., Kim B.G., Hong Y.S. No Association Between Functional Polymorphisms in COMT and MTHFR and Schizophrenia Risk in Korean Population. *Epidemiol. Health*. 2010, Dec 24. 32: e2010011.
84. Karayiorgou M., Sobin C., Blundell M.L., Galke B.L., Malinova L., Goldberg P., Ott J., Gogos J.A. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*. 1999. 45: 1178–1189.
85. Kaufmann C.A., Suarez B., Malaspina D., Pepple J., Svrakic D., Markel P.D., Meyer J., Zambuto C.T., Schmitt K., Matise T.C., Harkavy-Friedman J.M., Hampe C., Lee H., Shore D., Wynne D., Faraone S.V., Tsuang M.T., Cloninger C.R. NIMH Genetics Initiative Millenium Schizophrenia Consortium: linkage analysis of African-American pedigrees. *Am. J. Med. Genet*. 1998. 81: 282–289.
86. Kircher T., Krug A., Markov V., Whitney C., Krach S., Zerres K., Eggermann T., Stucker T., Shah N.J., Treutlein J., Nöthen M.M., Becker T., Rietschel M. Genetic variation in the schizophrenia-risk gene neuregulin 1 correlates with brain activation and impaired speech production in a verbal fluency task in healthy individuals. *Hum. Brain Mapp*. 2009. 30(10): 3406–3416.
87. Knott V., Millar A., Fisher D., Albert P. Effects of nicotine on the amplitude and gating of the auditory P50 and its influence by dopamine D2 receptor gene polymorphism. *Neuroscience*. 2010, Mar. 10. 166(1): 145–156.
88. Kotler M., Barak P., Cohen H., Averbuch I.E., Grinshpoon A., Gritsenko I., Nemanov L., Ebstein R.P. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am. J. Med. Genet*. 1999. 88: 628–633.
89. Kristal J.H., Karper L.P., Seibyl J.P., Freeman G.K., Delaney R., Bremner J.D., Heninger G.R., Bowers M.B. Jr., Charney D.S. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1994. 51: 199–214.
90. Kunugi H., Nanko S., Hirasawa H., Kato N., Nabika T., Kobayashi S. Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Schizophr. Res*. 2003. 62: 281–283.

91. Kurumaji A., Kuroda T., Yamada K., Yoshikawa T., Toru M. An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first intron of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample. *J. Neural Transm.* 2001. 108(4): 489–495.
92. Lahti A.C., Koffel B., LaPorte D., Tamminga C.A. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1995. 13: 9–19.
93. Lane H.Y., Huang C.L., Wu P.L., Liu Y.C., Chang Y.C., Lin P.Y., Chen P.W., Tsai G. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 645–649.
94. Law A.J., Lipska B.K., Weickert C.S., Hyde T.M., Straub R.E., Hashimoto R., Harrison P.J., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006, Apr. 25. 103(17): 6747–6752.
95. Lawford B.R., Barnes M., Swagell C.D., Connor J.P., Burton S.C., Heslop K., Voisey J., Morris C.P., Nyst P., Noble E.P., Young R.M. DRD2/ANKK1 Taq1A (rs 1800497 C>T) genotypes are associated with susceptibility to second generation antipsychotic-induced akathisia. *Schizophr. Bull.* 2013, Jul. 39(4): 848–856.
96. Lee Y.H., Bae S.C., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Genome-wide pathway analysis of genome-wide association studies on systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Mol. Biol. Rep.* 2012, Dec. 39(12): 10627–10635.
97. Leonard S., Gault J., Moore T., Hopkins J., Robinson M., Olincy A., Adler L.E., Cloninger C.R., Kaufmann C.A., Tsuang M.T., Faraone S.V., Malaspina D., Svrakic D.M., Freedman R. Further investigation of a chromosome 15 locus in schizophrenia: analysis of affected sibpairs from the NIMH Genetics Initiative. *Am. J. Med. Genet.* 1998. 81: 308–312.
98. Li D., He L. Meta-analysis shows association between the tryptophanhydroxylase (TPH) gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 2006. 120(1): 22–30.
99. Li T., Yang L., Wiese C., Xu C.T., Zeng Z., Giros B., Caron M.G., Moises H.W., Liu X. No association between alleles or genotypes at the dopamine transporter gene and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994. 52: 17–23.
100. Libermann R.P. Coping and Competence as Protective Factors in the Vulnerability – Stress Model of Schizophrenia. In: *Treatment of Schizophrenia – Family Assessment and Intervention.* Eds. Goldstein M.J., Hand I., Hahlweg K. Berlin: Springer Verlag, 1986. 201–215.
101. Lindgren N., Xu Z.Q., Herrera-Marschitz M., Haycock J., Hökfelt T., Fisone G. Dopamine D(2) receptors regulate tyrosine hydroxylase activity and phosphorylation at Ser40 in rat striatum. *Eur. J. Neurosci.* 2001, Feb. 13(4): 773–780.

102. Liu J., Shi Y., Tang W., Guo T., Li D., Yang Y., Zhao X., Wang H., Li X., Feng G., Gu N., Zhu S., Liu H., Guo Y., Shi J., Sang H., Yan L., He L. Positive association of the human GABA-A-receptor beta 2 subunit gene haplotype with schizophrenia in the Chinese Han population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005. 334: 817–823.
103. Liu L., Jia F., Yuan G., Chen Z., Yao J., Li H., Fang C. Tyrosine hydroxylase, interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are overexpressed in peripheral blood mononuclear cells from schizophrenia patients as determined by semi-quantitative analysis. *Psychiatry Res.* 2010, Mar. 30. 176(1): 1–7.
104. Lo W.S., Harano M., Gawlik M., Yu Z., Chen J., Pun F.W., Tong K.L., Zhao C., Ng S.K., Tsang S.Y., Uchimura N., Stober G., Xue H. GABRB2 association with schizophrenia: commonalities and differences between ethnic groups and clinical subtypes. *Biol. Psychiatry.* 2007, Mar. 1. 61(5): 653–660.
105. Lo W.S., Lau C.F., Xuan Z., Chan C.F., Feng G.Y., He L., Cao Z.C., Liu H., Luan Q.M., Xue H. Association of SNPs and haplotypes in GABAA receptor beta2 gene with schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2004. 9: 603–608.
106. Lu B.Y., Martin K.E., Edgar J.C., Smith A.K., Lewis S.F., Escamilla M.A., Miller G.A., Cative J.M. Effect of catechol O-methyltransferase val(158)met polymorphism on the p50 gating endophenotype in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2007, Oct. 1. 62(7): 822–825.
107. Ludecke B., Bartholome K. Frequent sequence variant in the human tyrosine hydroxylase gene. *Hum. Genet.* 1995, Jun. 95(6): 716.
108. Malhotra A.K., Goldman D., Mazzanti C., Clifton A., Breier A., Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol. Psychiatry.* 1998. 3: 328–332.
109. Maqbool A., Hall A.S., Ball S.G., Balmforth A.J. Common polymorphisms of h1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet.* 1999. 353: 897.
110. Martinez D., Gelernter J., Ali-Dargham A., van Dyck C.H., Kegeles L., Inmis R.B., Laruelle M. The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2001. 24: 553–560.
111. Mattay V.S., Goldberg T.E., Fera F., Hariri A.R., Tessitore A., Egan M.F., Kolachana B., Callicott J.H., Weinberger D.R. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, May. 13. 100(10): 6186–6191.
112. McIntosh A.M., Moorhead T.W.J., Job D., Lymer G.K.S., Munoz Maniega S., McKirdy J., Sussmann J.E.D., Baig B.J., Bastin M.E., Porteous D., Evans K.L., Johnstone E.C., Lawrie S.M., Hall J. The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Mol. Psychiatry.* 2008. 13(11): 1054–1059.

113. Mei L., Xiong W.C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008. 9(6): 437–452.
114. Michailidis C., Karpouzis A., Kourmouli N., Tripsianis G., Diplas A., Veletza S. Notch2, notch4 gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Eur. J. Dermatol.* 2013, Apr. 1. 23(2): 146–153.
115. Millar J.K., Wilson-Annan J.C., Anderson S. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 2000. 9(9): 1415–1423.
116. Mirnics K., Middleton F.A., Stanwood G.D., Lewis D.A., Levitt P. Disease-specific changes in regulator of g-protein signaling 4 (rgs4) expression in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2001. 6: 293–301.
117. Montag C., Hartmann P., Merz M., Burk C., Reuter M. D2 receptor density and prepulse inhibition in humans: negative findings from a molecular genetic approach. *Behav. Brain Res.* 2008, Mar. 5. 187(2): 428–432.
118. Munafo M.R., Bowes L., Clark T.G., Flint J. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol. Psychiatry.* 2005. 10: 765–770.
119. Nakamura K., Koyama Y., Takahashi K., Tsurui H., Xiu Y., Ohtsuji M., Lin Q.S., Sugawara Y., Sawabe K., Ohashi A., Ohnuma T., Arai H., Nishimura H., Hasegawa H., Hirose S. Requirement of tryptophan hydroxylase during development for maturation of sensorimotor gating. *J. Mol. Biol.* 2006, Oct. 20. 363(2): 345–354.
120. Naylor L., Dean B., Opeskin K., Pavey G., Hill C., Keks N., Copolov D. Changes in the serotonin transporter in the hippocampus of subjects with schizophrenia identified using (3H) paroxetine. *J. Neural. Transm.* 1996. 103: 749–757.
121. Neddens J., Vullhorst D., Paredes D., Buonanno A. Neuregulin links dopaminergic and glutamatergic neurotransmission to control hippocampal synaptic plasticity. *Commun. Integr. Biol.* 2009, May. 2(3): 261–264.
122. Numakawa T., Yagasaki Y., Ishimoto T., Okada T., Suzuki T., Iwata N., Ozaki N., Taguchi T., Tatsumi M., Kamijima K., Straub R.E., Weinberger D.R., Kunugi H., Hashimoto R. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 2004. 13: 2699–2708.
123. Ohnuma T., Augood S.J., Arai H., McKenna P.J., Emson P.C. Measurement of GABAergic parameters in the prefrontal cortex in schizophrenia: focus on GABA content, GABA(A) receptor  $\delta$ -1 subunit messenger RNA and human GABA transporter-1 (HGAT-1) messenger RNA expression. *Neuroscience.* 1999. 93: 441–448.
124. Papagni S.A., Mechelli A., Prata D.P., Kambeitz J., Fu C.H., Picchioni M., Walshe M., Touloupoulou T., Bramon E., Murray R.M., Collier D.A., Bellomo A., McGuire P. Differential effects of DAAO on regional activation and functional connectivity in schizophrenia, bipolar disorder and controls. *Neuroimage.* 2011, Jun. 15. 56(4): 2283–2291.

125. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. The 1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biol. Psychiatry*. 2004, Sep. 15. 56(6): 406–410.
126. Parwani A., Weiler M.A., Blaxton T.A., Warfel D., Hardin M., Frey K., Lahti A.C. The effects of a subanesthetic dose of ketamine on verbal memory in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005. 183: 265–274.
127. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F., Lowe S.L., Jackson K.A., Andreev B.V., Avedisova A.S., Bardenstein L.M., Gurovich I.Y., Morozova M.A., Mosolov S.N., Neznanov N.G., Reznik A.M., Smulevich A.B., Tochilov V.A., Johnson B.G., Monn J.A., Schoepp D.D. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat. Med.* 2007. 13: 1102–1107.
128. Pearson T.A., Manolio T.A. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*. 2008, Mar. 299(11): 1335–1344.
129. Peñas-Lledó E.M., Dorado P., Cáceres M.C., de la Rubia A., Llerena A. Association between T102C and A-1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>) gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. 45(7): 835–838.
130. Perry T.L., Kish S.J., Buchanan J., Hansen S. Gamma-Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. *Lancet*. 1979. 1: 237–239.
131. Persico A.M., Catalano M. Lack of association between dopamine transporter gene polymorphisms and delusional disorder. *Am. J. Med. Genet.* 1998. 81: 163–165.
132. Petrovsky N., Quednow B.B., Ettinger U., Schmechtig A., Mussner R., Collier D.A., Kuhn K.U., Maier W., Wagner M., Kumari V. Sensorimotor gating is associated with CHRNA3 polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2010a, Jun. 35(7): 1429–1439.
133. Petrovsky N., Schmechtig A., Flomen R.H., Kumari V., Collier D., Makoff A., Wagner M., Ettinger U. CHRFAM7A copy number and 2-bp deletion polymorphisms and antisaccade performance. *Genes. Brain. Behav.* 2010b, Aug. 9(6): 621–627.
134. Petryshen T.L., Middleton F.A., Tahl A.R., Rockwell G.N., Purcell S., Aldinger K.A., Kirby A., Morley C.P., McGann L., Gentile K.L., Waggoner S.G., Medeiros H.M., Carvalho C., Macedo A., Albus M., Maier W., Trixler M., Eichhammer P., Schwab S.G., Wildenauer D.B., Azevedo M.H., Pato M.T., Pato C.N., Daly M.J., Sklar P. Genetic investigation of chromosome 5q GABAA receptor subunit genes in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 2005. 10: 1074–1088.
135. Polesskaya O.O., Aston C., Sokolov B.P. Allele C-specific methylation of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1. *J. Neurosci. Res.* 2006. 83: 362–373.
136. Prata D.P., Mechelli A., Fu C.H.Y., Picchioni M., Kane F., Kalidindi S., McDonald C., Kravariti E., Touloupoulou T., Miorrelli A., Murray R., Collier D.A.,

- McGuire P.K. Effect of disrupted-in-schizophrenia-1 on prefrontal cortical function. *Mol. Psychiatry*. 2008. 13(10): 915–917.
137. Quednow B.B., Ettinger U., Mössner R., Rujescu D., Giegling I., Collier D.A., Schmechtig A., Kuhn K.U., Maier W., Wagner M., Kumari V. The schizophrenia risk allele C of the TCF4 rs9960767 polymorphism disrupts sensorimotor gating in schizophrenia spectrum and healthy volunteers. *J. Neurosci*. 2011, May. 4. 31(18): 6684–6691.
138. Quednow B.B., Wagner M., Moessner R., Maier W., Kuehn K.U. Sensorimotor gating of schizophrenia patients depends on Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Schizophr. Bull.* 2010, Mar. 36(2): 341–346.
139. Quednow B.B., Kuehn K.U., Moessner R., Schwab S.G., Schuhmacher A., Maier W., Wagner M. Sensorimotor gating of schizophrenia patients is influenced by 5-HT2A receptor polymorphisms. *Biol. Psychiatry*. 2008. 64: 434–437.
140. Riley B.P., Makoff A.M., Magudi-Carter M., Jenkins T.J., Williamson R., Collier D.A., Murray R.M. Haplotype transmission disequilibrium and evidence for linkage of the CHRNA7 gene region to schizophrenia in Southern African Bantu families. *Am. J. Med. Genet.* 2000. 96: 196–201.
141. Roffman J.L., Gollub R.L., Calhoun V.D., Wassink T.H., Weiss A.P., Ho B.C., White T., Clark V.P., Fries J., Andreasen N.C., Goff. D.C., Manoach D.S. MTHFR 677C → T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158Val → Met. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008, Nov. 11. 105(45): 17573–17578.
142. Roussos P., Giakoumaki S.G., Adamaki E., Anastasios G., Nikos R.K., Bitsios P. The association of schizophrenia risk D-amino acid oxidase polymorphisms with sensorimotor gating, working memory and personality in healthy males. *Neuropsychopharmacology*. 2011a, Jul. 36(8): 1677–1688.
143. Roussos P., Giakoumaki S.G., Adamaki E., Bitsios P. The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biol Psychiatry*. 2011b, Mar. 1. 69(5): 479–486.
144. Saadat M. Chromosomal distribution of schizophrenia susceptibility loci. *J. Mol. Neurosci*. 2013, Oct. 51(2): 401–402.
145. Sanders A.R., Cao Q., Taylor J., Levin T.E., Badner J.A., Cravchik A., Comeron J.M., Naruya S., Del Rosario A., Salvi D.A., Walczyk K.A., Mowry B.J., Levinson D.F., Crowe R.R., Silverman J.M., Gejman P.V. Genetic diversity of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene. *Genomics*. 2001, Feb. 15. 72(1): 1–14.
146. Sartorius L.J., Weinberger D.R., Hyde T.M., Harrison P.J., Kleinman J.L., Lipska B.K. Expression of a GRM3 Splice Variant is Increased in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Individuals Carrying a Schizophrenia Risk SNPS. *Neuropsychopharmacology*. 2008. 33: 2626–2634.
147. Sartorius L.J., Nagappan G., Lipska B.K., Lu B., Sei Y., Ren-Patterson R. Alternative splicing of human metabotropic glutamate receptor 3. *J. Neurochem*. 2006. 96: 1139–1148.

148. Saykin A.J., Gur R.C., Gur R.E., Mozley P.D., Mozley L.H., Resnick S.M., Kester D.B., Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1991. 48: 618–624.
149. Schmechtig A., Vassos E., Kumari V., Hutton S.B., Collier D.A., Morris R.G., Williams S.C., Ettinger U. Association of Neuregulin 1 rs3924999 genotype with antisaccades and smooth pursuit eye movements. *Int. J. Neuropsychopharmacology*. 2009, Mar. 12(2): 267–273.
150. Schwab S.G., Hallmayer J., Albus M., Borrmann M., Segman R.H., Hanses C. A genome-wide autosomal screen for schizophrenia susceptibility loci in 71 families with affected siblings: support for loci on chromosome 10p and 6. *Mol. Psychiatry*. 2000. 5: 638–649.
151. Schwab S.G., Wildenauer D.B. Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci*. 2013, Nov. 263(Suppl 2): S147–154. doi: 10.1007/s00406-013-0450-z. Epub 2013, Sep. 27.
152. Shaikh M., Hall M.H., Schulze K., Dutt A., Walshe M., Williams I., Constante M., Picchioni M., Touloupoulou T., Collier D., Rijdsdijk F., Powell J., Arranz M., Murray R.M., Bramon E. Do COMT, BDNF and NRG1 polymorphisms influence P50 sensory gating in psychosis? *Psychol. Med*. 2011, Feb. 41(2): 263–276.
153. Shelley A.M., Ward P.B., Catts S.V., Michie P.T., Andrews S., McConaghy N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1991. 30: 1059–1062.
154. Shinoda T., Taya S., Tsuboi D. DISC1 regulates eutrophin-induced axon elongation via interaction with Grb2. *J. Neurosci*. 2007. 27(1): 4–14.
155. Simons C.J., van Winkel R., Kahn R.S., Cahn W., Linszen D.H., de Haan L., van Os J., Wiersma D., Bruggeman R., Krabbendam L., Myin-Germeyns I. Intermediate phenotype analysis of patients, unaffected siblings, and healthy controls identifies VMAT2 as a candidate gene for psychotic disorder and neurocognition. *Schizophr. Bull*. 2013, Jul. 39(4): 848–856.
156. Simpson M.D., Slater P., Deakin J.F., Royston M.C., Skan W.J. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. *Neurosci. Lett*. 1989. 107: 211–215.
157. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., Mulder R.T., Kennedy M.A. A polymorphism in the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with “paranoid ideation” in patients with major depression. *Biol. Psychiatry*. 2002. 51(5): 365–369.
158. Stephens S.H., Logel J., Barton A., Franks A., Schultz J., Short M., Dickenson J., James B., Fingerlin T.E., Wagner B., Hodgkinson C., Graw S., Ross R.G., Freedman R., Leonard S. Association of the 5'-upstream regulatory region of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7) with schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2009, Apr. 109(1–3): 102–112.
159. Stoeber G., Jatzke S., Heils A., Jungkunz G., Fuchs E., Knapp M., Riederer P., Lesch K.P. Susceptibility for schizophrenia is not influenced by a functional



- insertion/ deletion variant in the promotor of the serotonin transporter gene. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998. 248: 82–86.
160. Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J., Ma Y., Webb B.T., Myakishev M.V., Harris-Kerr C., Wormley B., Sadek H., Kadambi B., Cesare A.J., Gibberman A., Wang X., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2002. 71: 337–348.
161. Straub R.E., Lipska B.K., Egan M.F., Goldberg T.E., Callicott J.H., Mayhew M.B., Vakkalanka R.K., Kolachana B.S., Kleinman J.E., Weinberger D.R. Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Mol. Psychiatry*. 2007, Sep. 12(9): 854–869.
162. Suarez B.K., Duan J., Sanders A.R., Hinrichs A.L., Jin C.H., Hou C., Buccola N.G., Hale N., Weilbaecher A.N., Nertney D.A., Olincy A., Green S., Schaffer A.W., Smith C.J., Hannah D.E., Rice J.P., Cox N.J., Martinez M., Mowry B.J., Amin F., Silverman J.M., Black D.W., Byerley W.F., Crowe R.R., Freedman R., Cloninger C.R., Levinson D.F., Gejman P.V. Genomewide linkage scan of 409 European-ancestry and African American families with schizophrenia: suggestive evidence of linkage at 8p23.3-p21.2 and 11p13.1-q14.1 in the combined sample. *Am. J. Hum. Genet.* 2006, Feb. 78(2): 315–333.
163. 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. 60: 1187–1192.
164. Svenningsson P., Nishi A., Fisone G., Girault J.A., Nairn A.C., Greengard P. Darp-32: An integrator of neurotransmission. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004. 44: 269–296.
165. Szczepankiewicz A. Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013. 9: 1573–1582.
166. Szekeres G., Juhasz A., Rimanoczy A., Keri S., Janka Z. The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003. 65: 15–18.
167. Talbot K., Eidem W.L., Tinsley C.L., Benson M.A., Thompson E.W., Smith R.J., Hahn C.G., Siegel S.J., Trojanowski J.Q., Gur R.E., Blake D.J., Arnold S.E. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J. Clin. Invest.* 2004. 113: 1353–1363.
168. Talkowski M.E., Kirov G., Bamne M., Georgieva L., Torres G., Mansour H., Chowdari K.V., Milanova V., Wood J., McClain L., Prasad K., Shirts B., Zhang J., O'Donovan M.C., Owen B.D., Nimgaonkar V.L. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 2008. 17(5): 747–758.
169. Talkowski M.E., Mansour H., Chowdari K.V., Wood J., Butler A., Varma P.G., Prasad S., Semwal P., Bhatia T., Deshpande S., Devlin B., Thelma B.K., Nimgaonkar V.L. Novel, replicated associations between dopamine D3 receptor gene

- polymorphisms and schizophrenia in two independent samples. *Biol. Psychiatry*. 2006. 60: 570–577.
170. Tan Y.L., Zhou D.F., Cao L.Y., Zou Y.Z., Zhang X.Y. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci. Lett.* 2005. 382: 27–32.
171. Tang J., LeGros R.P., Louneva N., Yeh L., Cohen J.W., Hahn C.G., Blake D.J., Arnold S.E., Talbot K. Dysbindin-1 in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia cases is reduced in an isoform-specific manner. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010. 4: 349–371.
172. Toyooka K., Asama K., Watanabe Y., Muratake T., Takahashi M., Someya T., Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2002. 110: 249–257.
173. Tsai G., Yang P., Chang Y.C., Chong M.Y. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2004. 55: 452–456.
174. Umbricht D., Schmid L., Koller R., Vollenweider F.X., Hell D., Javitt D.C. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. 57: 1139–1147.
175. Volk D.W., Pierri J.N., Fritschy J.M., Auh S., Sampson A.R., Lewis D.A. Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb. Cortex*. 2002. 12: 1063–1070.
176. Vyas N.S., Puri B.K. Evidence for an association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and general intellectual ability in early-onset schizophrenia. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2012. 49(2): 137–142.
177. Wang E.T., Sandberg S., Luo S., Khrebtukova I., Zhang L., Mayr C., Kingsmore S.F., Schroth G.P., Burge C.P. Alternative isoform regulation in human tissue transcriptomes. *Nature*. 2008. 456: 470–476.
178. Wei J., Ramchand C.N., Clark A.E., Hemmings G.P. A study of enzymes involved in catecholamine metabolism in parents of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1996, Mar. 19(1): 27–32.
179. Wei J., Ramchand C.N., Hemmings G.P. Association of polymorphic VNTR region in the first intron of the human TH gene with disturbances of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr. Genet.* 1995. 5(2): 83–88.
180. Willeit M., Prashak-Rieder N. Imaging the effects of genetic polymorphisms on radioligand binding in the living human brain: a review on genetic neuroreceptor imaging of monoaminergic systems in psychiatry. *Neuroimage*. 2010. 53: 878–892.
181. Williams J., McGuffin P., Nothen M., Owen M.J. Meta-analysis of association between the 5-HT<sub>2a</sub> receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMAS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet*. 1997. 349: 1221.

182. Wimalasena K. Vesicular monoamine transporters: structure-function, pharmacology, and medicinal chemistry. *Med. Res. Rev.* 2011, Jul. 31(4): 483-519. doi: 10.1002/med.20187. Epub 2010, Feb. 4.
183. Wonodi I., Hong L.E., Stine O.C., Mitchell B.D., Elliott A., Roberts R.C., Conley R.R., McMahon R.P., Thaker G.K. Dopamine transporter polymorphism modulates oculomotor function and DAT1 mRNA expression in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2009. 150B: 282–289.
184. Woo T.U., Walsh J.P., Benes F.M. Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004. 61: 649–657.
185. Woo T.U., Whitehead R.E., Melchitzky D.S., Lewis D.A. A subclass of prefrontal r-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95: 5341–5346.
186. Yu Z., Chen J., Shi H., Stoeber G., Tsang S.Y., Xue H. Analysis of GABRB2 association with schizophrenia in German population with DNA sequencing and one-label extension method for SNP genotyping. *Clin. Biochem.* 2006. 39: 210–218.
187. Zaboli G., Jonsson E.G., Gizatullin R., Asberg M., Leopardi R. Tryptophan hydroxylase-1 gene variants associated with schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2006. 60: 563–569.
188. Zhang F., Fan H., Xu Y., Zhang K., Huang X., Zhu Y., Sui M., Sun G., Feng K., Xu B., Zhang X., Su Z., Peng C., Liu P. Converging Evidence Implicates the Dopamine D3 Receptor Gene in Vulnerability to Schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. Part B.* 2011. 156: 613–619.
189. Zhang Z.J., Reynolds G.P. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2002. 55: 1–10.
190. Zhang B., Yuan Y., Jia Y., Yu X., Xu Q., Shen Y., Shen Y. An association study between polymorphisms in five genes in glutamate and GABA pathway and paranoid schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 2005. Jan. 20(1): 45–49.
191. Zhao C., Xu Z., Chen J., Yu Z., Tong K.L., Lo W.S., Pun F.W., Ng S.K., Tsang S.Y., Xue H. Two isoforms of GABA(A) receptor beta2 subunit with different electrophysiological properties: Differential expression and genotypical correlations in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2006. 11: 1092–1105.
192. Zhu F., Yan C.X., Wang Q., Zhu Y.S., Zhao Y., Huang J., Zhang H.B., Gao C.G., Li S.B. An association study between dopamine D1 receptor gene polymorphisms and the risk of schizophrenia. *Brain Res.* 2011. 1420: 106–113.
193. Zijno A., Andreoli C., Leopardi P., Marcon F., Rossi S., Caiola S., Verdina A., Galati R., Cafolla A., Crebelli R. Folate status, metabolic genotype and biomarkers of genotoxicity in healthy subjects *Carcinogenesis.* 2003. 24(6): 1097–1110.

## **ПАТОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОСНОВНОЕ РАССТРОЙСТВО ШИЗОФРЕНИИ**

**П**родвижение в области биологических исследований психических расстройств требует все более тонких и обоснованных клинических различий изучаемых состояний. Возрастает число сторонников того мнения, что «все виды исследований, основанные на недостоверных диагностических категориях — эпидемиологические, этиологические, патогенетические, терапевтические, биологические, психологические и социальные — также являются недостоверными» (Качниг, 2010).

Представления о малой надежности феноменологии при биологических исследованиях, оперирующих понятиями эмоций, мышления и поведения в связи с мозговыми процессами, породили предложения сместить фокус от направленных исследований биологических детерминант отдельных заболеваний, таких как шизофрения или большая депрессия, к изучению «психологических корреляций отдельных нейрональных систем», к «нарушенным психологическим областям» — нарушениям в восприятии, обработке информации, регуляции настроения и тревоги, нарушениям контроля импульсов. «Биология психологических нарушений, представленных в душевных расстройствах, была бы, таким образом, конечной целью биологических исследований в психиатрии» (van Praag, 1996). Так, с точки зрения нейропсихологии и нейрофизиологии наблюдаемые при шизофрении феномены представляются сложным набором смешанных эффектов вследствие взаимодействия между первичной дисфункцией и психологическими реакциями. В связи с этим оправдывается попытка транслировать клинические феномены в «более простые» нейрофизиологические функции или в так называемые «эндофенотипы», отражающие конкретные мозговые процессы. Концепция эндофенотипов исходит из представлений, что эффект генов будет более заметным на конкретных биологических уровнях (клеточных, нейрокогнитивных и др.), на которых

легче обнаружить генетические варианты, повышающие риск заболевания. Однако такой подход к пониманию эндофенотипов сопряжен с риском отхода от болезни как сущности (Траилин, Левада, 2012), избежать которого, как представляется, можно путем создания концепций, объединяющих получаемые данные в рамках непротиворечивых представлений о единых для того или иного вида психических расстройств патогенетических механизмах.

Препятствием к сопоставлению клинических и нейробиологических исследований является как раз недостаточная концептуализация, отсутствие теоретической базы, в частности, проясняющей клинические случаи, соответствующие критериям нескольких диагностических категорий и рассматриваемые в настоящее время в качестве «переходных» форм либо с позиций концепции «коморбидности». Последняя в свое время заступила место структурного анализа, хотя «этот термин, допускающий различные интерпретации, больше запутывает все, чем вносит ясность...» и как минимум требует дальнейшей квалификации, учитывающей качественные различия связей между сосуществующими состояниями. Связи между различными клиническими категориями могут быть либо вертикальными, т.е. иерархическими (по сути, отражая прямое или косвенное следствие патофизиологии заболевания), либо горизонтальными в случае различных проявлений общей биологической дисфункции, либо отсутствовать при независимых патологических проявлениях. Интерпретация, подразумевающая иерархический порядок синдромов, исходит из того, что один из многих синдромов первостепенен, а остальные вторичны по отношению к причине расстройства. «Преобладающий» синдром будет прямым выражением основного нейронального нарушения, в то время как вторичные проявления свяжутся с нейрональными изменениями последовательно (косвенно) через основное расстройство. В случаях, когда возникают такие интересиндромальные отношения, биологические исследования будут серьезно затруднены, пока не будет установлен данный иерархический порядок синдромов. Возобновление научного интереса к оценке психиатрических симптомов соответственно их диагностической значимости предполагает, что симптомы данного психического расстройства «вертикализированы» (т.е. сгруппированы соответственно их отношению к патофизиологии заболевания), что определяет потребность в изучении взаимосвязи различных синдромальных компонентов частного психического состояния. Возможно изучение появления

синдромальных компонентов отдельного состояния в зависимости от времени: «вероятно, появляющиеся первыми — это первичные (“первого ранга”»), а приходящие позднее — производные (вторичные) феномены...» (van Praag, 1996). В этих суждениях нетрудно усмотреть указание на необходимость возврата к структурно-динамическому анализу, с позиций которого концепция комбинированного заболевания при атипичных психозах не только не обязательна, но и недостаточна, поскольку остается возможность структурного анализа иерархии различных этиологических факторов, дифференциация их как патогенетических или патопластических. В этом смысле структурный анализ синдромов становится гетеротипизирующим, то есть обязывающим отделять соответствующие данной нозологической единице «типичные» синдромы от атипичных — первые непосредственно определяются патогенезом, зависимость вторых от патогенеза опосредована. В свете этого противопоставление патопластического патогенетическому ошибочно, так как любая патопластика означает комплекс «компенсаторных механизмов», если иметь в виду под совокупностью атипичных влияний гетеротипизирующий компенсаторный комплекс (синдром) (Кронфельд, 1940).

В настоящее время все больше осознается, что самые последние биологические гипотезы механизма развития шизофренического симптомокомплекса вполне согласуются с классическими работами немецкой феноменологической школы, а также отечественной патопсихологии об основном расстройстве (Мосолов, 2010). Именно клинический метод позволил в свое время подступиться к адекватной интерпретации лежащих в основе психопатологических феноменов базисных механизмов, задолго опередив современные биологические изыскания с их впечатляющим — генетическим, нейрохимическим, нейрофизиологическим и нейровизуализационным — арсеналом исследований. В немалой степени залогом этого успеха явился общий посыл данных клинических исследований — внесение единства во все многообразие и полиморфизм психопатологических проявлений шизофрении.

### **Операциональная диагностика VS структурно-динамический анализ**

Возобладавший на сегодняшний день операциональный подход к диагностике, обеспечивая ее надежность, не гарантирует обоснованность: «Психиатрические диагнозы имеют произвольные формули-

ровки и не существуют в том смысле, в котором существуют психопатологические феномены», как они «наблюдаются и переживаются». В результате «отсутствует нозологическая достоверность диагностических категорий, которые являются произвольной психиатрической трактовкой абстрактных понятий» (Качниг, 2010). Операциональные критерии, создавая иллюзию надежности диагностики, не могут снять проблему достоверной клинической квалификации психопатологических феноменов, основанной на оценке всего состояния в его сложных структурно-синдромальных взаимосвязях, когда трактовка выявляемого симптома зависит от его положения в контексте целостного переживания. Психические нарушения могут быть компонентами клинической картины различных по этиологии расстройств, хотя сам по себе этот факт не устраняет своеобразия морбидного оформления нарушений или их связей (генетических, predispositional, патопластических) с другими свойственными нозологии психопатологическими проявлениями. Прodeklарированные при разработке современной классификации принципы воспроизводимости ее таксонов и стандартизации диагностических подходов ориентированы на внешние (описательно однородные) признаки расстройств, оставляя за рамками вопросы их этиологии и патогенеза.

Один из наиболее существенных недостатков современных диагностических систем, основанных на операциональном принципе, — отказ от анализа причинно-следственных отношений симптомов с признанием равнозначности их диагностического значения («весовых коэффициентов») в структуре синдрома. Несмотря на разделение симптомов на группы в зависимости от их клинической значимости, психопатологический синдром в операциональной диагностике понимается как «свободное сочетание симптомов» с отказом от выделения среди них ведущего, выполняющего синдромообразующую функцию. Подобная диагностика может объединять в гомогенную совокупность расстройства, являющиеся в действительности гетерогенными, что не позволяет достичь такого важного для доказательного исследования параметра как информативность. Информативность метода должна обеспечивать отражение наиболее существенных характеристик объекта исследования, что применительно к клинико-психопатологическому исследованию предполагает выделение основных сущностных характеристик и признаков психопатологических симптомов и синдромов (Крылов, 2011).

Согласно А. Кронфельду (1940), критерием синдрома, клинически обозначающего постоянно встречающиеся состояния, служит «внутренняя взаимосвязь» входящих в его состав отдельных частей. «Структура» синдрома есть закон сосуществования частей в целом, т. е. отдельных, дескриптивно устанавливаемых явлений в единой связи синдрома, характер их связи и их построения, а структурный анализ — метод дифференцирования в структуре болезни первичных патогенетических факторов и факторов вторичного (патопластического) порядка. При этом, во-первых, единые структуры могут быть образованы из совершенно разных этиологических условий и, во-вторых, каждому синдрому не всегда соответствует одна структура, а несколько различных структур образуют внешне одинаковые, неотличимые синдромы. Структурный анализ необходим в клинической дифференциации факторов, конструирующих психоз, его первейшей задачей является установление клинико-патогномоничных моментов.

Потребность в структурном анализе исходит из того факта, что синдром ни структурно, ни клинико-нозологически, ни этиологически не однороден, не монотипичен. Хотя один и тот же синдром наблюдается при различных клинических формах болезни, его значение при разных заболеваниях различно. Даже при одной и той же клинической форме заболевания синдром в разных случаях может иметь различную структуру, вызываться непосредственно процессом или возникать как личностная реакция. Несмотря на нозологическую неспецифичность синдрома, он, тем не менее, принимает «специфическую окраску» того заболевания, при котором возник. То есть не синдром как таковой, а особенности его структуры дают указание на то, какое заболевание лежит в его основе. Таким образом, именно структура синдрома имеет отношение к основным расстройствам, вызванным заболеванием.

Психотическое основное нарушение само по себе не может быть выявлено феноменологически, на него указывает вся совокупность первичных симптомов, которые могут быть многочисленными и все же иметь общую основу в едином основном нарушении. В противоположность основному нарушению первичный симптом должен являться дескриптивно-феноменологической данностью, а единственный признак его первичной природы — это невозможность его психологической выводимости из чего-то другого, что было бы само непосредственным выражением основного нарушения.



Структурно-динамический анализ подразумевает не формальную констатацию последовательной смены синдромов, а исследование закономерностей преобразования и саморазвития синдрома на основе образующей его структуры. В итоге структурно-динамический анализ методически нацелен на сведение структуры процесс-синдромов к одному основному расстройству: «эта методика дает возможность на основании соотношения синдромов и их основного расстройства различать первичные и вторичные синдроматические образования» (Кронфельд, 1940). Установление ведущих синдромов, вскрытие их специфически шизофренических структур и выведение последних из первичных процессуальных факторов является задачей психопатологии (Кронфельд, 1936).

Таким образом, проблематика специфичности синдромов способствовала концептуализации **понятий первичного и вторичного синдромов**. Вторичные синдромы менее постоянны, более вариабельны, индивидуально колеблются, их критерием является возможность психопатологического выведения из первичных расстройств. Первичным синдром считается потому, что не известно ни одного момента его психопатологического возникновения. Основой всего первичного синдрообразования является соматогенная основная структура, т.е. единомысленное, соответствующее процессу основное расстройство (Кронфельд, 1940). Путем к его выявлению становится деление манифестаций (т.е. симптомов) на первичные, являющиеся непосредственным производным, непосредственной данностью основного расстройства, и вторичные, являющиеся следствием психической переработки основного расстройства и реагирования личности на него. Причем больной реагирует симптомами растерянности и страха, бреда и галлюцинаций вовсе не на объективное расстройство, а на свое субъективное переживание этого расстройства. Выявление ведущих или патогномоничных шизофренических симптомов является залогом точной клинической диагностики (Кронфельд, 1936).

Одновременно основная структура синдромов есть и динамическая закономерность единого сосуществования манифестаций (т.е. синдромов), поскольку содержит определенно направленную тенденцию к развитию в синдром с определенной динамичностью этой тенденции. Ценность структурно-динамического рассмотрения синдрома сказывается особенно там, где нет ни клинически, ни формально-описательно достаточной ясности в отграничении основных черт проявления

синдромов, а их клиническое отграничение не всегда покрывается психопатологической сущностью. На примере формальных расстройств взаимосвязей мышления, сутью которых является нарушение течения и последовательности мыслительных связей или ассоциаций, А. Кронфельд (1940) рассматривал ряд трудно различимых психопатологически синдромов (вихрь идей, рассеянность, разорванность, спутанность, шизофазия). Он доказывал, что шизофазия, хотя и «покоится» на неспецифическом распаде мышления, является специфическим шизофреническим синдромом, поскольку распадом не исчерпывается ее структура. Основную шизофреническую структуру дефекта образуют две формы распада — распад мышления и распад связи между мышлением и речью (идео-вербальная дискордантность). По сути, шизофазия является кататонической активностью речевой моторики при распаде мышления, причем мысль и речь динамически ведут себя так же, как телесная моторика, жестикуляция и поведение. Таким образом, шизофазии основаны на распаде мышления; начинаясь с разорванности, он спускается все ниже и становится неспецифическим.

На другом примере — деперсонализации и раздвоения — А. Кронфельд (1940) настаивал на существовании динамической связи между этими хотя и разными синдромами, но имеющими в основе единую структуру, причем синдромообразование может остановиться на предшествующей фазе деперсонализации. Оформление симптома может колебаться от завершенных форм (возникновение переживания двойника) до более abortивных феноменов, таких как раздвоение или даже только как чувство отчуждения. В этом смысле данные феномены образуют особый круг переживаний раздвоения, где деперсонализация как расстройство самовосприятия личности содержит зародыш раздвоения. Расстройство единой структуры (включающей прежде всего схему тела как совокупность ощущений всех проприоцептивных раздражений) выявляется диссоциацией различной глубины (в понимании Джексона), которой соответствуют и различные виды диссоциации и самовосприятия личности, т.е. различные формы деперсонализаций, раздвоения, трансперсонации двойника. Основным первичным процессуальным расстройством как непосредственное отражение нарушений схемы тела и психосенсорных связей в этих случаях является *расстройство активности, служащее основой для синдромообразования*. Формирующиеся на этой основе синдромы расстройства «Я» и деперсонализация считаются первично-процессуальными, являясь источником всех

тех отдельных синдромов, в структуре которых они в последующем наблюдаются. Дальнейшее синдромообразование подчиняется закону синдроматической динамики, складывающейся из двух рядов явлений: 1) компенсаторно-динамическая эволюция активной деятельности непораженных систем мозговой динамики по Джексону и 2) проекция в смысле Вернике. Компенсаторная «эволюция» более глубоких слоев личности способствует усилению проекции, благодаря которой личность достигает нового отграничения от внешнего мира и самопонимания, что выражается в формировании дальнейших синдромов и прежде всего в бредообразовании (Кронфельд, 1940). Неизменная структура видоизменяющихся синдромов, по сути, определяет фрактальную закономерность процесса, в ходе которого умножающиеся формы клинических феноменов остаются родственными и связанными между собой общностью первоначальной матрицы.

Сведение структуры процесс-синдромов к одному основному расстройству с различием первичных и вторичных синдроматических образований А. Кронфельд (1940) считал методическим инструментом решения проблемы патогномичности (клинико-нозологической специфичности). Понятие «основного расстройства» тесно увязывалось с тем трудно формулируемым диагностическим впечатлением единого «оттенка», единого «звучания», преобладающего в картине болезни, о котором упоминал Э. Крепелин. Оно подразумевало выбор из отдельных симптомов общей для них, единой, клинически относительно специфической направленности расстройства, «единой тональности», создающей то самое общее впечатление: «оттенок является доступной наблюдению стороной основного расстройства». При шизофрении это основное расстройство первоначально относилось к *выполнению целенаправленных актов*, будь то внешняя моторика действий, или «внутренняя моторика» рецептивного и конструктивного мышления, или противопоставление окружающему миру своей личности (*парафункция* психической активности по А. Кронфельду, ее *гипофункция* — по Й. Берцу). Отрицая предположение о том, что каждый конкретный синдром заболевания образуется независимо от других вследствие отдельных моментов соматического процесса как механически-атомистическое аннулирование клинико-нозологического единства, А. Кронфельд (1940) настаивал на существовании соматогенной основной структуры, т.е. на едином направленном, соответствующем процессу основному расстройстве как основе всего первичного синдромообразования.

Опасения, что клиническая дифференциация шизофрении с опорой на синдромальные различия приведет к ее раздроблению на множество вариантов, грани между которыми неизбежно стираются, привели в свое время к концепции шизофрении, суть которой состояла в том, что внутренне согласованный, слитный с частными проявлениями общий стереотип развития болезни заключается в последовательной смене синдромов. Симптомы же, выражая расстройство функции какого-либо органа или системы организма, возникают и обретают свое специфическое «знаковое бытие» только в рамках особого вида движения синдрома. Внутреннее соотношение элементов синдрома также определяется этапом течения, и именно видоизменение синдрома в процессе развития болезни отражает его нозологическую принадлежность (Наджаров, 1969).

В этих закономерностях последовательной смены синдромов в полном соответствии с концепцией Д. Джексона, как известно, особая роль отводилась соотношению образующих единство, но не тождественных расстройств — позитивных и негативных, которые в дальнейшем в качестве общепатологических синдромов были подвергнуты ранжированию по регистрам степени тяжести. Подразумевалось, что каждый отдельно взятый синдром шизофрении как прогрессирующего заболевания представляет собой единство преходящих или стойких патологически продуктивных (позитивных) и негативных (изъян, дефект, выпадение) симптомов. Именно данные представления предопределили понимание и «усовершенствование» структурного анализа синдромальных проявлений, заключавшееся в «переходе от суммарного учета ведущего в синдроме продуктивного психопатологического расстройства к разграничению их позитивных и негативных элементов и анализу структурного единства позитивной и негативной симптоматики в рамках того или другого синдрома» (Штернберг, 1974). Примечательно, что как раз в этом вопросе приоритет отечественной психиатрии (прежде всего в лице А.В. Снежневского) признается авторами дихотомической модели, построенной с использованием операционального подхода и подразделяющей шизофрению на позитивную и негативную. Это сближение, правда, возможно с важной оговоркой: А.В. Снежневским соотношение позитивных и негативных расстройств интерпретировалось как интегративное единство, что и оправдывало их особую роль в структурном анализе, тем более с учетом того обстоятельства, что одни из них (негативные симптомокомплексы) выступают в качестве

«первичных», «базисных» в эндогенном синдромогенезе и потому более специфичны в нозологическом отношении, нежели другие (позитивная симптоматика). Для сторонников же клинической дифференциации позитивной и негативной шизофрении манифестация этих полярных симптомокомплексов может интерпретироваться как отражение двух различных патологических процессов (Мосолов, 2001; Смулевич, 2004).

В последние годы надежды возлагаются на *дименсиональный подход*, который позволяет рассматривать позитивные, аффективные, негативные, когнитивные и другие расстройства в картине шизофрении в качестве относительно независимых размерностей — дименсий. Данная модель явилась результатом обнаружения избирательного фармакологического влияния на определенные психопатологические структуры, в связи с чем дименсиональные психопатологические образования стали соотноситься с выделением дифференцированных целевых симптомокомплексов (Смулевич, Дубницкая, 2005). Мультидименсиональные модели, опирающиеся на операциональные диагностические критерии и отрицающие наличие четких границ между отдельными диагностическими категориями, нормой и патологией, также противостоят традиционному категориальному подходу, подразумевающему выделение наиболее общих свойств и связей различных проявлений заболевания, т. е. клинико-психопатологическому анализу (Шмуклер, 2011). Они полностью размывают классификационные границы, означая, в том числе, отход от понимания шизофрении как иерархического единства.

Более того, высказываются принципиальные сомнения в возможности использования концепции дименсий по отношению к психиатрическим объектам в силу их смешанной (гибридной) природы, поскольку все симптомы психических расстройств представляют собой комбинацию физических и идеальных свойств, причем доля каждого из них варьирует от симптома к симптому. Поэтому объяснение их только физическими причинами (корреляты в головном мозге) или только абстрактными (значение) существенно затрудняет их понимание. Более того, в каждом отдельном симптоме эти соотношения могут меняться в ходе динамики заболевания, в связи с чем применение одного и того же психометрического инструмента на разных этапах расстройства может оказаться бесполезным, так как валидность и надежность шкалы зависит от стабильности в пространстве и времени объекта, который

она измеряет. По отношению к таким абстрактным объектам, которые являются некими конструкциями, совокупностью качеств, объединенных вместе в пределах одной категории, вряд ли оправдано измерение, а термин «дименсии» может использоваться только в переносном смысле. Здесь возможен лишь процесс ранжирования (оценки), который осуществляется при помощи внешних факторов, не принадлежащих самому объекту, и всегда основан на субъективном впечатлении (Bergios, Markova, 2013).

### **Нарушение изолированных функций VS расстройство целостного психического состояния**

При интерпретации получаемых данных следует исходить из представлений классической патопсихологии, согласно которой попытки усмотреть причины психической патологии в нарушении какой-либо изолированной функциональной области по меньшей мере рискованны. Сомнительным, например, представляется утверждение, что универсальный феномен (трактуемый как чисто «физиологический») — способность различать значимые стимулы от фоновых и незначимых, — нарушение которого выявляется при шизофрении, лежит в основе «функции внимания», облегчающей процесс обучения, поскольку позволяет организму сконцентрировать ограниченные перцептивные и когнитивные ресурсы на наиболее выделяющихся и заметных объектах или явлениях из всей поступающей сенсорной информации (Мосолов, 2010). Можно вспомнить, что в свое время подверглись критике представления о связи экзогенных расстройств сознания с расстройством внимания, поскольку в этих случаях имеется равномерное, односторонне направленное изменение всех тех функций, которые находятся в зависимости от окружающей действительности. Функции как таковые, каждая в отдельности, совершенно не затронуты, но их установка и направленность на эту окружающую действительность глубоко затруднены или вовсе утеряны. Это верно и в отношении внимания, которое представляет собой активное поведение и установки: перцептивная деятельность пассивно не возбуждается окружающей обстановкой. В силу этого предположение о преобладании той или иной отдельной функциональной области «расстроенного сознания» совершенно произвольно, и дело не в угнетении отдельной психической функции «внимания», но в общем изменении состояния (Кронфельд, 1940).

О прямолинейности таких трактовок предупреждал и Й. Берце (1929), говоривший, что «не следует рассматривать внимание как особую функцию вне мыслительных операций», и напоминавший, что нарушения появляются в мышлении и речи больных *«вопреки и несмотря на их внимательность. Именно потому, что на это нацелено их внимание, т.е. потому, что во время думанья больные переживают то, что зовется вниманием, они замечают, что они, тем не менее, не могут сконцентрироваться на предмете, удержать свое внимание на нем, больные не могут преследовать цель своего мышления, как им того хотелось бы, [...] ослабление внимания [...] не может быть причиной возникновения расщепленности...»*. Данная зависимость не ограничивается шизофреническим процессом. Так, на примере больной энцефалитом с предметной агнозией был описан феномен «гиперосмысливания», заключающийся в повышенной сосредоточенности и стараниях включить воспринимаемое изображение в какой-либо круг значений. Неудачное включение со все новыми попытками подобного рода приводят даже к чрезмерному опредмечиванию, когда и не в предметном рисунке видится предмет. Старания включить виденное в определенный круг значения оказываются неудачны, так как в этом и заключается основное страдание. Это **основное расстройство**, заключающееся в «недостаточности смыслового момента, неумении попасть в правильную точку для схватывания значения» ведет к вторичному нарушению гиперкомпенсаторного характера — гиперосмысливанию, избыточному опредмечиванию, поиску «смысла там, где его нет», подчинению осмысливанию любых деталей в попытках конкретизировать любой момент рисунка (Зейгарник, Биренбаум, 1935).

Классическая патопсихология, в полном соответствии с клинической традицией, никогда не рассматривала психическое расстройство как проявление изолированного нарушения какой-либо из функций, но всегда — как стоящее в связи с общим нарушением психологических функций больного. Так, в приведенном выше примере агностических расстройств восприятия, выражающихся в распаде и нарушении предметного, смыслового восприятия, было показано, что как в интеллектуальной (резонерство за счет детализации и погружения в многообразие значений, распад мыслительной структуры на элементы), так и в аффективной (вязкость, пассивность) сферах наблюдаются те же тенденции, что и в психосенсорной. Таким образом, будучи по своей сути структурным, подобного типа анализ неизбежно приводит

к выделению основного расстройства, характеризующего патологический процесс и задающего однонаправленность нарушений во всех сферах психической деятельности. Тем самым закономерности, выявляемые при анализе нарушений какой-либо из них, могут оказываться универсальными и лежать в основе расстройства всех других. Возможность рассмотрения таких механизмов как единообразных, лежащих в основе нарушений целостной психики, создавало глубокое концептуальное понимание ее структурно-функционального строения. Например, постулировалось, что восприятие человека помимо структурной имеет еще и смысловую сторону, выражающуюся в его предметности. Смысловое восприятие заключается в умении не путем умозаключений, а сразу видеть объект в предметном значении, т.е. в способности видеть объект во всех его отношениях, во всех его конкретных фактических связях, не становясь, однако, «рабом этих отношений», а уметь включать объект в какую-то смысловую систему. Специфика человеческого восприятия заключается в независимости восприятия от данной ситуации и данного сенсорного поля, в способности совершать «отлет» от фактических связей воспринимаемой вещи и сохранять независимо от функциональных изменений стройное предметное восприятие. Предметное смысловое восприятие поэтому есть обобщенное восприятие: «Всякое предметное восприятие есть акт обобщающий, категориальный в восприятии, или восприятие в форме обобщения». С этих позиций было показано, что структурный распад восприятия (например, в виде слияния фигуры и фона, смещение которых часто ведет к иллюзорному восприятию) является вторичным и возникает лишь тогда, когда нарушается смысловое значение (Зейгарник, Биренбаум, 1935).

Так или иначе, какой бы круг психопатологических феноменов не выдвигался на место первичных симптомов, всегда оставалась вероятность того, что существование каждого из них невозможно без остальных, поскольку описание одного из симптомов легко оказывалось дескрипцией другого. «Теория шизофрении лишь тогда будет соответствовать действительности, — писал Й. Берце (1929), — когда она исходит из того, что здесь имеет место своеобразное изменение *общего* психического состояния, при котором мы имеем дело с особым рода аномальными условиями сознания». Аналогии с состоянием сна (точнее — со стадиями, предшествующими сну, с мышлением в просоне) позволили ему говорить о шизофренической гипотонии сознания как



основном нарушении при шизофрении. Здесь наблюдается динамическая и содержательная редукция актуальной личности, причем существует неполная концентрация личности в «Я-центре», регуляторе общей психической жизни. С другой стороны, имеют место формальные нарушения переживания и *осуществления интенциональных актов*. Эти представления нашли отражение в модели К. Шнейдера, который проводил аналогию с психическими процессами глубоко утомленного человека, борющегося против засыпания. С этой точки зрения шизофреническое нарушение переживания представляется следствием понижения сознания на более низкую ступень по сравнению с нормальным состоянием бодрствования. Подобно сновидческим состояниям, при шизофрении преобладает наглядное и «отступает в тень» понятийное, пропадают все ограничения бодрствующего сознания, вплоть до стирания границ «четких противопоставлений внешнего мира» и слияния «Я» с объективным миром с переживанием «синэстетической идентификации» и проекцией состояний «Я» на объекты внешнего мира. Могут одновременно переживаться всякого рода мысли, не соответствующие друг другу, а также обрывки мыслей, которые в бодрствующем состоянии одновременно никогда не приходят в голову, на сцену выступают все низшие факторы констелляции, мимолетные настроения или психические состояния, установки, латентные в обычном состоянии, рудиментарные детерминирующие тенденции актуализируют то одну, то другую часть ассоциативных констелляций. Переживание при шизофрении, как и «переживание перед засыпанием», часто носит характер особого «проникновения в суть вещей» и «нового видения аспектов», поскольку предметы часто охватываются в большем количестве аспектов и с большим количеством возможных связей. Это мышление, направленное вширь, т.е. неспособность руководить мышлением, доходящее до необходимости принимать все свои мысли, не оценивая их, не отсеивая ничего, когда больные вынуждены терпеть «поток мыслей». Мысль больного «топчется на месте» вокруг одного и того же предмета, в основе чего лежит не постоянная *активная* установка, а своего рода пассивное «прилипание». Связи устанавливаются без предшествующей проверки и оценки опытом, сохраняются в силу их априорного характера категории, формы связей актуального или возможного опыта. Таким образом, речь идет о нарушении высшей регуляции, исходящей из бодрствующего «Я», которое могло бы воспрепятствовать установлению связей вопреки законам мышления и опыту,

т.е. имеется расстройство «управления механизмом, безупречном самом по себе» (Берце, 1929).

Подобному пониманию целостной природы нарушений в большей степени отвечают утверждения о наличии у больных шизофренией расстройства интегративной перцепции, которое является первичным по отношению к исполнительской функции и лежит в ее основе (Шмуклер, 2010). Эти представления отталкиваются от идей о ведущей роли в патогенезе шизофрении нарушений механизмов межклеточной коммуникации в головном мозге. Они получили подтверждение, например, в данных о повреждении синаптической пластичности (способности синапсов к функциональным и морфологическим перестройкам в процессе синаптической активности, лежащей в основе многих когнитивных процессов). В рамках данной концепции (Stephan, Baldeweg, Friston, 2006; Stephan, Friston, Frith, 2009) центральным патологическим механизмом в развитии шизофрении является абберация синаптической пластичности вследствие нарушения N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов со стороны нейромедиаторов (дофамина, ацетилхолина или серотонина). Вследствие этого происходит сбой в формировании эфферентных копий<sup>1</sup> или так называемых упреждающих разрядов (corollarydischarge), что приводит к рассогласованию ожидания и результата действия, выражающемуся в различной психопатологической симптоматике, содержанием которой является несоответствие субъективных представлений и образов реально существующим обстоятельствам и объектам. При этом разнообразие клинических проявлений зависит от области головного мозга, в которой отмечается нарушение.

Таким образом, речь идет об обобщении информации, поступающей из различных источников (зрительных, слуховых, вестибулярных, соматосенсорных и пр.), и формировании интегративного образа. Нарушение данного процесса может приводить к искажению результата, неверному восприятию сложных, многозначных, требующих комплексного анализа объектов и формированию на этой основе неадекватного ответа. Кроме когнитивных расстройств ряд авторов (Frith, Blakemore, Wolpert, 2000; Wible, Preus, Hashimoto, 2009) объясняет с помощью

---

<sup>1</sup> Предсказание сенсорных сигналов, которые должны произойти в результате действия. Таким образом, сенсорная информация оценивается не сама по себе, а в сравнении с ожиданием.

подобного механизма (нарушение осознания действия) возникновение и продуктивной психопатологической симптоматики, в частности, проявлений синдрома психического автоматизма.

Представления о расстройстве интегративной перцепции (которая, возможно, и является основой одновременно и смыслового восприятия, и тесно связанного с ним построения внутренней, идеаторной модели происходящих событий и планируемых результатов деятельности) отсылают к схеме рефлекторного кольца Н.А. Бернштейна, работа которого основана на принципе «сенсорных коррекций» — уточнений, которые вносятся в двигательные акты сенсорной информацией о ходе движения. Механизмам кольцевого сенсорного корригирования, свойственным саморегулирующимся системам, подчиняется двигательный акт, смысловой по своей природе: при широкой вариативности двигательного состава действий определяющим фактором становится образ (представление) результата действия, на который это действие нацеливается *осмыслением* возникшей двигательной задачи. «Нигде, кроме смысла двигательной задачи и предвосхищения искомого результата ее решения, мы не найдем другой ведущей инварианты, которая определяла бы от шага к шагу то фиксированную, то перестраиваемую на ходу программу осуществления сенсорных коррекций», — писал Н.А. Бернштейн. «Интереснейшим и глубоко загадочным физиологическим объектом» называл он «прибор сличения (смеситель)», обеспечивающий «совершенно своеобразный процесс» сличения и восприятия разницы между текущей рецепцией и внутренним руководящим элементом (представлением), сопоставления со свежим следом предшествующей и опережающей (антиципация) рецепцией. Данный принцип оказался справедливым не только для построения движения, но и для исполнительской деятельности в целом: не получающее сенсорной информации изначально или лишенное обратной сенсорной связи действие (а хуже того, действие, получающее в качестве обратной связи искаженную информацию) в значительной степени дезорганизуется, становится «атактичным» вплоть до полной его остановки (Шмуkler, 2010).

### **Клинико-психологическая природа основного расстройства и патогенетические концепции шизофрении**

Сосредоточенность на интранозологической дифференциации отбрасывает на второй план основную цель — внесение единства в многообразие клинических форм и течений шизофрении (Кронфельд, 1936).

В стороне остается важное положение Э. Крепелина об относительной специфичности синдромов, в соответствии с которым глубокие различия между разными болезненными процессами должны придавать каждому отрезку течения заболевания (т.е. синдрому) своеобразную, хотя и трудно уловимую «окраску»: «рассматриваемые как идентичные синдромальные проявления, как только они изучаются в рамках различных заболеваний, отличаются друг от друга более тонкими нюансами» (Штернберг, 1974). Данное положение как раз и преобразовалось затем в **концепцию основного расстройства**, к которому, однако, в дальнейшем сформировалось весьма скептическое отношение. Как утверждалось, оно «в лучшем случае остается в пределах наглядного представления о некоторых особенностях шизофренических расстройств» и «может быть оправдано лишь в качестве одной из описательных характеристик шизофренических нарушений, облегчающих отличие их от расстройств, свойственных другим болезням» (Снеженевский, 1969), т.е. не имеет отношения к этиопатогенетическим механизмам. Так был разрешен давний спор не в пользу понятия основного расстройства как такового, хотя еще А.Н. Залманзон (1934), оппонируя М.О. Гуревичу, утверждал, что «отрицание основного расстройства характерно для механистических концепций, игнорирующих специфичность шизофрении с отнесением ее в разряд обычных органических заболеваний ЦНС», а его отношения с синдромом видел в том, что «структура синдрома [...] выражает измененную патологически деятельность всей нервно-соматической структуры в целом», тогда как «Grundstörung является отражением специфической нервно-соматической структуры в результате деструктивных процессов, поражающих определенные системы».

Попытки интерпретации наблюдаемого клинического полиморфизма шизофрении путем поиска основного, первичного расстройства стали объявляться безуспешными и «сосуществующими» с нозологическим учением (Дубницкая, Мазаева, 2004). Вопреки подобным утверждениям о противостоянии данного понятия нозологическому подходу, определение основного расстройства (первоначально введенного Е. Блейлером именно в качестве критерия нозологического) как центрального соматогенного фактора и объяснение таким образом первичных синдромов, по мнению А. Кронфельда (1940), снимает мнимые принципиальные разногласия между клинической нозологией и синдромологией. Тогда остаются две большие группы синдромов: 1)

непосредственные синдромы отдельных клинических форм нозологического процесса; 2) синдромы компенсации — как церебрально-физиопатологические (по Джексону), так и реактивные. Клинико-определяются обе группы как облигатные (обязательные) и факультативные синдромы клинико-нозологической единицы или группы. Согласно А. Кронфельду (1936), вопрос об основном расстройстве, вносящем единство в многообразие клинических форм и течений шизофрении, теряет свой психиатрический смысл, если ставится безотносительно к нозологии, поэтому основное расстройство всегда выступало в роли нозологического критерия. Процесс выражается в чуждых личности расстройствах, которые проявляются в структуре и связях психического функционирования, т.е. в «формальных моментах» соматопсихической деятельности: «если этим данностям процесса присущи единые и специфические признаки, то они составляют симптоматологически основное расстройство».

Представитель отечественной традиции исследований основного расстройства А.Н. Залманзон (1934) считал основным расстройством при шизофрении системное, избирательное расстройство *сенсомоторной предуготовленности*, отражающееся в нарушении единства мыслительной деятельности, в снижении синтетической работы. Сенсомоторная предуготовленность лежит в основе логически познавательного процесса, является тем фундаментом, на котором вырастает мощный аппарат понятийного мышления, предшествующего действию, представляя собой планирующий, протекающий в голове процесс.

По мнению А.Н. Залманзона (1934), разрушение сложного познавательно-логического синтеза видоизменяет и гипертрофирует аналитические процессы, которые, будучи лишены действенной направляющей силы, паразитируют, видоизменяя функциональную деятельность всего нервного аппарата в целом. Присущая шизофреническому процессу гипотония сознания характеризуется расщеплением сознания, разрывом между нарушением сознания Я (самосознания) и гипертрофированным функционированием качественно измененного предметного сознания (т.е. отражающего деятельность органов чувств). Имеет место обратное влияние человеческого сознания и самосознания на деятельность органов чувств, на предметное (различающее) сознание. Это изменение — двойственной природы. Первое изменение характеризуется переходом к комплексному примитивному типу познания и выражается в понижении активности восприятия, что связано

с повышенным воздействием вещей и одухотворением предметного мира. Второе изменение, прямо противоположное первому, характеризуется разрывом первичного комплексного познания. Этот разрыв обусловлен паразитарной деятельностью гипертрофированного аналитического процесса, выражающегося, во-первых, в акцентуировке деталей, в повышении «внимательского инстинкта», в парадоксальности мышления и, во-вторых, в шизофренической символической причудливой схематизацией образных представлений. Таким образом, основное расстройство шизофрении — своеобразное расщепление сознания с качественным изменением гипертрофированного предметного сознания, выражающееся в снижении церебральной активности, сенсомоторной предуготовленности, в разрушении синтетической деятельности мышления.

Эти мысли перекликались с трактовкой основного расстройства А. Кронфельдом (1940), который утверждал, что все расстройства «Я» при шизофрении связаны с расстройством схемы тела и тем самым с активностью. Указывая на зависимость предметного восприятия и распознавания, а также самовосприятия больных от их моторной активности, он сформулировал принцип, в соответствии с которым представления (цель действия или предметы) определяются моторной ситуацией и ею изменяются. Распознавание отдельных предметов совпадает с некоей *готовностью*, с *«антиципацией» действия с предметом*. Границы между «собственным» и «чужим» пространствами нестойкие, они определяются и изменяются соответствующей активной деятельностью, посредством которой расширяется динамика схемы тела. При патологии, например, при ипохондрических расстройствах, наоборот, наблюдается отчуждение от «собственного пространства» тех частей тела, к которым относится ипохондрический бред. То есть объем пространственной сферы личности (схемы тела) подлжет динамическим колебаниям в соответствии с моторной активностью организма и ее расстройством. Таким образом, понятие основного расстройства тесно смыкается с нарушением интенциональности, раскрывающей значение предмета и определяющей тем самым активность «Я».

Именно в таком контексте понятие интенциональности оказалось востребованным последующими исследованиями становления познавательных процессов (деятельности) на разных уровнях — от наглядного восприятия до понятийного мышления. Так, для Дж. Брунера (1977) интенция предполагает наличие внутреннего импульса

в нервной системе, посредством которого начатое действие не только осуществляется в эффекторах обычной последовательностью движений, но и сигнализируется соответствующим сенсорным и координационным системам посредством опережающего разряда возбуждения (эфферентной копии) или внутренней обратной связи, предвосхищающей действие. Невозможно представить себе направленное действие без обратной связи, обеспечиваемой таким предварительным оповещением об интенции, характерным первоначальным «аккомпанементом» которой является ориентировочная реакция, сопровождаемая включением предварительной установки. За первоначальным пробуждением интенции часто следует слабо упорядоченная последовательность соответствующих ей действий, впоследствии повторяемых в определенном порядке с целью достижения заключительного состояния, к которому и направлена данная интенция. Интенциональность опережает навык, возникновение интенции — первая реакция на соответствующий раздражитель, своего рода подготовительная активность, которая впоследствии обеспечивает возможность осуществления приспособительного действия, направленного на предмет. Действия, компоненты навыка, организуются в последовательность под контролем интенции, направленной на предмет. Интенция предшествует действию, направляет его и устанавливает критерий завершения.

Таким образом, вопрос об интенции касается развития произвольной, самостоятельной деятельности и связан с проблемой регуляции предвидимого поведения посредством опережающего возбуждения или предвосхищающих процессов. В развитии опыта три темы являются центральными: интенция, обратная связь и схемы действия, их опосредующие. При этом первоначальное научение содержит значительный элемент предварительных установок, отражающих типичные для вида генетические инструкции.

Существенным моментом в регуляции интенциональных действий Дж. Брунер считал возможность сличать задуманное с фактически достигнутым, используя обнаруженное различие, которое и становится исходным для коррекции. В этой связи он указывал на понятие реafferентации как источника регуляции поведения, восходящее к работам Н.А. Бернштейна. Существует некая «переводящая деятельность», посредством которой данные перцептивно прослеженной задачи преобразуются в исходные условия плана действия. Интенциональные

программы формирования действий отличаются исключительной общенностью в том смысле, что они способны к изменениям, приспосабливаясь к широкому диапазону условий, причем интенция остается неизменной, а варьируют средства, используемые для достижения соответствующей цели.

Хотя абстрактное понятие интенции, указывал Дж. Брунер, имеет философское происхождение, однако оно оказалось необходимым в биологии, независимо от того, как бы мы его ни называли.

Ключевое для феноменологической философии Э. Гуссерля понятие **интенциональности** означает порождение и приведение в действие сложно взаимосвязанных структур сознания, благодаря которым объект удерживается во внимании, опознается как тождественный и единый, несмотря на множество переживаний и оттенков. Интенциональность как отношение к смыслам, направленность на осмысленные содержания обнаруживает близость с категорией личностного смысла. Заклучаясь в предметной нацеленности сознания, конституируя предметы как «смысловые единства» (включая ноэзис — осмысливающую интенциональную направленность сознания на объект, ноэму — сам переживаемый объект как носитель смысла), интенциональность выполняет функцию смыслообразования. *Смысл явления выводится из его интенциональной направленности*, т.е. она придает смысл переживаниям, представляя собой процесс осмысления. **Личностный смысл** как пристрастное отношение к объектам и явлениям действительности (Леонтьев, 1977), в свою очередь, сближается с переживанием в понимании Л.С. Выготского (1934), определявшего его как «внутреннее отношение к тому или иному моменту действительности». А.Н. Леонтьев позднее еще более явно сблизил эти понятия, сказав, что «формы переживания суть формы отражения *отношения субъекта к мотиву, формы переживания смысла деятельности*». **Переживание** становится связующим звеном между значением и смыслом: для того, чтобы значение стало осмысленным, оно должно быть пережито. Таким образом, обретение нового смысла возможно в деятельности переживания, т.е. работа переживания и состоит как раз в осмыслении (Василюк, 1984). Учитывая, что «всякое переживание есть всегда переживание чего-нибудь» (Выготский, 1996), оно становится родственным понятиям личностного смысла и интенциональности. Понимание «при внешнем и внутреннем диалоге обеспечивается двумя противоположно направленными процессами — означения смысла и осмысления значений»,



для иллюстрации такого рода взаимодействия приводится модель ленты Мебиуса (Зинченко, 2010). Смысл должен найти свое понятийное (вербальное) выражение, т. е. значение, которое, в свою очередь, должно быть наделено смыслом. Для осознания значения необходимо выражение его в системе других значений — для Л.С. Выготского синонимом осознанности выступает системность организации значений, возможность переформулировок содержания высказывания, выражения одних значений через другие.

Однако даже найденный смысл неуловим в качестве вербализуемого переживания, поскольку тут же переливается в операциональное, перцептивное, а затем и в вербальное значение, в значение совершающихся актов поведения и деятельности. Не случайно уже А.Н. Леонтьевым понятие смысла было десемантизировано, вынесено за пределы контекста речевого мышления и вообще сознания в плоскость дорефлексивных практических отношений субъекта с миром. В этой связи показательны сближения понятия личностного смысла с некоторыми категориями, предложенными позднее, однако описывающими ту же психологическую реальность. Одна из них — это **«чувствуемый» смысл** (Gendlin, 1962, 1981), непосредственно и телесно ощущаемый («чуять нутром») компонент переживания, задействованный в процессе порождения осмысленного высказывания («означивания») наряду с его референтом и понятием как обобщенного представления о предмете. Он имеет *предпороговый статус*, носит *предконцептуальный, дологический характер*, возникает в *пограничной зоне между сознанием и бессознательным*.

Другой круг перекликающихся представлений связан с выделением **семантического слоя субъективного опыта** (Артемьева, 1999) — структурированной совокупности отношений к актуально воспринимаемым объектам; следах деятельностей, зафиксированных в виде отношения к предметам, объектам манипуляции, явлениям, ситуациям и условиям этих деятельностей. Согласно этим представлениям, существуют *механизмы опознания и сопоставления объектов по их смысловой характеристике — семантическим кодам, имеющим амодальную природу и легко проецируемым на семантики любой модальности*. При встрече с объектом прежде всего актуализируется его недифференцированный смысл, согласно которому настраиваются сенсорные системы, осуществляющие на следующем этапе перцептивную обработку стимула.

Исходя из «смысловой лабильности» шизофренического мышления (понятие, введенное аналогично «нарушению предметной отнесенности» Л.С. Выготского, «нарушению смыслового восприятия» Г.В. Бирнбаума и Б.В. Зейгарник, «гипертрофии анализа» А.Н. Залманзона, констатирующих нарушения функции смыслообразования), В.И. Аккерман (1936) выделил два понятия — предметные и смысловые значения. Под первым понималось любое содержание сознания, данное в форме слова, наглядного образа или непосредственно представленное с присущим ему значением. Под вторым — «подлинное в данной объективной связи, в данном контексте, значение». Основным шизофреническим расстройством при этом выступает тип расщепления, заключающийся в *дезинтеграции предметных и смысловых компонентов мышления*. Четко сознавая общее, формальное значение предмета либо ситуации, больной удален от их подлинного, конкретного смысла: он «органически не может слить воедино предметное значение явления с тем единичным, неповторимым контекстом, в котором оно дано». Причем данное основное расстройство (расщепление предметного и смыслового) имеет место как в мышлении, так и во внешнем и внутреннем восприятии, в действии и в выражении чувств. Считая «гипотонию сознания» Й. Берца неспецифичной, В.И. Аккерман специфически шизофренической называл такую степень и форму гипотонии сознания (понижение тонуса сознания, психического напряжения, активности, прекращающее отнесение к «Я»), при которой не обеспечивается важнейшая познавательная функция — «смыкание» предметных и смысловых значений. По его мнению, тем самым уточнялось центральное, по К. Берингеру, для шизофренического мышления расстройство — ослабление дуги интенционального напряжения, когда сниженный тонус сознания не обеспечивает непрерывного «смыкания дуги» между предметными и смысловыми компонентами мышления.

При этом с чисто процессуальной симптоматикой, относящейся к основному расстройству, мы сталкиваемся лишь в кратковременных начальных процессуальных фазах, что диктует и особые методические условия ее выявления. Одну из таких возможностей предоставляет изучение первого эпизода, максимально приближенного к преморбидному и инициальному периодам шизофренического процесса.

Одной из наиболее стройных патогенетических концепций шизофрении стала концепция «базисных симптомов» G. Huber (1982), который подразумевал под ними неспецифические первичные

субъективные переживания больных, непосредственно связанные с патологическим мозговым процессом и являющиеся основой для их переработки и развития сложного комплекса вторичных симптомов. К ним он относил нарушения астенического круга, а также особое первичное когнитивное расстройство («неуправляемое мышление»), связанное с нарушением процессов переработки (избирательной фильтрации) информации. Наряду с идеаторными расстройствами наблюдаются интерференция реакций в двигательной сфере, утрата автоматизированных навыков, неуверенность при различении положительных и отрицательных эмоциональных характеристик, представлений, восприятий. Общим знаменателем всех этих нарушений является неспособность к подавлению конкурирующих тенденций. При дезавтоматизации повседневные, привычные движения и действия не могут совершаться без фиксации на них внимания и требуют волевых усилий. Базисные симптомы, особенно такие как протопатические расстройства телесного чувства (коэнестезии), снижение витального тонуса и энергии, неспособность аффекта к быстрому угасанию, элементарные расстройства восприятия, разнообразная вегетативная симптоматика имеют *переходный неврологически-психопатологический характер*, в связи с чем они были обозначены как «околосубстратные», т.е. располагающиеся ближе к мозговому субстрату. В свете этих представлений патогенетическая последовательность становления шизофренической симптоматики выглядит следующим образом: первичными являются нейрохимические нарушения в лимбико-кортикальных структурах (дофеноменологическая и соматическая сфера); отсюда происходят первичные когнитивные нарушения, которые выражаются в нарушении избирательной фильтрации («сверхвключаемость») и декодирования информации (трансфеноменологическая сфера); следствием этого является формирование неспецифических базисных (дефицитарных) симптомов, которые подвергаются психореактивному опосредованию — амальгамированию с различного рода адаптационными реакциями, что и приводит в конечном счете к типичным шизофреническим эпифеноменам.

Многие авторы усматривали «базисные» («околосубстратные» в определении G. Huber) признаки шизофренического процесса в области протопатических расстройств телесного чувствования (коэнестезий), элементарных нарушений восприятия собственных физических ощущений. При этом расстройство общего чувства, висцеральных

ощущений и схемы тела считались прямым проявлением манифестации «основного расстройства», *связанного с неврологическим церебральным процессом*. Одним из сторонников этого объяснения являлся А.К. Ануфриев (1979), чьи представления о кайнестопатии (сенестопатии) как основном патокинетическом звене острых и подострых эндогенных психозов хорошо известны. Он безоговорочно принимал идеи В.А. Гиляровского о роли активации протопатической чувствительности в генезе целого ряда психических расстройств и его концепцию «основного расстройства» шизофрении, которое усматривалось в нарушении общей чувствительности. А.К. Ануфриев (1969) настаивал на существовании единой закономерности психотического развития: сдвиг от нормального к патологическому проявляется коренным изменением внутренних ощущений (системных чувствований). Перифразируя И.М. Сеченова, говорившего о «телесных ощущениях» как об одном из самых могучих двигателей в деле *психического* развития, А.К. Ануфриев утверждал значение изменений этих ощущений как одного из основных факторов *психотического* развития. Для обозначения данного психопатологического феномена он привлек понятие М.И. Аствацатурова о кайнестопатии, «ибо существенный элемент его составляет чувство беспокойства или страха, возникающее вследствие мучительной необъяснимости испытываемых необычных ощущений» (соматопсихических по Вернике или сенестопатий по Дюпре и Камю). А.К. Ануфриев указывал на тесную связь нарушений внутренней чувствительности с изменениями аффективности и самосознания, в силу чего начальные признаки собственно психического расстройства выражаются в деперсонализации, которую, благодаря спаянности сеченовских «телесных чувствований» с нарушением осознания себя, он называл соматопсихической. С усилением патологического процесса и углублением деперсонализации возникает и дереализация, вместе они представляют негативную сторону заболевания, на которую накладывается большой комплекс позитивных психических расстройств.

Первоначальные признаки шизофренического приступа с соматовегетативными расстройствами и нарушением общей чувствительности для А.К. Ануфриева определенно свидетельствовали в пользу органической основы эндогенного (эндотоксического) процесса. Анализ начальных его стадий уже обнаруживает задатки будущих брезово-галлюцинаторных явлений и помрачения сознания, «поскольку в основе

их всегда лежат те или иные элементы какого-то неузнавания, т. е. определенный негативный признак». Проследивая формирование приступа от возникновения и до его завершения, А.К. Ануфриев отмечал, что в самом начале изменяется лишь самосознание, затем нарушается вообще абстрактное познание, а потом расстраивается и непосредственное отражение внешнего мира, т. е. возникает собственно помрачение сознания. Таким образом, при аффективно-бредовом состоянии самосознание как онтогенетически самая новая, наивысшая, но и более хрупкая ступень сознания нарушается в первую очередь.

Та же динамика нарушения индивидуального сознания на примере развития приступа периодической шизофрении была описана Т.Ф. Попадопулосом (1975), исходившего из того, что структура индивидуального сознания на каждый конкретный момент складывается из чувственных впечатлений, «значений» и личностного смысла (Леонтьев, 1975). На первых этапах наблюдается нарушение наиболее лабильной из «образующих» сознания — **личностного смысла** отражаемых явлений. Чаще всего привычный для больного смысл воспринимаемых и переживаемых явлений и событий заменяется новым, бредовым значением. Новый личностный смысл все более вытесняет, дезактуализирует, ставит под сомнение реальное, привычное значение происходящих событий. Эта дезактуализация (дереализация) действительности, это усиление внутреннего, оторванного от наличной обстановки и реальных перспектив, синтеза чувственных данных очень часто проявляются в усиленной деятельности воображения. На этапе иллюзорно-фантастического восприятия расстроенной оказывается и вторая образующая индивидуального сознания — **значения**, являющиеся формой обобщенного отражения явлений. Явления внешнего и внутреннего мира лишаются своего устойчивого содержания, заполняются новой, символично-фантастической сущностью. При истинно грезоподобном (онейроидном) помрачении расстраивается сама способность **восприятия предметов** и явлений в их чувственной обособленности (третья образующая индивидуального сознания). Наступает полное отключение от действительности одновременно с расстройством внутренней, субъективной картины мира. Кроме расстройств, связанных с отрешенностью от реальности, для этого периода характерно стирание грани между «Я» и «не Я», между субъективным и объективным, грубое расстройство дифференцированного отражения всех явлений, смешение чувственного и идеаторного и т. д.

В основе снижения сознания, т. е. утраты сознания активного «Я-переживания», согласно А. Кронфельду, лежит нарушение внутреннего обращения на «Я-переживание», нарушение внутреннего восприятия. Он полагал, что переживания пониженного активного сознания происходят «из модификаций внутреннего «поворота» к внутренней жизни». Й. Берце, оспаривая такого рода зависимость, говорил, что шизофреническое нарушение интенции проявляется в соответствующем изменении осознания собственной деятельности. Это нарушение интенциональных переживаний, по Й. Берце (1929), может рассматриваться как выражение динамической недостаточности отдельной интенции. Интенциональные акты, делающие умозаключения осознанными, осуществляются, но их осуществление ущербно, и эта ущербность сказывается в шизофреническом изменении умозаключений. Причем может наблюдаться как тотальное сужение осознания собственной активности, так и полное исчезновение «сознания активного “Я”, интенциональность». Тем самым это нарушение приближается к шизофреническому интенциональному нарушению, рассматриваемому как первичное при шизофрении; оно становится частью симптома снижения сознания.

В конечном счете, идея основного расстройства предоставляет иной, нежели направленный на разложение целостной клинической картины на более элементарные «нарушенные психологические области», исследовательский путь. Она оправдывает попытку анализа и интерпретации получаемых данных в свете признания общего изначального патогенетического звена, определяющего однонаправленный характер этих нарушений в разных психологических сферах. Для сближения психопатологических и психофизиологических (патобиологических) понятий могут быть выделены некоторые обобщенные категории, описывающие единые механизмы формирования целых групп симптомов.

Так, очевидны нарушения собственных интенциональных переживаний, внутренней деятельности, в результате чего, по словам Г.В. Груле, «шизофреник непонятен не только нам, но и себе самому», что, иными словами, означало приведение в действие механизмов **деавтоматизации**. Патологическая саморефлексия, *навязчивое самонаблюдение* служит основой шизофренической *интроверсии*, в силу которой внешний мир воспринимается побочным сознанием, что находит отражение в феномене дереализации. Внимание обращается на процессы

сознания, на психические процессы, которые нарушены, вследствие чего искажаются и сами переживания. Самонаблюдение изменяет наступление и протекание психических процессов. Процесс восприятия под влиянием самонаблюдения нарушается еще больше той меры, которая вызвана первичным нарушением интенционального переживания. Нарушается и «Я» как отражение измененных переживаний. Навязчивое самонаблюдение препятствует растворению «Я» в чувствах. Более того, «сосуществуют две тенденции: тенденция к наблюдению и тенденция к переживанию под наблюдением». В чувствах мы переживаем — в норме — *только их самих*, как только «Я» делает чувства объектом наблюдения, чувства перестают быть *истинными*, «Я» перестает «полноценно переживать» чувства. Неистинное чувство «Я» основывается на том, что «интенциональное переживание, направленное на собственные чувства, не является цельным и завершенным» (Берце, 1929).

В том же ключе следует понимать А.А. Меграбяна (1967), указывавшего на внутреннее единство волевого с моментом автоматизированного как на необходимое условие любого акта гнозиса и праксиса. Онтогенетическое формирование механизмов привычной автоматизации обеспечивает акт узнавания и понимания предметов и явлений, включающий в себя анализ-синтез как уже свершившийся: «мы узнаем воспринимаемые и представляемые образы, прекрасно понимаем свои обычные мысли и речь (в том числе чужую) без того, чтобы подвергать их детальному анализу». Способность человека к понятийному мышлению осуществляется только благодаря единству познавательной активности содержания и автоматизированной формы проявления высших психических и двигательных актов личности. К единичному изображению предмета в сознании присоединяется обобщенный аккумулярованный предшествующий опыт, дифференцированное знание о данном предмете. В любом, даже элементарном акте познания единичное всегда выступает в единстве с общим. В единстве единичного образа предмета и чувственно оформленного предшествующего опыта о нем обнаруживается внутренняя двойственность любого процесса чувственно-предметного знания. Данный опыт в виде системного чувствования гностического характера А.А. Меграбян предлагал называть «гностическим чувством», которое в норме автоматизировано придает словесным образам их смысловое содержание и чувственную образность, чем облегчает процесс анализа и синтеза. В содержании сознания существуют двоякого рода образы — предметные и словесно-речевые, причем

непрерывно происходит взаимопереход между предметно-чувственными и словесно-мыслительными процессами. Акт узнавания (как процесс обобщения, т. е. установления связи данного единичного с общим, присущим данной группе явлений) обычных восприятий и понимания обычных мыслей и действий происходит аксиоматически, путем схватывания «на ходу» их внутреннего смысла, т. е. *восприятие включает непосредственное смысловое понимание*. Эта автоматизация означает системность в актах познания и действия, в которой отдельные частные функции, сочетаясь и объединяясь, образуют сложные структуры. Гностическая функция обычно незаметна в целостной деятельности сознания и, представляя собой интегрирующие системные гностические чувства, обогащает предшествующим познавательным содержанием образы в восприятиях, мышлении, эмоциях и двигательных актах. Основой же развития ряда важнейших психопатологических феноменов становится патологическое изменение интегрирующего гностического чувства с расщеплением в психических актах единичных предметных, словесных образов и гностических чувств и с *расхождением предметного и смыслового понимания*.

С нарушением «гностических чувств» Б.В. Зейгарник (1986) также увязывала своеобразное измененное самоощущение, порождающее новую для субъекта деятельность — деятельность самовосприятия. Эта деятельность в связи с постоянством необычных чувствований и их особой значимости для человека становится смыслообразующей, ведущей в иерархии других видов деятельности. Стремление осмыслить результаты искаженного самовосприятия способно привести больных к бредовой интерпретации своего состояния. Подобная деятельность самовосприятия рассматривалась как вариант сдвига главного мотива на цель, поскольку нарушается характерная для здорового человека «отвязанность» иерархии деятельностей от состояния организма, когда биологическое начинает играть иную роль, нежели в жизнедеятельности здорового человека.

Особый круг симптомов образуют *нарушения избирательной фильтрации* или феномен *сверхвозбудимости (сверхвключаемости)* восприятия, который образуется за счет более яркого звучания *побочных мыслей* и *второстепенного сознания* на фоне слишком незначительно выделяющихся основных мыслей. Второстепенные переживания (переживания второго плана) получают «дополнительную актуализацию» и «переживаются» намного интенсивнее, чем они того



заслуживают». Имеет место «преждевременная актуализация второстепенных планов действительности и второстепенных побуждений», возрастает значение разных рудиментарных *установочных* моментов, протекающих в психической жизни вне интенции, несущей основную мысль. Без контроля и действенного влияния актуальной личности происходит языковое выражение этих переживаний второго плана. Снижение активности актуальной личности («Я»), выражающееся в *отсутствии предвосхищаемых установок*, способствует возросшему влиянию языка на мышление, когда значения слов, употребляемых в процессе языкового формулирования, постоянно вводят в сознание разнообразные побочные мысли и образуются мимолетные (нестойкие) мыслительные цепочки, уводящие от основной мысли. Изменяются понятийная оценка и мыслительная реализация представлений, имеющих знаковую ценность (которую приобретают «внешние связи») в ущерб значению слов и их связям. Поскольку прекращается «различение валентности разных видов связи», в мышление вклиниваются «абсолютно несущественные связи», участвуя в создании оценок и умозаключений. За подобные гетерогенные побочные тенденции ответственна недостаточность ведущей интенции основной мысли, интенции, в норме отвечающей и за содержание *второстепенных* тенденций (что является ее вторичной функцией) (Берце, 1929).

Именно данный феномен лег в основу современных предложений по переименованию шизофрении в «синдром нарушения различения (приоритезации) стимулов», «синдром сверхвключаемости объектов восприятия», «синдром нарушения избирательной фильтрации информации», «синдром дизрегуляции салиенса». Речь идет о нарушении универсального физиологического феномена — способности различать или приоритезировать значимые стимулы от фоновых и незначимых, когда не замечаемые в норме вещи и факты вдруг начинают казаться важными, приобретают особое значение и эмоциональную окраску. При этом на нейрохимическом уровне происходит резкое усиление дофаминергической активности в мезолимбической области мозга.

Для Л.С. Выготского (1933) не только вторичные изменения в сфере остальных психологических функций (восприятия или аффективных реакций), но и распад сознания действительности и самосознания личности, представляющий основную особенность психологии шизофреника, функционально связан с **распадом функции образования понятий**. Поэтому по отношению к нарушениям мышления в понятиях

все остальные симптомы шизофренического расщепления выводились им из этого основного нарушения. Термин «распад понятий» при шизофрении употреблялся в том смысле, что при употреблении их в каждом конкретном случае не охватывается то одна, то другая из существенных сторон понятия. Шизофренические понятия представлены то одной, то другой частью обобщенной в этом понятии гетерогенной мысли. Нарушение формальной стороны мышления сказывается на качестве понятий, вместо которых употребляются сиюминутные образования. Отказывают как привычные установки, так и интенция, направленная на содержание понятия — не наглядная мысль, которая является «несущим ядром понятия», «нечувственной опорой переживания понятия». Эта несостоятельность ведущих и несущих интенций, выражающаяся в недостатках в образовании понятий, рассматривалась как частичное выражение динамической недостаточности активной личности (Берце, 1929). Л.С. Выготский (1933) доказывал, что распад понятий, патологическое изменение значения слов сказывается на всех психологических функциях и перестраивает всю систему их взаимоотношений друг с другом коренным образом: при шизофрении содержание мышления воспринимается подчас с наглядностью и непосредственностью восприятия и, напротив, в мышлении выступает часто в качестве господствующего наглядный момент восприятия. Существует причинная зависимость и связь между нарушением понятий и значения слов, с одной стороны, и смысловой структурой всех прочих психологических функций (восприятия, памяти, внимания и др.) в целом — с другой.

*Структура* переживаний *ущербна* аналогично усталому мышлению с «перетеканием разных смыслов друг в друга», происходит полное *изменение значения*, когда моменты несущественные или вовсе гетерогенные приходят с края в середину, на место «ускользающего зерна» (Берце, 1929). Г.В. Груле (1929) говорил о недостатке «общего обзора больших смысловых связей» — общая направленность мысли так располагает содержание имеющихся ассоциаций, что каждое из этих содержаний служит дальнейшему развитию специфической мыслительной функции. Он упоминал слова К. Берингера о «нарушении возможности обзора множества в одном структурированном акте», утрате «духовного размаха» или сокращении «размаха интенциональной дуги», которая в норме охватывает отдельные фрагменты мысли в единое целое с единой направленностью и целью. Понятия не всегда

продумываются со всеми своими составляющими, пациенты не всегда передают понятием или какой-то мыслью уже действительно *обобщенный материал*, а имеют в виду материал как совокупность того, что предоставляется сознанием для обобщения, общие «данные». Интенция мыслей не имеет узких границ вследствие недостаточности в определенности своего выбора, как это имеет место в норме.

Само расщепление Л.С. Выготским (1933) рассматривалось как присущая и нормальному сознанию психологическая функция, выступающая предпосылкой произвольного внимания и абстракции, что означает, что она представлена как связанная сила во внутренней структуре, в психологической системе понятий. Вся система понятий, в которой сознание обобщает данную ему действительность и весь внутренний мир переживаний, определяет границы расщепления и объединения отдельных сфер или областей сознания. Функция расщепления имеет свой контрсимптом в виде контррасщепления, т. е. слияния всего со всем, синкретического объединения самых разнообразных слоев и моментов сознания. То есть, наряду с чрезвычайно развитой разрушительной силой расщепления, в шизофреническом сознании обнаруживаются моменты, действующие в противоположном направлении. Полное описание шизофренического сознания поэтому требует, наряду с учетом тенденции к расщеплению, признания и противоположной силы, также развязываемой благодаря распаду понятий и стирающей отчетливые границы между отдельными сферами и процессами сознания.

Эта недостаточность дифференцированности по классам переживаний ведет к соединению гетерогенных мыслей (сплавление мыслей), когда то, что одновременно возникает в сознании, связывается не только ассоциативно, но и стремится к мыслительной взаимной соотнесенности. Точно также две или более мысли или восприятия, представления, стремления, аффекта сливаются в единство. При этом характер непосредственной очевидности, относящейся только к восприятию, может распространиться на целое, созданное из слияния всех моментов предшествующей ситуации, в связи с чем ранее возникшая идея получает непосредственную достоверность: достоверность подтверждается восприятием (Берце, 1929). Больной не может решить вопрос, имели ли его переживания место в действительности или это были лишь его представления, восприятия, мысли, ожидания, опасения и т. д. Смазаны уже «примитивные интенциональные характеры», вследствие слияния

значений различных классов переживаний возникают недифференцируемые, не поддающиеся языковому обозначению «функциональные образования» разного качества. По выражению Г.В. Груле, «некоторые переживания шизофреников содержат такое переплетение восприятий с чувствами и мыслями (представлениями), что невозможно провести разграничения», а по словам К. Шнайдера, образуется «совершенно новая связь между зрительным восприятием и мыслями, связь, которая заставляет саму мысль переживаться как зрительное восприятие», что отсылает к механизмам, лежащим в основе *синестезии*. Предлагая при анализе структуры переживания исходить из различения интенционального *субстрата* (*объекта*, материала переживания) и интенционального *качества* (*способа* переживания), А. Кронфельд (1936) также видел в шизофреническом переживании нарушение соответствия, созвучности интенционального субстрата и интенционального качества, которое требуется для реализации полноценного переживания: «его субстрату не хватает тех звучаний, тех тональностей, которые неизменно присущи ему в нормальном переживании». «Я» сохраняет свою интенциональность, но эта интенциональность «повисает в воздухе, не реализуется вследствие искажения, inadeкватности субстрата».

Генетически фиксированный механизм синестезий, являясь глубинным механизмом сознания, оперирует на допредметном уровне репрезентации объекта и в качестве некоего универсального словаря или трансформационного кода перешифровки языка одной перцептивной модальности на язык другой обеспечивает на начальных этапах формирования образа голографический изоморфизм внешнего мира и образа восприятия. Не исключено, что синестезии — архетипические структуры категоризации сознания, имеющие видовую принадлежность, — лежат в основе метафорообразования и представлений и фантазий. Нарушения межмодальных связей, обеспечивающих сенсомоторную настройку на предполагаемое восприятие и точность его оценки, может объяснить наблюдающееся у больных шизофренией нарушение ориентировочной реакции, возникающей в ответ на рассогласование того, что ожидается, и того, что оказывается в действительности. Это нарушение, в свою очередь, объяснялось нарушением вероятностного прогнозирования, использования вероятностно организованного прошлого опыта, который является одним из звеньев, необходимых для осуществления ориентировочной реакции. С этих позиций становилось возможным единообразно интерпретировать как расстройства

эмоционального реагирования, так и характерные для шизофрении нарушения мышления. Проведенные в свое время исследования (Фейгенберг, 1966) обосновывали гипотезу, что у больных шизофренией *нарушено именно вероятностное прогнозирование* — больной действует так, будто его прошлый опыт в той или иной степени дезорганизован (срабатывает тенденция к уравниванию вероятностей), хотя формально сохранен. Следствием такого нарушения является искажение всех тех видов деятельности, в которых используется вероятностная структура прошлого опыта, — будь то «простая» ориентировочная реакция или «сложная» речевая или ассоциативная деятельность. Эти представления в последующем как раз и привели к упомянутой выше концепции о сбое в формировании эфферентных копий (упреждающих разрядов, предсказывающих сенсорные сигналы, в сравнении с которыми оценивается поступающая сенсорная информация), приводящем к рассогласованию ожидания и результата действия как ключевого механизма (нарушения процесса перцепции) в развитии шизофрении (Feinberg, 1978).

О том же говорили и работы Ю.Ф. Полякова (1974, 1982), который считал наиболее общей и существенной характеристикой в структуре познавательных процессов больного шизофренией, приводящей к развитию других психопатологических феноменов, *нарушение избирательности актуализации знаний на основе прошлого опыта*, рядоположенность перцептивных и смысловых, семантических признаков предъявляемых для опознания слов или образов. Подобное выделение **общего нарушенного звена** допускало предположение, что и тогда, когда отсутствуют внешние проявления нарушений восприятия в виде изменения конечного итога опознания, протекание самого процесса (формирование образа) может быть изменено, отражаясь не столько во внешних проявлениях, сколько в особенностях самосознания. Ю.Ф. Поляков (1972) не исключал возможность того, что выражением этого могут оказаться некоторые психопатологические феномены из круга дереализационных и деперсонализационных расстройств. При расширении системы элементов, с которой сличаются поступающие раздражители, при ухудшении организации этой системы (уравнивании вероятностей ее элементов) неопределенность отражаемой ситуации возрастает. Поэтому для больных шизофренией в связи с ухудшением избирательности системы привлекаемых из памяти сведений (используемых в процессах восприятия) окружающая среда, события

внешнего мира в информационном плане оказываются более неопределенными, более многозначными, чем для здоровых людей. Именно это возрастание информационной неопределенности (энтропии) окружающего мира для больных находит отражение в типичных для них (в начале болезни, уточняет Ю.Ф. Поляков) жалобах на «необъяснимое» чувство изменения восприятия, когда мир в своей предметной отнесенности остается тем же, но воспринимается «как-то не так, как раньше», «менее четко», «как сквозь стекло» и т. п. С этим же он связывал и ослабление чувства реальности при шизофрении.

Примечательны и некоторые последующие выводы из этих данных. Во-первых, Ю.Ф. Поляков полагал, что выявленные особенности познавательных процессов сами являются выражением (следствием) определенных аномалий нейрофизиологических (биохимических и т. д.) характеристик мозговой деятельности. Поэтому, по его мнению, более правильно было бы ставить вопрос о патогенетической роли тех патофизиологических особенностей функционирования мозга, которые выражаются, в частности, в обнаруживаемых закономерностях патологии познавательных процессов.

Во-вторых, отсутствие прямой связи между изменениями структуры познавательных процессов и прогрессивностью шизофренического процесса, клинические указания на своеобразие места и динамики негативных психопатологических проявлений особенностей мышления (наличие их с самого начала, относительная независимость от манифестных проявлений, необязательность параллелизма темпа и выраженности продуктивных и негативных расстройств) — все это послужило для Ю.Ф. Полякова основанием для постановки вопроса, не может ли эта особенность структуры познавательной деятельности являться не столько результатом болезненного процесса, сколько выражать predispositional факторы, аномальную деятельность мозга, предрасполагающую к заболеванию и обусловленную генетически? Решению этой задачи способствовало понимание методологической необходимости адекватного выбора таких компонентов («звеньев») в структуре отражательной деятельности, которые явились бы «базисными» для изучения биологической, в частности генетической, детерминации формирования психики (Поляков и др., 1978). При наследственно обусловленной патологии психической деятельности особенности генотипа могут фенотипически проявляться в аномалиях функционирования мозга, что на уровне психической деятельности

выражается в особенностях психических процессов и свойств личности, характерных как для самих пробандов (преморбидно), так и для их здоровых родственников. Такие «сквозные» особенности психики являются predisposиционными, т.е. отражающими особенности генетической структуры данной группы индивидов. Ю.Ф. Поляков отмечал, что причина «неочевидности» генетической обусловленности интегральных характеристик отражательной деятельности мозга кроется в трудности расчленения сложных свойств нормальной психики на компоненты — «фены», адекватные традиционным приемам генетического анализа, основанного на моделях дискретных распределений генотипов в популяции и альтернативных распределений фенотипов в семьях. В этом смысле для него наследственно обусловленные нарушения психической деятельности представляли удачную модель, в самой природе которой заложены возможности выявления и анализа компонент (звеньев) отражательной деятельности мозга, адекватных экспериментально-психологической разработке. Нетрудно заметить, что в этих установках практически в полном объеме сформирована идеология современных исследований эндофенотипов. Собственные же изыскания в данном направлении позволили Ю.Ф. Полякову с соавт. (1978) утверждать, что выявляемые особенности процессов познавательной деятельности у больных шизофренией и у их здоровых родственников (изменения системы извлекаемых из памяти знаний, расширение круга актуализируемых сведений, тенденция уравнивания их актуализации) являются генетически детерминируемой и патогенетически значимой составной частью наследственного предрасположения к шизофрении.

Важно заметить, что в основе этих исследований лежал тот же принцип основного расстройства, подразумевающий выявление общего в закономерностях изменения разных познавательных процессов, т.е. выделение общих звеньев (факторов) в структуре исследуемых процессов, изменение которых обуславливает закономерное нарушение последних: «должны одновременно изучаться особенности нескольких разных психических процессов, при нарушении которых предполагается наличие общего “радикала” в более фундаментальных характеристиках работы мозга» (Поляков, 1966).

Согласно А. Кронфелдту (1936), постановка вопроса об основном расстройстве, т.е. об общем, присущем всем страдающим данной болезнью отличительном признаке всех психотических симптомов,

неизбежна там, где изучение патогенеза отстает от клиники. Основное расстройство не может пониматься прямо психологически — оно должно находиться на большой глубине, его надо искать в некоем едином изменении самой организации, структуры личности, которая психологически уже невыводима и которую просто нужно принять как органическую обусловленность. Основное расстройство непосредственно обусловлено церебральным процессом и лежит в основе, фундирует первичные элементы симптома, но не содержит их в себе, и необходим поиск того объединяющего, общего для всех симптомов расстройства, к которому сводятся их первичные корни. Та последняя, психологически невыводимая данность, которая непосредственно обусловлена процессом, усматривалась в нарушении структуры переживания, каждое из которых есть интенциональный акт. При этом нарушение распространяется при шизофрении в одинаковой мере на все интенциональное, будь то структура мышления в узком смысле или какая-либо другая структура переживания. Поскольку, например, «аффекты, которые представляются как предметные и потому близкие к мыслям», не позволяют указать на «принципиальное отличие между мыслями и тонко дифференцированными аффектами», то и «они, будучи переживаниями, также нарушены при шизофрении, как и мысли» (Берце, 1929).

### Заключение

Попытки приблизиться к пониманию сущности шизофренических расстройств в ходе своего исторического развития на разном уровне существующих познаний приводили к выводам, сходным образом трактующим природу их основного расстройства.

В рамках классических клинических представлений основным первичным процессуальным расстройством рассматривалось расстройство активности как непосредственное отражение нарушений схемы тела и психосенсорных связей, служащее основой для синдромаобразования, в первую очередь формирующихся на этой основе синдромов расстройства «Я». Это основное расстройство первоначально относилось к *выполнению целенаправленных актов*, будь то внешняя моторика действий, или «внутренняя моторика» рецептивного и конструктивного мышления, или противопоставление окружающему миру своей личности (*парафункция* психической активности по А. Кронфельду, ее *гипофункция* — по Й. Берцу). По мнению А. Кронфельда (1940), все расстройства «Я» при шизофрении связаны с расстройством схемы



тела и тем самым с активностью. Указывая на зависимость предметного восприятия и распознавания, а также самовосприятия больных от их моторной активности, он сформулировал принцип, в соответствии с которым представления (цель действия или предметы) определяются моторной ситуацией и ею изменяются. Распознавание отдельных предметов совпадает с некоей *готовностью*, с *«антиципацией» действия с предметом*.

В целом речь шла прежде всего о расстройстве интенциональности как о нарушении смыслового восприятия, т.е. умении не путем умозаключений, а сразу видеть объект в предметном значении, способности видеть объект во всех его отношениях, во всех его конкретных фактических связях, умении включать объект в определенную смысловую систему. В этом же ключе следует воспринимать представления об основном расстройстве при шизофрении как нарушении системного, избирательного расстройства *сенсомоторной предуготовленности*, отражающегося в нарушении единства мыслительной деятельности, в снижении синтетической работы (Залманзон, 1934). Сенсомоторная предуготовленность лежит в основе логически познавательного процесса, является тем фундаментом, на котором вырастает мощный аппарат понятийного мышления, предшествующего действию, представляя собой планирующий, протекающий в голове процесс. Эти же представления лежали в основе взгляда на основное шизофреническое расстройство как тип расщепления, заключающийся в *дезинтеграции предметных и смысловых компонентов мышления* (Аккерман, 1936), причем данное основное расстройство (расщепление предметного и смыслового) имеет место как в мышлении, так и во внешнем и внутреннем восприятии, в действии и выражении чувств.

В качестве наиболее общей и существенной характеристики в структуре познавательных процессов больного шизофренией, приводящей к развитию других психопатологических феноменов, стало рассматриваться *нарушение избирательности актуализации знаний на основе прошлого опыта*, рядоположенность перцептивных и смысловых, семантических признаков предъявляемых для опознания слов или образов (Поляков, 1974, 1982). Подобное выделение общего нарушенного звена допускало предположение, что и тогда, когда отсутствуют внешние проявления нарушений восприятия в виде изменения конечного итога опознания, протекание самого процесса (формирование образа) может быть изменено, отражаясь не столько во внешних

проявлениях, сколько в особенностях самосознания. При расширении системы элементов, с которой сличаются поступающие раздражители, при ухудшении организации этой системы (уравнивании вероятностей ее элементов) неопределенность отражаемой ситуации возрастает.

Близким к данному пониманию стало выделение **семантического слоя субъективного опыта** (Артемьева, 1999) — структурированной совокупности отношений к актуально воспринимаемым объектам; следам деятельности, зафиксированным в виде отношения к предметам, объектам манипуляции, явлениям, ситуациям и условиям этих деятельности. Согласно этим представлениям, существуют *механизмы опознания и сопоставления объектов по их смысловой характеристике — семантическим кодам, имеющим амодальную природу и легко проецируемым на семантики любой модальности*. При встрече с объектом прежде всего актуализируется его недифференцированный смысл, согласно которому настраиваются сенсорные системы, осуществляющие на следующем этапе перцептивную обработку стимула.

Нарушения межмодальных связей, обеспечивающих сенсомоторную настройку на предполагаемое восприятие и точность его оценки, может объяснить наблюдающееся у больных шизофренией нарушение ориентировочной реакции, возникающей в ответ на рассогласование того, что ожидается, и того, что оказывается в действительности. Согласно данной гипотезе, у больных шизофренией *нарушено именно вероятностное прогнозирование* — больной действует так, будто его прошлый опыт в той или иной степени дезорганизован (срабатывает тенденция к уравниванию вероятностей), хотя формально сохранен (Фейгенберг, 1966). Следствием такого нарушения является искажение всех тех видов деятельности, в которых используется вероятностная структура прошлого опыта — будь то «простая» ориентировочная реакция или «сложная» речевая или ассоциативная деятельность. Эти представления в последующем привели к концепции о сбое в формировании эфферентных копий (упреждающих разрядов, предсказывающих сенсорные сигналы, в сравнении с которыми оценивается поступающая сенсорная информация), приводящих к рассогласованию ожидания и результата действия как ключевого механизма (нарушения процесса перцепции) в развитии шизофрении (Feinberg, 1978).

Интенция предполагает наличие внутреннего импульса в нервной системе, посредством которого начатое действие не только осуществляется в эффекторах обычной последовательностью движений, но и

сигнализируется соответствующим сенсорным и координационным системам посредством опережающего разряда возбуждения (эфферентной копии) или внутренней обратной связи, предвосхищающей действие. Направленное действие оказывается невозможным без обратной связи, обеспечиваемой таким предварительным оповещением об интенции, характерным первоначальным «аккомпанементом» которой является ориентировочная реакция, сопровождаемая включением предварительной установки (Брунер, 1977). Существенным моментом в регуляции интенциональных действий является возможность сливать задуманное с фактически достигнутым, используя обнаруженное различие, которое и становится исходным для коррекции. Это в полной мере согласуется с представлением Н.А. Бернштейна о реафферентации как источнике регуляции поведения. Таким образом, вопрос об интенции касается развития произвольной, самостоятельной деятельности и связан с проблемой регуляции предвидимого поведения посредством опережающего возбуждения или предвосхищающих процессов. При этом первоначальное научение содержит значительный элемент предварительных установок, отражающих типичные для вида генетические инструкции.

Приведенные представления об основном расстройстве оказались совместимы и с современными исследованиями нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении, которые тестируют наиболее значимые для понимания шизофренического процесса нарушения когнитивных функций, такие как нарушения внимания и исполнительных функций.

В частности, к эндофенотипам отнесены физиологические реакции, связанные с фильтрацией потока сенсорной информации на стадиях предвнимания и раннего внимания и ассоциирующиеся с первичными когнитивными нарушениями при шизофрении, которые выражаются в нарушении избирательной фильтрации или феноменом сверхвозбудимости (сверхвключаемости) восприятия. Феномен торможения P50 и предстимульная модификация акустической стартл-реакции характеризуют процессы сенсорной и сенсомоторной фильтрации на стадии предвнимания, которые осуществляются на подпороговом уровне, являясь автоматическими и не включают осознанный контроль.

Тест с антисаккадами, также включенный в список наиболее валидных кандидатов в эндофенотипы шизофрении, связан с проблемой интенциональности и регуляции предвидимого поведения и его можно

рассматривать как модель произвольной осознанной самостоятельной деятельности. Выполнение антисаккад предусматривает активацию предварительной установки, формирование сенсомоторной предуготовленности, которая является фундаментом, предшествующим действию, представляя собой планирующий, протекающий в голове процесс. При этом происходит актуализация прошлого опыта и формирование эфферентной копии. Внутренняя интенция определяет развитие произвольной деятельности, является действенной направляющей силой, под контролем которой действия организуются в последовательность, приводящую к достижению ожидаемого результата. Контроль последовательности операций неизбежно включает целенаправленное вытормаживание реакций на нерелевантные стимулы.

### Литература

1. Аккерман В.И. Механизмы шизофренического первичного бреда. Иркутск, 1936. 134 с.
2. Ануфриев А.К. Приступообразная шизофрения (клиника, патогенез и судебно-психиатрическая оценка). Автореф. дисс. ... доктора мед.наук. М., 1969. 47 с.
3. Ануфриев А.К. Патология общего чувства и аффективные расстройства с эквивалентами // Психосоматические расстройства при циклотимных и циклотимоподобных состояниях / Под ред. А.К. Ануфриева. М., 1979. С. 8–24.
4. Артемьева Е.Ю. Психология субъективной семантики. М., 1980. 128 с.
5. Берце Й. (1929) Психология шизофрении // Независимый психиатрический журнал. 2010. IV; 2011. I; 2011. II; 2011. III.
6. Бернштейн А.Н. Физиология движений и активность. М., 1990. С. 373–392.
7. Брунер Дж. Развитие младенца и структура навыка. // Психология познания. М., 1977. С. 242–273.
8. Брунер Дж. Глаз, рука и сознание // Психология познания. С. 274–303.
9. Василюк Ф.Е. Психология переживания. М., 1984. 200 с.
10. Выготский Л.С. Мышление и речь. М., 1996. 416 с.
11. Выготский Л.С. К проблеме психологии шизофрении // Современные проблемы шизофрении. М.–Л., 1933. С. 19–28.
12. Груле Г.В. (1929) Психология шизофрении // Независимый психиатрический журнал. 2009. IV; 2010. II.
13. Дубницкая Э.Б., Мазаева Н.А. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра. Вклад А.В. Снежневского в развитие учения и шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 2. С. 54–56.

14. Залманзон А.Н. К вопросу об основном расстройстве при шизофрении // Труды психиатрической клиники I ММИ. Вып. 5. М., 1934. С. 60–86.
15. Зейгарник Б.В. Патопсихология. М., 1986. 287 с.
16. Зейгарник Б.В., Биренбаум Г.В. К проблеме смыслового восприятия // Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. 1935. Т. IV. Вып. 6. С. 57–74.
17. Зинченко В.П., Пружинин Б.И., Щедрина Т.Г. Истоки культурно-исторической психологии: философско-гуманитарный контекст. М., 2010. 415 с.
18. Качниг Х. Являются ли психиатры вымирающим видом? Размышления о внутренних и внешних угрозах профессии // Независимый психиатрический журнал. 2010. I.C. 7–14.
19. Кронфельд А. (1940) Проблемы синдромологии и нозологии в современной психиатрии // Становление синдромологии и концепция шизофрении. М., 2006. С. 37–221.
20. Кронфельд А. (1940) К вопросу о синдроме раздвоения // Становление синдромологии и концепция шизофрении. С. 231–270.
21. Кронфельд А. (1936) Современные проблемы учения о шизофрении // Становление синдромологии и концепция шизофрении. С. 452–505.
22. Крылов В.И. Клиническая психопатология и доказательная медицина (проблема методологии диагноза) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. № 4. С. 9–13.
23. Леонтьев А.Н. Деятельность. Сознание. Личность. М., 1975. 304 с.
24. Леонтьев Д.А. Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. М., 1999. 487 с.
25. Меграбян А.А. Теоретические проблемы психопатологии. Ереван, 1967.
26. Молчанов В.И. Исследования по феноменологии сознания. М., 2007. 436 с.
27. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейропатологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. 2010. № 6. С. 4–11.
28. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001.
29. Мосолов С.Н. Актуальные дискуссионные вопросы диагностики, классификации, нейропатологии, патогенеза и терапии шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике) / Под ред. Мосолова С.Н. М., 2012. С. 61–101.
30. Наджаров Р.А. Клиника. Основные этапы учения о шизофрении и ее клинических разновидностях // Шизофрения. Клиника и патогенез / Под ред. Снежневского А.В. М., 1969. С. 60–61.

31. Поляков Ю.Ф. О принципах подхода к изучению нарушения познавательных процессов при шизофрении // Журнал невропат.и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1966. Вып. 1. С. 95–102.
32. Поляков Ю.Ф. Патология познавательных процессов // Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование / Под ред. А.В. Снежневского. М., 1972. С. 225–277.
33. Поляков Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974. 167 с.
34. Поляков Ю.Ф., Гиндилис В.М., Критская В.П., Мелешко Т.К. Использование многомерных методов в генетическом анализе некоторых характеристик познавательных процессов при шизофрении // Проблемы генетической психофизиологии человека / Под ред. И.В. Равич-Щербо. М., 1978.
35. Попадопулос Т.Ф. Острые эндогенные психозы. М.: Медицина, 1975. 192 с.
36. Смулевич А.Б. Учение А.В. Снежневского и концепция позитивной-негативной шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. № 2. С. 52–54.
37. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Психопатология и терапия шизофрении на неманифестных этапах процесса // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 4. С. 183–188.
38. Снежневский А.В. О нозологической специфичности психопатологических синдромов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Т. 60. 1960. Вып. 1. С. 91–108.
39. Снежневский А.В. Симптоматология и нозология // Шизофрения. Клиника и патогенез / Под ред. Снежневского А.В. М., 1969. С. 5–28.
40. Траилин А.В., Левада О.А. Генетика и эпигенетика шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. Т. 14. № 5. С. 34–43.
41. Фейгенберг И.М. Отражение (осознаваемое и неосознаваемое) вероятностной структуры окружающей среды и некоторые следствия его нарушения (на примере шизофрении) // Проблемы сознания. М., 1966. С. 326–335.
42. Шмуклер А.Б. Проблема шизофрении в современных исследованиях: достижения и дискуссионные вопросы. М., 2011. 84 с.
43. Шмуклер А.Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции // Первый психотический эпизод (проблемы и психиатрическая помощь). М., 2010. С. 433–457.
44. Штернберг Э.Я. К развитию и современному состоянию психиатрической синдромологии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1974. Вып. 11. С. 1723–1736.

45. Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении / Под ред. Ю.Ф. Полякова. М., 1982. 205 с.
46. Berrios G.E., Markova I.S. Применима ли концепция «дименсий» к психиатрическим объектам? // Всемирная психиатрия. 2013. Т. 12. Вып. 1. С. 73–75.
47. Feinberg I. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr. Bull.* 1978. Vol. 4. 29–31.
48. Frith C.D., Blakemore S., Wolpert D.M. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action // *Brain Res.* 2000. Vol. 31: 2–3. 357–363.
49. Gendlin E.T. *Experiencing and the creation of meaning: a philosophical and psychological approach to the subjective.* New York: The Free Press of Glencoe, 1962. 302 p.
50. Gendlin E.T. *Focusing.* N.Y., 1981.
51. Huber G. Das Konzeptsubstratnaher Basis Symptome und seine Bedeutung fur Theorie und Therapie Schizophrener Erkrankungen. *Nervenarzt.* 1982. Bd. 54. № 1. S. 23–32.
52. Stephan K.A., Baldeweg T., Friston K.J. Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59. 929–939.
53. Stephan K.A., Friston K.J., Frith C.D. Disconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35. № 3. 509–527.
54. Van Praag H.M. Comorbidity in psychiatry. *British Journal of Psychiatry.* 1996. 168 (suppl. 30). 129–134.
55. Wible C.G., Preus A.P., Hashimoto R. A cognitive neuroscience view of schizophrenic symptoms: abnormal activation of a system for social perception and communication. *Brain Imaging Behav.* 2009. Vol. 3: 1. 85–110.

# **Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении**

## **Концепция эндофенотипов**

**А**ктуальность изучения биологических механизмов патогенеза шизофрении обусловлена ее значительной распространенностью, прогрессивностью, клинической тяжестью и ограниченной эффективностью лечения. Многочисленные исследования свидетельствуют о большом значении в генезе шизофрении генетических факторов. Идентификация генов, связанных с шизофренией, позволит получить важную информацию о патофизиологических механизмах заболевания и его наследственной передачи.

Несмотря на успешное выявление базовой последовательности нуклеотидов, отражающих геном человека, психиатрия достигла весьма скромных успехов в выявлении генов или их совокупностей, «виновных» в развитии психических заболеваний. Затруднения обусловлены не только комплексной многофакторной природой психических расстройств, но и сложностью структурной и функциональной организации мозга.

Генотипы, которые могут быть измерены с помощью методов молекулярной биологии, часто полезны как вероятностные предсказатели болезни. В случае болезней, которые хорошо описываются классическими законами Менделя, генотипы прямо указывают на фенотипы. Однако степень генетического влияния не столь ясна в сложных мультифакторных заболеваниях, к которым относится шизофрения. Модели комплексных генетических расстройств предсказывают сложное взаимодействие между генотипом, фенотипом и эпигенетическими факторами, которое приводит к формированию конкретного фенотипа (Gottesman, Gould, 2003).

Можно выделить три основных стратегии в исследованиях, направленных на изучение генетических механизмов наследственной передачи и патофизиологии комплексных психических заболеваний, таких как шизофрения (Голимбет, 2003; Braff, Freedman, 2002).



(1) Наиболее простой и распространенной стратегией молекулярной генетики в приложении к психическим заболеваниям является предположение, что распространение заболевания в семье отражает эффект одного гена, и техника генетического анализа направлена на идентификацию этого гена. Такой подход не обязательно учитывает комплексность заболевания, но в его основе лежит предположение, что эффект одного гена может быть зашумленным, а обнаружить его можно только при исследовании больших выборок или при достаточно гомогенной в генетическом отношении популяции. Привлекательность такого подхода в том, что поиск генов не ограничен предварительной гипотезой о биологии заболевания, тем более что в случае шизофрении она неизвестна.

(2) При втором подходе, напротив, делается предположение о биологии заболевания и затем исследуются возможные мутации генов, которые могут быть связаны с этой биологией.

Оба подхода достигли ограниченных успехов в объяснении генетики шизофрении. Воспроизводимая связь с заболеванием была получена для нескольких локусов (хромосомы 1, 6, 8, 13, 15 и 22), но генетические мутации этих участков обнаружены не были (Голимбет, 2003; Gottesman, Moldin, 1997).

(3) Стратегия, получающая в последние годы все большее распространение, состоит в том, чтобы выявить биологические или поведенческие маркеры генотипа шизофрении. Такие маркеры, или фенотипические проявления генотипа, получили название *эндотипов*. В отличие от генотипа фенотип представляет собой наблюдаемые характеристики организма, которые являются совместным продуктом генотипа и воздействий окружающей среды. Хотя и этот подход пока не позволил идентифицировать гены, связанные с шизофренией или являющиеся ее причиной, он оказался полезным при изучении генетической природы других комплексных заболеваний, таких как рак толстой кишки или гемохроматоз.

В данном обзоре представлен 3-й подход, в котором делается попытка использовать достижения молекулярной биологии для идентификации дисфункции мозга, обусловленной нарушением определенного гена.

Концепция, согласно которой гены и окружающая среда совместно формируют восприимчивость к психическим заболеваниям, возникла в первой половине прошлого века, однако использование подобного

теоретического подхода к изучению этиологии шизофрении и других психических расстройств относится к более позднему времени. Многофакторная модель Дугласа Фалконера (1965), созданная им для диабета и других заболеваний, не описываемых классической генетикой Менделя, была адаптирована и превращена в полигенную модель шизофрении.

Несмотря на очевидные преимущества концепции эндофенотипов, в течение многих лет она не получала широкого распространения. Однако, в связи с бурным ростом генетических исследований, развитием классификационных психиатрических систем и моделированием психических расстройств в экспериментальных исследованиях на животных, концепция эндофенотипов наконец-то получила признание. В пользу этого свидетельствует тот факт, что в поисковой системе MEDLINE за весь период до 2000 года обнаружено только 16 упоминаний эндофенотипов, в последующие три года (2000–2002) таких упоминаний уже 62 (Gottesman, Gould, 2003), а за 2002–2006 гг. — более 400 (Braff et al., 2008).

Рациональное обоснование использования эндофенотипов в изучении психических заболеваний состоит в том, что фенотипы, связанные с заболеванием, высоко специализированы и отражают относительно элементарные феномены, а не поведенческие макросы (такие как галлюцинации, бред или другие психопатологические проявления). Поэтому число генов, влияющих на вариации этих феноменов, меньше, чем количество генов, которое вовлекается в генез психического заболевания в целом. В области психиатрии поиск кандидатов в эндофенотипы ведётся применительно к нескольким психическим заболеваниям — шизофрении, маниакально-депрессивному психозу, депрессии, болезни Альцгеймера, расстройствам личности (Braff et al., 2007; Thaker, 2008).

Эндофенотип — описательный термин для дискретных, генетически детерминированных фенотипов, которые могут быть частью сложного заболевания. При их изучении должно быть учтено следующее:

- экспрессия генов, оцениваемая в зрелом возрасте и предположительно связанная с изучаемыми эндофенотипами, может модифицироваться такими факторами как созревание, возраст, поражение мозга, лечение, зависимость от психоактивных веществ и пр.;
- большинство генов экспрессируется в многочисленных отделах мозга, поэтому их экспрессия может оказывать значительно более

широкое влияние на функции мозга, чем отдельный изучаемый эндофенотип;

- многие гены, экспрессирующиеся в мозге, вовлечены в развитие нейронов, поэтому их наиболее важные функциональные эффекты могут иметь место в пренатальный период;
- согласно 2-му закону Менделя каждый генетический признак наследуется независимо, поэтому если генетическая природа шизофрении является мультифакторной, то специфические фенотипы должны проявляться в потомстве независимо друг от друга.

Поиск эндофенотипов не является простым и однозначным, т. к. не существует *a priori* критерия, который мог бы использоваться для принятия решения о том, является ли определенный элемент шизофрении или другого психического заболевания проявлением действия одного гена или нет. Предполагаемые эндофенотипы охватывают широкий диапазон признаков — клинические характеристики, размеры структур мозга, имеющих специфическое функциональное значение, нейрохимические, нейрофизиологические, нейропсихологические показатели и пр.

Разработан набор критериев (Holzman, 1992, 1996), которые позволяют рассматривать тот или иной признак в качестве потенциального эндофенотипа (маркера генотипа).

1. Эндофенотип должен иметь низкую частоту встречаемости в популяции в целом. В этом случае повышение частоты встречаемости данного признака среди определенной группы больных или среди членов их семей может быть статистически значимым.

2. Критерий специфичности. Признак должен быть специфичным в отношении диагностической единицы (нозологии). Данное отклонение может наблюдаться у больных с разными заболеваниями, однако его генез будет обусловлен другими факторами (травмы, прием препаратов и пр.).

3. Критерий стабильности. Признак должен быть стабильным во времени и регистрироваться в состояниях как обострения, так и ремиссии.

4. Критерий семейной агрегации признака — максимальная частота встречаемости признака среди биологических родственников больных (непосредственно связан с критериями стабильности и специфичности). При этом у здоровых родственников больных присутствие признака не связано с клиническим и лечебным статусом.

5. Генетическая передача эндофенотипов. Для подтверждения генетической передачи применяются: (а) близнецовый метод, который сравнивает монозиготные и дизиготные пары близнецов, (б) исследования биологических семей, (в) исследования семей с приемными детьми. Например, для антисаккад и следящих движений глаз было показано, что среди монозиготных пар близнецов, один из которых болен шизофренией, нарушения в выполнении тестов наблюдались почти у 80 % пар, а среди дизиготных пар близнецов — только у 40 % (Holzman, 1992).

6. Возможность идентификации риска возникновения заболевания по эндофенотипу. Этот критерий тестируется в длительных исследованиях биологических родственников больных, которые показывают, что наличие аберрантного признака отражает повышенный риск заболевания. Кроме того, присутствие данного отклонения позволяет определять носителей генов, гетерозиготных в отношении некоторых заболеваний, связанных с рецессивными генами. Носители генотипа могут не болеть сами, но риск заболевания будет существенно увеличен для их детей.

Таким образом, для того чтобы доказать, что тот или иной признак может рассматриваться как потенциальный эндофенотип, необходимо проведение многочисленных трудоемких и дорогостоящих исследований, которые, по некоторым оценкам, могут потребовать 10-20 лет.

### **Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении**

При изучении роли генетических факторов в генезе шизофрении было показано, что риск заболевания среди биологических родственников 1-й степени составляет от 3,2 % до 10 %, и этот слишком низкий процент не может соответствовать генетическим законам Менделя (Holzman, 1996). Исходя из этого, было высказано предположение, что тяжелое психическое расстройство, сопровождающееся выраженными когнитивными нарушениями, является только одним из проявлений связанного с шизофренией генотипа и что существуют другие разновидности фенотипа (эндофенотипы), которые также могут рассматриваться в генетических исследованиях.

Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении составляют отдельную группу количественных проб, позволяющих выявлять специфичные для шизофрении когнитивные нарушения, которые в этом контексте рассматриваются как признаки фенотипа.

Нейрофизиологические методики, включенные в список кандидатов в эндофенотипы шизофрении (в соответствии с приведенными выше критериями), были разработаны ранее для изучения патофизиологических механизмов шизофрении. Именно благодаря разработке специализированных тестов, направленных на обнаружение когнитивного дефицита и его анализ в связи с нейробиологическими субстратами, были достигнуты значительные успехи в изучении природы шизофрении.

Можно выделить две основных линии исследований, которые привели к созданию тестов, — потенциальных нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении.

Содержание первого направления исследований составило изучение нарушений внимания и процессов обработки информации, которые рассматриваются как основа когнитивного дефицита при шизофрении (Braff, 1993).

Для изучения центральных процессов, связанных со вниманием, широко используются методы регистрации вызванных потенциалов (ВП). Наибольшее распространение получили слуховые ВП благодаря простым и стандартным методикам предъявления стимулов в рамках различных экспериментальных парадигм (Rissling, Light, 2010).

Ранние этапы внимания, которые являются автоматическими и не включают осознанный контроль, анализируют на основании характеристик позитивного компонента ВП с латентностью 50 мс — P50, негативности рассогласования (НР), негативного компонента ВП с латентностью 100 мс — N100 (Turetsky et al., 2007; van der Stelt, Belger, 2007). К этому временному диапазону также относится предстимульное торможение акустической стартл-реакции и методика зрительной обратной маскировки (Braff, Freedman, 2002; Green, Nuechterlein, 1999). Позитивный компонент ВП с латентностью около 300 мс — P300 характеризует более поздние этапы внимания, которые также включают когнитивные процессы, связанные с осознанной оценкой сигналов и памятью (Костандов и др., 1993; Лебедева и др., 2000; Rissling, Light, 2010).

Нарушения характеристик ВП (независимо от модальности стимулов), ПСТ стартл-реакции и обратной зрительной маскировки у больных шизофренией широко документированы (для обзора см. Braff, Freedman, 2002; van der Stelt, Belger, 2007; Turetsky et al., 2007; Rissling, Light, 2010).

Другое направление исследований связано с изучением лобной дисфункции при шизофрении. Основная функция лобной

коры — произвольная регуляция высших психических функций, которая означает возможность сознательного (т.е. основанного на внутренних программах и представлениях) управления любым видом деятельности (Лурия, 1973; Хомская, 2005). Лобная кора осуществляет функции управления и координации деятельности, также как и обеспечение селекции сенсорных входов, посредством взаимодействия с другими зонами коры и подкорковыми структурами, участвующими в мотивационном обеспечении поведения и управлении движениями (Шульговский, 1993).

Функциональное состояние лобной коры оценивается с помощью тестов, основанных на выполнении определенных задач, вовлекающих когнитивные функции, реализуемые лобными отделами мозга, а именно — планирование поведенческого ответа, следование определенным правилам, рабочую память, выбор релевантного задачи ответа и торможение нерелевантных ответов, оценку полученных результатов. К таким тестам можно отнести Висконсинский тест сортировки карточек, антисаккады, следящие движения глаз, тест Струпа, тесты с отставленными ответами (delay-response) (Goldman-Rakic, 1987; Berman, 2002; Levy et al., 2004) и некоторые другие. Успешность выполнения таких тестов больными шизофренией значительно снижена по сравнению с нормой (Braff, Freedman, 2002). Результаты исследований мозговой активности при выполнении специализированных когнитивных тестов с применением современных методов нейровизуализации свидетельствуют о дефиците активации лобных отделов коры у больных шизофренией, получившем название «гипофронтальности» (Berman, 2002; Camchong et al., 2008; Weinberger et al., 1986; Weinberger et al., 2001 и др.).

Систематические исследования нарушений ВП, характеризующих функции внимания, и «лобных» когнитивных тестов, проводившиеся в течение последних 20 лет, убедительно показали стабильность и соответствие критериям эндофенотипов шизофрении для следующих методик: торможение Р50, негативность рассогласования (НР), вызванный потенциал Р300, предстимульное торможение (ПСТ) стартовой реакции, обратная зрительная маскировка, антисаккады, следящие движения глаз, Висконсинский тест сортировки карточек (Braff, Freedman, 2002).

В связи с успехами генетики человека изучение эндофенотипов как маркеров генотипа получило особую значимость. В настоящее время создан Консорциум Генетики Шизофрении (Consortium on the

Genetics of Schizophrenia — COGS), в задачи которого входят широко-масштабные исследования эндофенотипов шизофрении, выполняющиеся в разных странах, что позволяет существенно увеличить объем выборок с учетом фактора этнической принадлежности (Swerdlow et al., 2007).

### **Связи между эндофенотипами и многомерный эндофенотип**

Большинство современных исследователей рассматривают шизофрению как мультифакторное заболевание, возникающее при комбинированном влиянии и взаимодействии нескольких генетических факторов (Голимбет, 2003, 2008; Braff, Freedman, 2002). Как полагают, разные эндофенотипы могут быть обусловлены влиянием разных генов, каждый из которых обладает специфическим эффектом. Соответственно, если нарушено несколько генов, функциональные нарушения, являющиеся проявлением действия каждого из них, независимы друг от друга и могут быть идентифицированы.

В связи с этим, представляло интерес исследовать связи между различными эндофенотипами. Для развития представлений о нейрофизиологическом и генетическом базисе шизофрении было важным получить ответы на следующие вопросы: (1) отражают разные эндофенотипы влияние одних и тех же генов или разных; (2) обусловлены разные эндофенотипы сходными или отличающимися нейрофизиологическими и нейрохимическими нарушениями; (3) присутствуют нарушения разных тестов-эндофенотипов у одних и тех же пациентов или у больных с различными клиническими проявлениями заболевания.

Наибольшее количество исследований посвящено изучению взаимосвязи между торможением P50 и предстимульным торможением (ПСТ) стартл-реакции. Обе методики оценивают процессы сенсорной и сенсомоторной фильтрации на стадии предвнимания. Тем не менее оказалось, что показатели торможения P50 и ПСТ практически не взаимодействуют между собой как у здоровых испытуемых (Schwarzkopf et al., 1993; Light, Braff, 2001; Oranje et al., 1999, 2006), так и у больных шизофренией (Hong et al., 2007; Braff et al., 2007; Cadenhead et al., 2002; Turetsky et al., 2009).

В большинстве исследований здоровых испытуемых и больных шизофренией не выявлено значимых корреляций между торможением P50 и параметрами антисаккад (Louchart de la Chapelle et al., 2005; Price

etal., 2006; Martin et al., 2007; Kirenskaya et al., 2012), и только в одной работе, проведенной с участием лиц с шизотипическим личностным расстройством, была найдена корреляция между торможением P50 и количеством ошибок в тесте с антисаккадами (Cadenhead et al., 2002).

Изучение взаимосвязи между параметрами антисаккад и ПСТ не выявило корреляций как у больных шизофренией (Kumari et al., 2005), так и у пациентов с шизотипическим личностным расстройством (Cadenhead et al., 2002).

При изучении характеристик вызванного потенциала P300 и негативности рассогласования (НР) у больных шизофренией и психически здоровых лиц положительная корреляция между амплитудами P300 и НР была обнаружена при анализе объединенной группы (Javitt et al., 1995). Однако в других работах эти данные не подтвердились (Turetsky et al., 2009). Исследование слуховых вызванных потенциалов P50, НР и P300 у психически здоровых моно- и дизиготных близнецов показало влияние генетических факторов на изученные показатели, но не выявило корреляций между ними (Hall et al., 2006).

Анализ взаимосвязи между характеристиками выполнения тестов, оценивающих состояние систем произвольного внимания и контроля поведения, также показал противоречивые результаты. В двух работах обнаружены корреляции характеристик выполнения антисаккад (АС) и теста Струпа у здоровых испытуемых и больных шизофренией (Nieman et al., 2000; Levy et al., 2004), тогда как в другом исследовании существенных корреляций не обнаружено (Karoumi et al., 1998). Выполнение Висконсинского теста сортировки карточек (ВТСК) и антисаккад коррелировало в большинстве исследований (Rosse et al., 1993; Crawford et al., 1995; Radant et al., 1997; Karoumi et al., 1998), но не во всех (Levy et al., 2004). Не найдено корреляций между ВТСК и тестом Струпа (Levy et al., 2004). Эти результаты интерпретируются как следствие комплексной когнитивной структуры каждого теста этой группы, выполнение которых включает различные когнитивные операции и активацию сложных многоуровневых нейронных сетей.

Таким образом, большинство полученных данных свидетельствуют о независимости изученных тестов — кандидатов в эндофенотипы шизофрении. Независимость тестов-эндофенотипов создает определенные преимущества для разработки комплексной стратегии нейрофизиологических и генетических исследований шизофрении, поскольку предполагает, что разные тесты обеспечиваются разными нервными



сетями и связаны со специфичными генетическими механизмами. Т.е. каждый тест позволяет оценить функциональное состояние определенных, специфичных в отношении изучаемых когнитивных нарушений нервных контуров, вовлеченных в патогенез шизофрении. Высказывается предположение, что дефицит в отношении определенных тестов может коррелировать с клиническим синдромом, прогрессивностью заболевания и другими клиническими особенностями шизофрении (Braff, Freedman, 2002; Braff et al., 2007; Swerdlow et al., 2008). Однако исследования в этом направлении находятся в самом начале.

Некоторые из эндофенотипов накладываются друг на друга как в поведенческом смысле, так и в смысле лежащих в их основе нервных процессов. Это создаёт возможность конструирования «композитных» фенотипов, состоящих из комбинаций нескольких маркёров (Myles-Worsley et al., 1999). Согласно «мантре» молекулярной биологии, основная единица генетической трансмиссии — нарушения структуры или экспрессии протеина. Полагают, что большинство таких модификаций влияет на нейронные функции и нейрофизиологические показатели, которые могут быть оценены с помощью эндофенотипов (рис. 9).

Adler и соавт. (1999) изучали наследование двух эндофенотипов — нарушений следящих движений глаз (СДГ) и нарушения торможения волны P50. Для обоих эндофенотипов был выявлен доминантный тип наследования, т.е. для получения данного признака потомством было достаточно, чтобы только один из родителей был его носителем. В случаях, когда носителями признака были оба родителя, у их детей наиболее часто (в 60–80 % случаев) наблюдались злокачественные формы шизофрении с ранним началом (в детском возрасте). При этом выраженность нарушений, характерных для данных эндофенотипов, была значительнее. Исходя из этого, авторы делают заключение о кодоминантном типе наследования данных признаков.

В последние годы делаются целенаправленные попытки выявить такую комбинацию тестов, которая позволила бы максимально эффективно дифференцировать психические расстройства шизофренического спектра и получить, таким образом, *многомерный* эндофенотип (Iacono, 1998). Однако это направление исследований находится в самом начале и представлено лишь единичными работами.

В работе Price и соавт. (2006) проведено исследование четырёх нейрофизиологических эндофенотипов (негативность рассогласования, P50, P300, антисаккады) и анализ их ковариации на базе единой группы,

## Шизофрения и расстройства шизофренического спектра.

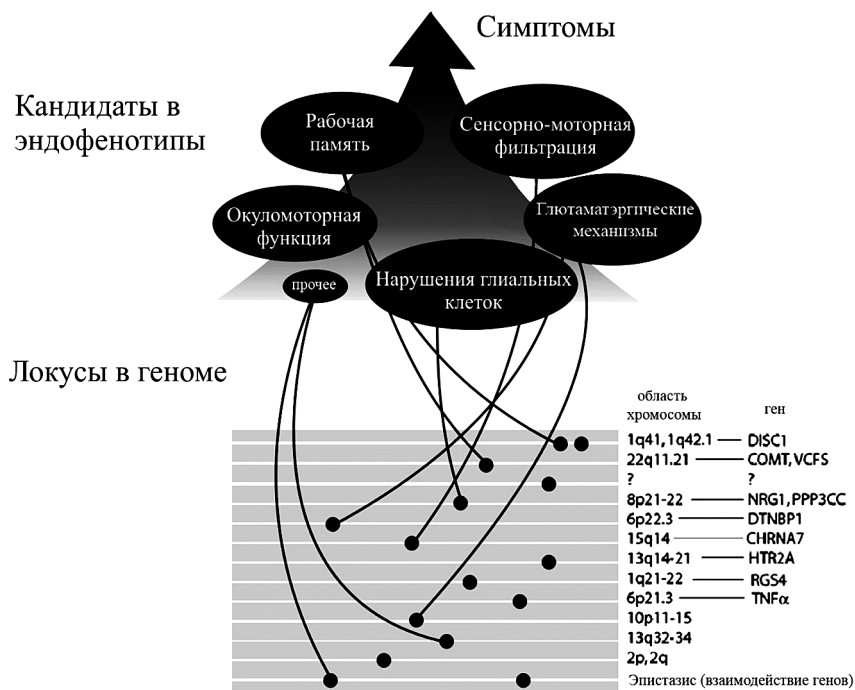


Рис. 9. Биологический системный подход к исследованию шизофрении.

Схема «гены — эндофенотипы — поведение» (по Braffet al., 2007)

в которую вошло около 150 человек (психически здоровые лица, больные шизофренией и их родственники). Результаты анализа каждого из набора тестов показали высоко достоверные отличия группы больных от группы нормы, а показатели родственников больных занимали промежуточное положение. Корреляции между изученными показателями были минимальны. Метод биномиальной логистической регрессии был использован для оценки эффективности разделения групп нормы и больных шизофренией с использованием в качестве предикторов как отдельных показателей каждого из изучавшихся тестов, так их комбинации. Наилучшей оказалась модель, основанная на показателях всех четырёх тестов, которая с точностью 80 % предсказывала принадлежность испытуемого к той или иной группе. По мнению авторов,

модель, основанную на взвешенной комбинации электрофизиологических признаков, можно рассматривать как многомерный эндофенотип, который обладает большей диагностической эффективностью, чем любой отдельно взятый тест.

В другой работе набор из трех нейрофизиологических эндофенотипов был применен для дифференциации трех клинических групп — больных шизофренией, биполярным расстройством и шизоаффективным расстройством. Анализировали торможение P50, следящие движения глаз (СДГ) и антисаккады. Использование в качестве предикторов показателя торможения P50, количества опережающих саккад в задаче СДГ и количества ошибок при выполнении АС позволили достигнуть уровня чувствительности 95 % и уровня специфичности 83 % при дифференциации групп больных шизофренией и биполярным расстройством (Martin et al., 2007).

Некоторые исследователи полагают, что наиболее эффективной в диагностическом отношении могла бы стать комбинация таких нейрофизиологических эндофенотипов как ПСТ стартл-реакции, торможение P50 и тест с антисаккадами (Swerdlow et al., 2008; Braff et al., 2008), которые признаются COGS как наиболее валидные кандидаты в эндофенотипы (Swerdlow et al., 2007; Radant et al., 2010; Olincy et al., 2010). Основанием для такого объединения являются: (1) убедительные доказательства в пользу конституциональной генетической природы отклонений этих показателей, (2) стабильность выявляемых нарушений при шизофрении при отсутствии корреляций между ними; (3) все методы тестируют сохранность центральных тормозных процессов, которым придается ведущая роль в патогенезе шизофрении; (4) феномены хорошо изучены на нейробиологическом уровне (в некоторых случаях даже на молекулярном уровне) благодаря интенсивным экспериментальным исследованиям на животных и с участием человека; (5) обнаружены взаимосвязи с клиническим состоянием и прогнозом, что указывает на возможность получения в перспективе молекулярных мишеней для разработки терапевтических подходов (в случае раскрытия молекулярного дефицита, ответственного за наблюдаемые отклонения).

Однако такая работа до настоящего времени не проведена. Исходя из этого, далее методы торможения P50, предстимульного торможения стартл-реакции, и тест с антисаккадами будут представлены более подробно.

### Торможение P50

Процессы сенсорной фильтрации направлены на подавление избыточной информации и усиление релевантных стимулов. Нарушение фильтрации сенсорной информации (sensory gating) может считаться одним из наиболее устойчивых нарушений при шизофрении (Adler et al., 1998; Bramon et al., 2004) и ассоциироваться с сенсорной перегрузкой и когнитивными нарушениями.

Методика P50 рассматривается как адекватный способ измерения степени эффективности сенсорной фильтрации (Adler et al., 1998). P50 относится к категории коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, характеризующихся редукцией амплитуды ответа или торможением в том случае, если второй стимул подаётся следом за первым спустя 500 мс (Adler et al., 1982). В ЭЭГ исследованиях торможение P50 оценивается только в зоне вертекса (отведение Cz), где компонент P50 регистрируется наиболее стабильно. Феномен P50 рассматривают как отражение работы механизмов предвнимания, которые не требуют сознательного контроля.

Торможение P50 регулируется многоуровневой полисинаптической нейронной цепью, о чем свидетельствует тот факт, что максимальное торможение вызванного ответа на 2-й стимул регистрируется при межстимульном интервале в 500 мс (Adler et al., 1998).

Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить участие гиппокампа в процессы сенсорной фильтрации. В исследованиях волны N40 у лабораторных крыс, которая является аналогом волны P50, было показано вовлечение гиппокампа в сенсорную фильтрацию (Adler et al., 1986). Корреляции между объемом гиппокампа и дефицитом торможения P50 были обнаружены у больных шизофренией и их сиблингов (Waldo et al., 1994), а также у пациентов с черепно-мозговыми травмами (Arciniegas et al., 2001). Позднее, с помощью методов магнитоэнцефалографии (МЭГ) и структурной томографии было показано, что уровень торможения компонента M50 в левом полушарии коррелирует с объемом левого переднего гиппокампа, а в правом полушарии — с объемом правого переднего гиппокампа (Thoma et al., 2008).

Данные об областях коры, вовлеченных в сенсорную фильтрацию, получены главным образом в ЭЭГ и МЭГ исследованиях с определением дипольных источников потенциалов мозга (Weisser et al., 2001; Hanlon et al., 2005; Thoma et al., 2004, 2008) и в нейрофизиологических исследованиях пациентов с эпилепсией, которые проводились

с использованием регистрации активности мозга от вживленных глубоких и субдуральных электродов при предъявлении парных стимулов (Grunwald et al., 2003; Korzyukov et al., 2007; Kurthen et al., 2007). Было показано, что главные генераторы волны P50 локализуются в височной коре, а максимум нейрональной активности с латентностью 50 мс, ассоциирующийся с торможением P50 на 2-й стимул, зарегистрирован в префронтальной коре (Korzyukov et al., 2007). В другом исследовании вызванные ответы с латентностью около 50 мс были зарегистрированы в неокортексе — в височно-теменной области и в префронтальной коре, а ответы с латентностью 250 мс, которые тормозились при повторных предъявлениях стимулов, — в гиппокампе (Grunwald et al., 2003). Вовлечение префронтальной коры в процессы сенсорной фильтрации подтверждается также данными о дефиците торможения P50 на 2-й стимул у пациентов с поражением дорзолатеральной префронтальной коры (Knight et al., 1999). Эти данные соотносятся с ролью префронтальной коры в процессах внимания и контроля сенсорных входов (Miller, 2000).

Таким образом, сенсорная фильтрация является многофакторным процессом с ранней корковой фазой с вовлечением височной и префронтальной областей и поздней гиппокампальной фазой (Weisser et al., 2001; Boutros et al., 2005; Korzyukov et al., 2007).

Результаты экспериментальных исследований на животных свидетельствуют, что ключевая роль в сенсорной фильтрации принадлежит холинэргическим проекциям из септума на поле гиппокампа СА3-СА4. Воздействие этих проекций на ГАМК-эргические интернейроны зоны СА3-СА4 осуществляется через активацию никотиновых рецепторов с низким сродством к ацетилхолину (АХ). В свою очередь, интернейроны оказывают тормозное влияние на пирамидные клетки гиппокампа, обеспечивая, таким образом, фильтрацию второго стимула (Luntz-Leybman et al., 1992).

Участие никотиновых рецепторов с низким сродством к АХ в механизме торможения P50 подтверждается генетическими, физиологическими (Leonard et al., 2002) и фармакологическими исследованиями (Adler et al., 1992). Также есть данные о вовлечении норадренергической (НА) системы в генез сенсорной фильтрации в парадигме P50 (Adler et al., 1994). Клозапин, который оказывает эффект на активность как АХ, так и НА систем, нормализует торможение P50 (Nagamoto et al., 1999).

Исследования феномена P50 установили близкие значения показателя торможения среди разных возрастных, профессиональных и гендерных групп (Adler et al., 1998; Rasco, 2000; Hong et al., 2007). Величина торможения компонента P50 у здоровых лиц, как правило, составляет 60–80 % (Adler et al., 1998).

Дефицит торможения второй волны P50 у больных шизофренией показан в многочисленных исследованиях (Nagamoto et al., 1991; Clementz et al., 1998; Adler et al., 1998; Olincy et al., 2010). Нарушения обнаружены как у больных в острой стадии, так и в стадии ремиссии (для обзора см. Turetsky et al., 2007; Thaker, 2008; Olincy et al., 2010). При этом дефицит P50 выявляется уже на ранней стадии болезни (Yee et al., 1998). Умеренный дефицит торможения волны P50 также обнаружен у пациентов с шизотипическим расстройством (Cadenhead et al., 2002).

В подтверждение генетической природы нарушений сенсорной фильтрации при шизофрении дефицит торможения P50 найден у близких родственников больных (Waldo et al., 1991, 1994; Clementz et al., 1998), однако в этом случае дефицит торможения P50 был менее значительным.

Генетические исследования показали связь торможения P50 с генетическим маркером — полиморфизмом гена альфа-7 субъединицы никотинового холинорецептора (Freedman et al., 1997). Однако важно подчеркнуть, что эти исследования идентифицируют не эндофенотип шизофрении, а скорее связь дефицита торможения волны P50 (характерного для шизофрении) со специфической хромосомной областью. Будущие исследования должны идентифицировать специфический генетический дефект.

Кроме расстройств шизофренического спектра дефицит торможения P50 обнаружен при болезни Альцгеймера (Thomas et al., 2010), паническом расстройстве (Ghisolfi et al., 2006), посттравматическом стрессовом расстройстве (Karl et al., 2006). Нарушения P50 при этих заболеваниях, по-видимому, отражают присущее им снижение когнитивных функций.

Наряду с этим, некоторые данные указывают на ослабление механизмов сенсорной фильтрации при психических заболеваниях, ассоциирующихся с патологической импульсивностью — при алкогольной и кокаиновой зависимости (Boutros et al., 2006; Fein et al., 1996), синдроме дефицита внимания и гиперактивности (Olincy et.

al. 2000), у лиц с асоциальным личностным расстройством (Lijffijt et al., 2009). Также было показано, что у больных шизофренией с импульсивной агрессией дефицит торможения P50 выражен более значительно по сравнению с неагрессивными больными (Fresán et al., 2007).

Результаты исследований взаимосвязи торможения P50 и когнитивных функций достаточно противоречивы. В исследованиях здоровых испытуемых, больных шизофренией и болезнью Альцгеймера были найдены положительные корреляции между уровнем торможения P50 и качеством выполнения компьютерных тестов, направленных на оценку внимания, скорости моторного ответа, тормозного контроля и обучения (Cullum et al., 1993; Wan et al., 2008; Thomas et al., 2010; Lijffijt et al., 2009). Следует отметить выявленную в ряде исследований взаимосвязь дефицита торможения P50 и нарушений внимания (Yee et al., 1998; Potter et al., 2006). В частности были найдены корреляции между нарушениями в выполнении тестов на устойчивость внимания и сниженным торможением P50 (Cullum et al., 1993; Smith et al., 2010), а также между дефицитом торможения P50 и клиническими показателями нарушения внимания (Yee et al., 1998).

Полагают, что дефицит сенсорной фильтрации сопровождается сенсорной перегруженностью и развитием психотической симптоматики. Однако это предположение находит подтверждение лишь отчасти. Для лиц с личностными расстройствами шизофренического спектра (шизотипов) найдены корреляции дефицита торможения P50 с аномальным восприятием и магическим мышлением (Evans et al., 2007). Boutros и др. (1991) показали, что дефицит торможения P50 выражен более значительно у больных шизофренией с синдромом дезорганизации, чем у параноидных больных и здоровых испытуемых. Исследования взаимосвязи дефицита торможения P50 с негативными симптомами в одном случае не обнаружили значимых корреляций (Adler et al., 1990), а в другом выявили негативные корреляции (Louchart-de la Chapelle et al., 2005). МЭГ исследования сенсорной фильтрации позволяют оценить показатель M50 для правого и левого полушарий (по диполям, локализующимся в верхней височной извилине). Было показано, что у больных шизофренией дефицит сенсорной фильтрации в левом полушарии коррелировал с позитивной симптоматикой (Thoma et al., 2003), а в правом полушарии — с негативной симптоматикой (Thoma et al., 2005).

## Предстимульное торможение стартл-реакции

### *Акустическая стартл-реакция (АСР) и ее предстимульная модификация*

Акустическая стартл-реакция (АСР) — генерализованная реакция организма, возникающая в ответ на предъявление внезапного стимула высокой интенсивности, направленная на торможение текущей деятельности, сканирование обстановки и активизацию сенсомоторного аппарата для осуществления специфического оборонительного поведения (бегство, атака и т.д.) (Davis, 1984). Стартл-реакция включает ориентировочно-исследовательскую и оборонительную компоненты. У человека величину АСР оценивают преимущественно по величине мигательного компонента — миографическому ответу круговой мышцы глаза, а у лабораторных животных — по возрастанию давления на пол экспериментальной камеры во время прыжка.

Предстимульная модификация АСР — это изменение амплитуды и латентного периода реакции в случае предъявления перед основным стимулом менее интенсивного сигнала, который сам не вызывает стартл-реакции. Характер предстимульной модификации зависит от интервала опережения — времени между началом предстимула и основного стимула (Graham, 1975, 1997; Ison et al., 1978). При интервалах опережения менее 50 мс наблюдается фасилитация (снижение) латентного периода АСР, а при интервалах опережения от 50 до 500 мс наблюдается снижение амплитуды реакции (предстимульное торможение — ПСТ).

Предполагают, что ПСТ является проявлением работы механизмов, фильтрующих поток сенсорной и проприоцептивной информации («sensorimotorgating») на стадии предвнимания и раннего внимания (Graham, 1975; Geyer, Braff, 1987) и направленных на защиту процессов обработки предстимула от влияния стартл-стимула (Graham, 1997). В пользу этого предположения свидетельствуют данные о том, что точность оценки интенсивности предстимула коррелирует с уровнем ПСТ (Perlstein et al., 1993).

Методологическим преимуществом феномена ПСТ является его идентичность у человека и животных. Исследования, проведенные на животных, позволили подробно изучить нейробиологические механизмы ПСТ.

Первичная дуга АСР определена при помощи техник стимуляции и разрушения (Davis et al., 1982). Она включает вентральное



кохлеарное ядро, вентральное ядро латеральной петли и гигантоклеточное каудальное ретикулярное ядро моста (ГКРЯ), аксоны клеток которого направляются в спинной мозг и к моторным ядрам лицевой мускулатуры. Основным звеном, модулирующим ПСТ, является педункулопонтинное ядро покрышки среднего мозга, которое имеет выход на ГКРЯ (Davis et al., 1982). Это ядро содержит холинергические и глутаматергические нейроны, имеющие сложные двусторонние связи с субталамическим ядром, дорсальным и вентральным стриатом, бледным шаром, ретикулярной частью черной субстанции, а также мозжечком и другими стволовыми ядрами. Педункулопонтинное ядро получает тормозные ГАМК-эргические афференты от дорсального и вентрального бледного шара. В свою очередь, эти отделы паллидума получают тормозные ГАМК-эргические проекции от амигдалы, хвостатого и прилежащего ядер, функции которых в значительной степени определяются уровнем активации D2-дофаминергических рецепторов (Shoemaker et al., 2005; Forcelli et al., 2012). Прилежащее ядро получает возбуждающие (в основном глутаматергические) терминали из гиппокампа, базолатеральной миндалины и медиальной префронтальной коры (МПФК). Влияние МПФК на ПСТ определяется уровнем активации D1-дофаминергических рецепторов и, наряду с прямым воздействием на прилежащее ядро, осуществляется через двухуровневую систему МПФК — вентральный гиппокамп — прилежащее ядро. Кроме того, предстимул через сенсорные ядра таламуса оказывает ингибирующее воздействие на нейроны слуховой коры и подавляет ответ на основной стимул (Campbell et al., 2007). Ассоциативные ядра таламуса, в особенности медиодорзальное ядро, образующее связи с задними отделами медиальной префронтальной коры, также вовлечены в регуляцию ПСТ, причем важную роль здесь играют не дофаминергические, а норадренергические механизмы (Alsene et al., 2011). Относительно недавно показано существование «среднемозгового» контура ПСТ, включающего нижние двухолмия и глубокие слои верхних двухолмий, которые напрямую посылают ингибирующие проекции к нейронам ГКРЯ (Li et al., 2009). Таким образом, индивидуальные показатели ПСТ определяются уровнем активности достаточно большого количества отделов мозга, в частности, входящих в кортико-стрио-таламический и фронто-темпорально-мезолимбический контуры. Нейрохимические механизмы ПСТ также достаточно сложны. Обнаружено, что на величину ПСТ оказывают влияние агонисты и антагонисты

дофаминовых (Schellekens et al., 2010; Csomor et al., 2008), серотониновых (Vollenweider et al., 2007; Braff et al., 2001) глутаматных (Duncan et al., 2001; Abel et al., 2003), холинергических (Cilia et al., 2005) и адренергических (Alsene et al., 2011) рецепторов, причем характер эффектов зачастую зависит от исходного уровня ПСТ.

Дефицит предстимульного торможения стартл-реакции обнаружен у больных шизофренией как в острой, так и в хронической стадии заболевания (Braff, Freedman, 2002; Dawson et al., 1993, 2000). В многочисленных исследованиях дефицит ПСТ у больных шизофренией наблюдался независимо от модальности и интенсивности предстимула и стартл-стимула (Braff et al., 2001). Сниженный уровень ПСТ обнаружен также у клинически здоровых родственников больных и у лиц с шизотипическим личностным расстройством (Cadenhead et al., 2000), что свидетельствует о влиянии генетических факторов на ПСТ.

Как полагают, снижение ПСТ у больных отражает нарушения центральных процессов, связанных с селекцией значимой информации, а это приводит к сенсорной перегрузке и концептуальной дезорганизации (Dawson et al., 1993, 1997). Дефицит ПСТ ассоциируется с более ранним началом заболевания (Kumari et al., 1999) и высокой частотой госпитализаций (Braff et al., 1999; Perry et al., 1999). Было показано, что дефицит ПСТ коррелирует с отвлекаемостью (Karper et al., 1996), персеверативными ответами в Висконсинском Тесте (Braff, Freedman, 2002) и, наиболее значимо, с нарушениями мышления, оцениваемыми по интегративному показателю «egoimpairmentindex» (Perry et al., 1999). Однако в некоторых работах не было выявлено существенных корреляций ПСТ с показателями когнитивных тестов (Hasenkamp et al., 2011; Molina et al., 2010).

Дефицит ПСТ наблюдают не только при шизофрении, но также при маниакально-депрессивных состояниях, хоре Гентингтона, синдроме де ля Туретта (Gironell et al., 2000; Thaker, 2008; Swerdlow et al., 1995), т.е. для заболеваний, обусловленных нарушениями активности различных звеньев кортико-стрио-паллидарной системы. Однако для двух последних нозологий характерно нарушение ПСТ только при регистрации с левого глаза.

Высказано предположение, что ПСТ является психофизиологическим маркером (эндофенотипом) шизофрении (Greenwood et al., 2007; Swerdlow et al., 2008) и позволяет выявлять носителей генов предрасположенности к этому заболеванию.

Генетические исследования выявляют ассоциацию дефицита ПСТ с мутациями генов катехоламин-О-метилтрансферазы — фермента, метаболизирующего норадреналин и дофамин в синаптической щели (Quednow et al., 2009, 2010), серотнинового рецептора типа 5HT<sub>2A</sub> (Quednow et al. 2008), дофаминового рецептора типа D<sub>3</sub> (Roussos et al., 2008), субъединицы альфа<sub>3</sub> никотинового холинорецептора (Petrovsky et al., 2010), а также нейротрофических факторов, принимающих участие в эмбриональном развитии мозга и в зрелом синаптогенезе, таких как нейрегулин-1 (Hong et al., 2008; Roussos et al., 2011), нуклеарный фактор каппа-бета (Hashimoto et al., 2011; Roussos et al., 2013). Выдвигаются гипотезы, что с мутациями этих генов ассоциирован также и риск развития психозов, в частности, шизофрении, хотя экспериментальные данные достаточно противоречивы (Collins et al., 2012).

### **Антисаккады**

Связь между шизофренией и нарушениями движений глаз была обнаружена ещё в начале прошлого века и заново открыта в 1970-х годах (Holzman, 1996). В многочисленных исследованиях окуломоторной функции у больных шизофренией и их родственников, проводящихся в последние годы, постоянно отмечаются специфические нарушения как следящих, так и саккадических движений глаз, которые относят к валидным биологическим маркерам генотипа шизофрении (Abel et al., 1992; Arolt et al., 1998; Braff, Freedman, 2002; Clementz, 1998; Holzman, 1992, 1996; Iacono, 1998; Sereno, Holzman, 1995; O'Driscoll et al., 1998; Turetsky et al., 2007).

Саккады — это быстрые программные движения глаз, функция которых — приведение изображения рассматриваемого объекта в зону ясного видения (в центральную ямку). Саккадические задачи можно рассматривать как адекватные модели для изучения поведения, т. к. общие принципы моторного контроля и контроля движений глаз в целом совпадают и распространяются также на более сложные формы поведения, при этом центральная организация движений глаз хорошо изучена (Schall et al., 2002; McDowell et al., 2008).

В тесте с антисаккадами (Hallett, 1978) испытуемому дается инструкция совершить саккаду в точку, расположенную симметрично (относительно центра) периферическому стимулу-мишени в противоположном зрительном поле. Программирование антисаккад (АС)

требует точности восприятия и способности зеркально трансформировать координаты локализации зрительного стимула для совершения правильной саккады. Корректное выполнение теста также предъявляет высокие требования к функциональному состоянию лобной коры, т.к. включает такие когнитивные процессы, как планирование поведения на основе внутренних представлений (инструкции), рабочую память, удержание внимания на текущей задаче. Сохранность и эффективность тормозных процессов в тесте с антисаккадами необходима для торможения рефлекторных реакций на внешние нерелевантные раздражители (т.е. саккад к периферическому стимулу-мишени) (Everling, Fischer, 1998; Broer et al., 2001). Качество выполнения теста оценивается главным образом по количеству ошибок и латентности саккад. При этом количество ошибок отражает прежде всего эффективность работы системы произвольного контроля поведения. Нарушения в работе окулomotorной системы проявляются в точностных и скоростных характеристиках саккад.

В большинстве исследований функциональной активности мозга здоровых испытуемых при выполнении АС выявлен высокий уровень активации префронтальной коры (McDowell et al., 2008). Применение методов функциональной томографии показало повышенный уровень активности в период подготовки антисаккад по сравнению с саккадами на зрительные стимулы (Сзс) в дорзолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК), во фронтальном поле глаз (ФПГ), медиальной фронтальной коре (включая дополнительное фронтальное поле глаз и дополнительную моторную кору), передней поясной коре (ППК) (Paus et al., 1993; O'Driscoll et al., 1995; Sweeney et al., 1996; Doricchi et al., 1997; Curtis, D'Esposito, 2003; Ford et al., 2005; Brown et al., 2007; Ettinger et al., 2008). Регистрация активности нейронов обезьян при выполнении АС обнаружила усиление нейронной активности в дополнительном фронтальном поле глаз, ДЛПФК, ППК (Amador et al., 2004; Johnston, Everling, 2008; Schlag-Rey et al., 1997). Сходные результаты получены и в исследованиях характеристик связанных с событиями медленных потенциалов ЭЭГ, в которых найдено увеличение уровня активации коры перед АС по сравнению с Сзс в лобно-центральных областях коры (Киренская и др., 2003; Everling et al., 1997; Klein et al., 2000; Richards, 2003).

Изучение функций различных отделов лобной коры показало, что ДЛПФК (поля Бродмана 46 и 9) участвует в управлении поведением

в соответствии с внутренними представлениями, отвечает за рабочую память, обеспечивает удержание главной цели при выполнении последовательности действий, отвечающих текущим поведенческим задачам (Goldman-Rakic, 1987; Fuster, 1989). Активность ППК ассоциируется с обнаружением конфликта и его мониторинга в ситуациях выбора ответа, когда происходит одновременная активация двух репрезентаций (в антисаккадической задаче — выбор между про-саккадой и антисаккадой), в контроле результата моторного ответа (Casey et al., 2000; Carter et al., 1999; Rushworth et al., 2004). Повышение активации фронтальных полей глаз связывают главным образом с торможением рефлекторных саккад к периферическому стимулу (McDowell et al., 2008).

Меньше изучено вовлечение подкорковых структур в выполнение АС. Наиболее валидные результаты относятся к активации стриатума и таламуса (McDowell et al., 2008). Известно, что стриатум входит в состав функциональной окулomotorной системы, включающей также префронтальную кору и таламус, и отвечающую за произвольный контроль движений глаз (Alexander et al., 1986). Полагают, что через стриатум фронтальная кора оказывает тормозные влияния на зрительные холмы среднего мозга (Hikosaka et al., 2000) и тормозит рефлекторные саккады к периферическому стимулу (Everling et al., 1999).

Таким образом, есть все основания рассматривать тест с антисаккадами как метод оценки функционального состояния префронтальной коры.

У больных шизофренией антисаккады широко исследуются с целью изучения как нейроанатомических, так и генетических механизмов заболевания. Больные демонстрируют выраженные нарушения при выполнении АС — латентный период саккад значительно длиннее, чем в норме, а процент ошибок (рефлекторных ответов к стимулу-мишени) увеличен в несколько раз (Holzman, 1996; Everling, Fischer, 1998; Woerse et al., 2001). Такие изменения показаны более чем в 50 исследованиях, а работы, в которых нарушений АС у больных шизофренией не выявлено, отсутствуют (Turetsky et al., 2007; Radant et al., 2010).

В подавляющем большинстве клинических исследований АС анализируются только характеристики саккад. Наиболее стабильные результаты получены для процента ошибок. Существенно увеличенный процент ошибок обнаружен в разных группах пациентов — не только у хронических больных, но и у пациентов с первым эпизодом и пациентов в состоянии ремиссии (Curtis et al., 2001; Hutton et al., 2002; Ettinger

et al., 2004), что свидетельствует о независимости качества выполнения АС от клинического статуса и длительности заболевания.

Следует также отметить, что увеличение латентности АС у больных шизофренией (Turetsky et al., 2007), наряду с увеличением вариабельности латентных периодов, также рассматривается как специфичное для расстройств шизофренического спектра (Smyrnis et al., 2009).

В подтверждение генетической природы нарушений выполнения АС увеличенный по сравнению с нормой процент ошибок обнаружен у психически здоровых родственников больных (Karoumi et al., 2001; Calkins et al., 2004; Levy et al., 2004; Radant et al., 2010), у лиц со склонностью к шизотипии по данным опросников (Gooding et al., 2005; Aichert et al., 2012), а также при клиническом диагнозе шизотипического личностного расстройства (Cadenhead et al., 2002). Кроме того, наследственная природа нарушений выполнения антисаккад показана в близнецовых исследованиях (Malone, Iacono, 2002).

Лишь ограниченное число работ посвящено анализу взаимосвязи нарушений АС с клинической симптоматикой. Наиболее часто выявляются корреляции с нарушениями мышления и негативными симптомами (Hutton, Ettinger, 2006). Эти данные соотносятся с представлением о связи негативных симптомов с прогрессирующей лобной дисфункцией (Ho et al., 2003).

Нарушения в выполнении АС при шизофрении связывают с дисфункцией префронтальной коры и нарушениями пространственной рабочей памяти (Hutton, Ettinger, 2006). Это предположение подтверждают результаты исследований активности мозга у больных шизофренией. ЭЭГ-исследования медленной негативной волны (CNV — contingent negative variation), развивающейся в период подготовки АС и отражающей уровень корковой активации, показали выраженное снижение амплитуды негативного отклонения в лобно-центральных областях коры у больных шизофренией (Киренская и др., 2003; Klein et al., 2000; Kirenskaya et al., 2011). Применение методов функциональной томографии выявило у больных функциональные нарушения в активности медиальных и дорзолатеральных фронтальных кортикальных полей — ДЛПФК, ФПГ, ППК и др. (O'Driscoll et al., 1998; McDowell, Clementz, 2001; McDowell et al., 2002; Camchong et al., 2008). В некоторых работах у больных шизофренией (Raemaekers et al., 2002) и их родственников (Raemaekers et al., 2006) обнаружена сниженная по сравнению с нормой активность стриатума при выполнении АС.

Исследование активности мозга с помощью фМРТ при выполнении АС у больных шизофренией и их родственников выявило сходные нарушения в активности ППК и ДЛПФК (Camchong et al., 2008). На основании этих результатов авторы делают вывод о том, что показатели активности мозга также могут рассматриваться как промежуточные нейрофизиологические эндофенотипы, при этом более тесно связанные с генетическими факторами риска по сравнению с поведенческими маркерами.

В работах, в которых исследуется зависимость антисаккад от функций основных нейромедиаторных систем, показано влияние уровня активации никотиновых холинорецепторов на характеристики АС, а именно снижение процента ошибок под действием никотина (Depatie et al., 2002; Larrison et al., 2004). Предшественник дофамина L-дезоксифенилаланин, напротив, нарушает выполнение антисаккад (Duka, Lupp, 1997).

В большинстве работ по изучению влияния психофармакотерапии на качество выполнения АС значимых эффектов не выявлено (Ettinger et al., 2003; Wonodi et al., 2004 и др.). Однако также есть сообщения о заметном улучшении выполнения АС при лечении атипичными нейролептиками — ризперидоном (Burke et al., 2002; Harris et al., 2006) и ципрогептадином (Chaudhry et al., 2002), которые являются анатагонистами 5-гидрокситриптамин (5НТ)-2 рецепторов и позитивно влияют на функции лобной коры.

В последние годы проводятся работы по изучению генетических влияний на качество выполнения антисаккад. В качестве объектов исследования главным образом выбираются гены, контролирующие активность префронтальной коры.

Большое внимание уделяется полиморфизму val158/met гена КОМТ (катехол-О-метилтрансферазы, который локализуется на хромосоме 22 и отвечает за инактивацию дофамина в префронтальной коре). Валиновый полиморфизм КОМТ в 3-4 раза более активен, чем метиониновый. Поскольку известна важная роль дофамина в обеспечении когнитивных функций фронтальной коры, было сделано предположение о влиянии полиморфизма КОМТ на выполнение АС. Однако полученные результаты противоречивы. При анализе влияния полиморфизма val158/met гена КОМТ на характеристики АС у здоровых лиц и больных шизофренией результаты получены только для объединенной группы психически здоровых лиц и больных шизофренией: генотип val158 ассоциировался со сниженной латентностью АС и сниженным процентом ошибок (Haraldsson et al., 2010). В другом исследовании,

проводившемся только с участием здоровых лиц, влияния полиморфизма КОМТ на характеристики саккад обнаружено не было (Kattoulas et al., 2010). Однако были обнаружены два когнитивных стиля выполнения теста — с вовлечением сознательного мониторинга допущенных ошибок и без него, причем способность к мониторингу ассоциировалась с метиониновым полиморфизмом. В работе, исследовавшей взаимосвязь полиморфизма val158/met гена КОМТ и активности мозга по данным методики BOLD, которая измеряет уровень оксигенации тканей, было показано, что у носителей валинового полиморфизма уровень активации ДЛПФК при выполнении АС был ниже по сравнению с носителями метионинового полиморфизма (Ettinger et al., 2008).

Для полиморфизма гена дофаминовых рецепторов D4 (DRD4), который влияет на транскрипцию, напротив, у здоровых испытуемых получены значимые эффекты на процент ошибок и латентности саккад в тесте с антисаккадами (Kattoulas et al., 2010). Эти результаты авторы интерпретируют тем, что рецепторы D4 распространены не только в префронтальной коре, но и в стриатуме.

Также получены доказательства по влиянию на АС гена RGS4 — регулятора протеина G. Протеин G широко распространен в мозге, взаимодействует с рецепторами дофамина, ГАБА, глутамата и серотонина, влияет на эффективность передачи информации и влияет на соотношение сигнал/ шум (Kattoulas et al., 2012). Показано, что у здоровых носителей полиморфизма гена RGS4SNP18, связанного с риском шизофрении, увеличен процент ошибок и время реакции правильных антисаккад.

Характеристики АС при других психических расстройствах изучены значительно меньше, чем при шизофрении. Увеличение процента ошибок было найдено при биполярном расстройстве, но нарушения не были стабильными во времени. Как полагают, нарушения АС в этом случае являются отражением клинического состояния, но не специфичным признаком заболевания (Hutton, Ettinger, 2006).

Также есть данные об увеличении процента ошибок и латентностей АС у больных с эндогенной депрессией, обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом Туретта, СДВГ (синдром гиперактивности с нарушениями внимания) (Hutton, Ettinger, 2006). Однако в связи с тем, что этим психическим расстройствам посвящены лишь единичные исследования с небольшими выборками и отсутствием регистрации мозговой активности, полученные результаты нельзя считать достаточно обоснованными.



### **Заключение: перспективы применения концепции эндофенотипов**

Генетические механизмы наследования эндофенотипов повышают их валидность как потенциальных элементов диагностической тест-системы эндогенных психозов.

Эндофенотипы могут быть использованы как дополнительный инструмент психиатрии, полезный для диагностики, классификации и построения моделей шизофрении.

Современная система классификации, используемая в психиатрии, приспособлена для нужд клинического описания (Andreasen, 2000), однако эта система не базируется на генетических и физиологических нарушениях, лежащих в основе психических заболеваний. Изучение эндофенотипов может быть полезно для понимания нейробиологии и генетических корней шизофрении, для определения биологических основ и объективных критериев диагностики и классификации заболевания. Представленные в обзоре материалы показывают, что связь действия отдельных генов с эндофенотипами более прямая, чем с диагностическими критериями шизофрении. Следовательно, локализовать генетические локусы, связанные с эндофенотипами, намного проще, чем связанные с клиническими симптомами.

Исследования, направленные на раскрытие нейроанатомии и нейрохимии нервных контуров, вовлеченных в реализацию тестов, включенных в список кандидатов в эндофенотипы шизофрении, может быть полезным также для диагностики и терапии заболеваний, в которых нарушения данных контуров являются следствием органического поражения мозга.

Понимание, каким образом взаимодействие генетических и негенетических факторов приводит к возникновению болезни, может помочь в пересмотре нозологии психических заболеваний и проложить путь к новым методам лечения.

### **Литература**

1. Голимбет В.Е. Генетика шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии. 2003. 103: 58–67.
2. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении. Мол. биология. 2008. 42 (5): 830–839.
3. Киренская А.В., Мямлин В.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Галлямова Н.Р., Ушакова И.М. Исследование характеристик саккадических движений глаз и предшествующих им медленных негативных потенциалов у больных шизофренией. Рос. психиатр. журн. 2003. (6): 23–30.

4. Костандов Э.А., Захарова Н.Н., Решикова Т.Н., Чакуров В.Е. Нарушение механизма селекции информации у больных шизофренией. Журн. невропатологии и психиатрии. 1993. 93(4): 55–59.
5. Лебедева И.С., Орлова В.А., Каледа В.Г., Цуцельковская М.Я. Р300 слуховых вызванных потенциалов при шизофрении. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. 100: 47–49.
6. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: изд. МГУ, 1973. 371 с.
7. Хомская Е.Д. Нейропсихология. Питер, 2005. 496с.
8. Шульговский В.В. Физиология целенаправленного поведения млекопитающих. М.: изд. МГУ, 1993. 222с.
9. Abel K.M., Allin M.P., Hemsley D.R., Geyer M.A. Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology*. 2003 May. 44(6): 729–37.
10. Abel L.A., Levin S., Holzman P.S. Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders. *Vision Res*. 1992. 32: 1009–1014.
11. Adler L.E., Freedman R., Ross R.G., Olincy A., Waldo M. Elementary phenotypes in the neurobiological and genetic study of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1999. 46: 8–18.
12. Adler L.E., Hoffer L.J., Griffith J., Waldo M.C., Freedman R. Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol. Psychiatry*. 1992. 32: 607–616.
13. Adler L.E., Hoffer L.D., Nagamoto H.T., Waldo M.C., Kisley M.A., Griffith J.M. Yohimbine impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1994. 10: 249–257.
14. Adler L.E., Olincy A., Waldo M.C., Harris J.G., Griffith J., Stevens K., Flach K., Nagamoto H., Bickford P., Leonard S., Freedman R. Schizophrenia sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr. Bull*. 1998. 24: 198–202.
15. Adler L.E., Pachtman E., Franks R., Freedman R. Neurophysiologic evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1982. 17: 639–654.
16. Adler L.E., Rose G., Freedman R. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: Effects of amphetamine, phencyclidine, and haloperidol. *Biol. Psychiatry*. 1986. 21: 787–798.
17. Adler L.E., Waldo M.C., Tatcher A., Cawthra E., Baker N., Freedman R. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 1990. 3(2): 131–138.
18. Aichert D.S., Williams S.C., Moeller H.J., Kumari V., Ettinger U. Functional neural correlates of psychometric schizotypy: an fMRI study of antisaccades. *Psychophysiology*. 2012 Mar. 49(3): 345–356. doi: 10.1111/j.1469–8986.2011.01306.x. Epub 2011. Nov. 4.

19. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 1986. 9: 357–381.
20. Alsene K.M., Rajbhandari A.K., Ramaker M.J., Bakshi V.P. Discrete forebrain neuronal networks supporting noradrenergic regulation of sensorimotor gating. *Neuropsychopharmacology.* 2011. 36(5): 1003–1014.
21. Amador N., Schlag-Rey M., Schlag J. Primate antisaccade. II. Supplementary eye field neuronal activity predicts correct performance. *J. Neurophysiol.* 2004. 91(4): 1672–1689.
22. Andreasen N.C. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2000, Mar. 31(2–3): 106–112.
23. Arciniegas D.B., Topkoff J.L., Rojas D.C., Sheeder J., Teale P., Young D.A., Sandberg E., Reite M.L., Adler L.E. Reduced hippocampal volume in association with P50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001. 13: 213–221.
24. Arolt V., Teichert H.M., Steege D., Lencer R., Heide W. Distinguishing schizophrenic patients from healthy controls by quantitative measurement of eye movement parameters. *Biol. Psychiatry.* 1998. 44: 448–458.
25. Berman K. Functional neuroimaging in schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress.* Eds. Davis K.L., Charney D.S. Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. 745–746.
26. Boutros N.N., Gooding D., Sundaresan K., Burroughs S., Johanson C.E. Cocaine-dependence and cocaine-induced paranoia and mid-latency auditory evoked responses and sensory gating. *Psychiatry Res.* 2006 Dec. 7. 145(2–3): 147–154.
27. Boutros N.N., Trauther P., Rosburg T., Korzyukov O., Grunwald T., Schaller C., Elger C.E., Kurthen M. Sensory gating in the human hippocampal and rhinal regions. *Clin. Neurophysiol.* 2005. 116: 1967–1974.
28. Boutros N.N., Zouridakis G., Overall J. Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. *Clin. Encephalogr.* 1991. 22: 40–45.
29. Braff D.L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993. 19(2): 233–259.
30. Braff D.L., Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress.* Eds. Davis K.L., Charney D.S. Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002. 703–716.
31. Braff D.L., Freedman R., Schork N., Gottesman I. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr. Bull.* 2007. 7: 499–508.
32. Braff D.L., Geyer M.A., Swerdlow N.R. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2001. 156(2–3): 234–258.

33. Braff D.L., Greenwood T.A., Swerdlow N.R., Light G.A., Schork N.J. Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry*. 2008. 7(1): 11–18.
34. Braff D.L., Swerdlow N.R., Geyer M.A. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*. 1999. 156: 596–602.
35. Bramon E., Rabe-Hesketh S., Sham P., Murray R., Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004. 70: 315–329.
36. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia*. 2001. 39: 742–756.
37. Brown M.R., Vilis T., Everling S. Frontoparietal activation with preparation for antisaccades. *J. Neurophysiol.* 2007. 98(3): 1751–1762.
38. Burke J.G., Reveley M.A. Improved antisaccade performance with risperidone in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002 Apr. 72(4): 449–454.
39. Cadenhead K.S., Swerdlow N.R., Shafer K.M., Diaz M., Braff D.L. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory deficits. *Am. J. Psychiatry*. 2000. 157: 1660–1668.
40. Cadenhead K.S., Light G.A., Geyer M.A., McDowell J.E., Braff D.L. Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype? *Am. J. Psychiatry*. 2002. 159: 869–871.
41. Calkins M.E., Curtis C.E., Iacono W.G., Grove W.M. Antisaccade performance is impaired in medically and psychiatrically healthy biological relatives of schizophrenia patients. *Schizophr. Res.* 2004. 71: 167–178.
42. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P., Clementz B.A., McDowell J.E. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives. *Biol. Psychiatry*. 2008. 64(12): 1042–1050.
43. Campbell L.E., Hughes M., Budd T.W., Cooper G., Fulham W.R., Karayanidis F., Hanlon M.C., Stojanov W., Johnston P., Case V., Schall U. Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur. J. Neurosci.* 2007. 26(8): 2327–2333.
44. Carter C.S., Botvinick M.M., Cohen J.D. The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Rev. Neurosci.* 1999. 10: 49–57.
45. Casey B.J., Thomas K.M., Welsh T.F., Badgaiyan R.D., Eccard C.H., Jennings J.R., Crone E.A. Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. 97: 8728–8733.
46. Chaudhry I.B., Soni S.D., Hellewell J.S., Deakin J.F. Effects of the 5HT antagonist cyproheptadine on neuropsychological function in chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2002. 53: 17–24.

47. Cilia J., Cluderay J.E., Robbins M.J., Reavill C., Southam E., Kew J.N., Jones D.N. Reversal of isolation-rearing-induced PPI deficits by an alpha7 nicotinic receptor agonist. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005. Oct. 182(2): 214–219.
48. Clementz B.A. Psychophysiological measures of (dis)inhibition as liability indicators for schizophrenia. *Psychophysiology*. 1998. 35: 648–668.
49. Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 155: 1691–1694.
50. Collins A.L., Kim Y., Sklar P., O'Donovan M.C., Sullivan P.F. Hypothesis-driven candidate genes for schizophrenia compared to genome-wide association results. *Psychol. Med*. 2012. Mar. 42(3): 607–616.
51. Crawford T.J., Haegar B., Kennard C., Reveley M.A., Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychol. Med*. 1995. 25: 473–483.
52. Csomor P.A., Stadler R.R., Feldon J., Yee B.K., Geyer M.A., Vollenweider F.X. Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and p50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. *Neuropsychopharmacology*. 2008. Feb. 33(3): 497–512.
53. Cullum C.M., Harris J.G., Waldo M.C., Smerhoff E., Madison A., Nagamoto H.T., Griffith J., Adler L.E., Freedman R. Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 1993. 10: 131–141.
54. Curtis C.E., D'Esposito M. Success and failure suppressing reflexive behavior. *J. Cogn. Neurosci*. 2003. 15(3): 409–418.
55. Curtis C.E., Calkins M.E., Grove W.M., Feil K.J., Iacono W.G. Saccadic disinhibition in acute and remitted schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am. J. Psychiatry*. 2001: 158: 100–106.
56. Davis M. The Mammalian Startle Response. In: *Neural Mechanisms of the Startle Behavior*. Ed. R.C. Eaton. New York: Plenum Press, 1984. 287–361.
57. Davis M., Gendelman D.S., Tishler M.D., Gendelman P.M. A Primary acoustic startle circuit: Lesion and stimulation studies. *J. Neurosci*. 1982. 2: 791–805.
58. Dawson M., Hazlett E.A., Filion, D.L. Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J. Abnorm. Psychol*. 1993. 102: 633–641.
59. Dawson M.E., Shell A.M., Hazlett E.A., Nuechterlein K.H., Filion D.L. On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2000. 96: 187–197.
60. Dawson M.E., Schell A.M., Swerdlov N.R., Filion D.L. Cognitive, clinical and neurophysiological implications of startle modification. In: *Attention and orienting. Sensory and motivational processes*. Eds. P.J. Lang, R.F. Simons. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1997. 257–279.
61. Depatie L., O'Driscoll G.A., Holahan A.L., Atkinson V., Thavundayil J.X., Kin N.N., Lal S. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia:

- a doubleblind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology*. 2002. 27: 1056–1070.
62. Doricchi F, Perani D., Incoccia C., Grassi F., Cappa S.F., Bettinardi V., Galati G., Pizzamiglio L., Fazio F. Neural control of fast-regular saccades and antisaccades: an investigation using positron emission tomography. *Exp. Brain Res.* 1997. 116: 50–62.
  63. Duka T., Lupp A. The effects of incentive on antisaccades: is a dopaminergic mechanism involved? *Behav. Pharmacol.* 1997. 8: 373–382.
  64. Duncan E.J., Madonick S.H., Parwani A., Angrist B., Rajan R., Chakravorty S., Efferen T.R., Szilagyi S., Stephanides M., Chappell P.B., Gonzenbach S., Ko G.N., Rotrosen J.P. Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology*. 2001. 25(1): 72–83.
  65. Ettinger U., Kumari V., Chitnis X.A., Corr P.J., Crawford T.J., Fannon D.G., O'Ceallaigh S., Sumich A.L., Doku V.C., Sharma T. Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *Am. J. Psychiatry*. 2004. 61: 1918–1921.
  66. Ettinger U., Ffytche D.H., Kumari V., Kathmann N., Reuter B., Zelaya F., Williams S.C.R. Decomposing the neural correlates of anti-saccade eye movements using event-related fMRI. *Cerebr. Cortex*. 2008. 18(5): 1148–1159.
  67. Ettinger U., Kumari V., Zachariah E., Galea A., Crawford T.J., Corr P.J., Taylor D., Das M., Sharma T. Effects of procyclidine on eye movements in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2003. 28: 2199–2208.
  68. Evans L.H., Gray N.S., Snowden R.J. Reduced P50 suppression is associated with the cognitive disorganisation dimension of schizotypy. *Schizophr. Res.* 2007. Dec. 97(1–3): 152–162.
  69. Everling S., Dorris M.C., Klein R.M., Munoz D.P. Role of primate superior colliculus in preparation and execution of anti-saccades and pro-saccades. *J. Neurosci.* 1999. 19: 2740–2754.
  70. Everling S., Fischer B. The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*. 1998. 36: 885–899.
  71. Everling S., Krappmann P., Flohr H. Cortical potentials preceding pro- and antisaccades in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997. 102(4): 356–362.
  72. Falconer D.S. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann. Hum. Genet.* 1965. 29: 51–76.
  73. Fein G., Biggins C., MacKay S. Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. *Biol. Psychiatry*. 1996. 39: 955–965.
  74. Forcelli P.A., West E.A., Murnen A.T., Malkova L. Ventral pallidum mediates amygdala-evoked deficits in prepulse inhibition. *Behav. Neurosci.* 2012. 126(2): 290–300.

75. Ford K.A., Goltz H.C., Brown M.R., Everling S. Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related FMRI. *J. Neurophysiol.* 2005. 94: 429–440.
76. Freedman R., Coon H., Myles-Worsley M. Linkage of a neuropsychological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. 94: 587–592.
77. Fresan A., Apiquian R., Garcia-Anaya M., de la Fuente-Sandoval C., Nicolini H., Graff-Guerrero A. The P50 auditory evoked potential in violent and non-violent patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007. 97(1–3): 128–136.
78. Fuster J.M. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1989. 255 p.
79. Geyer M.A., Braff D.L. Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr. Bull.* 1987. 13: 643–668.
80. Ghisolfi E.S., Heldt E., Zanardo A.P., Strimtz I.M. Jr., Prokopiuk A.S., Becker J., Cordioli A.V., Manfro G.G., Lara D.R. P50 sensory gating in panic disorder. *Psychiatry Res.* 2006. 40: 535–540.
81. Gironell A., Rodriguez-Fornells A., Kulisevsky J., Pascual B., Riba J., Barbanjo M., Berthier M. Abnormalities of the acoustic startle reflex and reaction time in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2000. 111(8): 1366–1371.
82. Goldman-Rakic P.S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *Handbook of physiology*. Bethesda, Maryland: Am. Physiol. Soc. 1987. Sect. I.V.5, Part I. 373–417.
83. Gooding D.C., Shea H.B., Matts C.W. Saccadic performance in questionnaire-identified schizotypal types over time. *Psychiatry Res.* 2005. 133: 173–186.
84. Gottesman I., Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am. J. Psychiatry.* 2003. April. 160(4): 636–645.
85. Gottesman I.I., Moldin S.O. Schizophrenia genetics at the millennium: cautious optimism. *Clin. Genet.* 1997. 52: 404–407.
86. Graham F.K. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology.* 1975. 12: 238–248.
87. Graham F.K. Afterword: pre-attentive processing and passive and active attention. In: *Attention and Orienting. Sensory and Motivational processes*. Eds. P.J. Lang, R.F. Simons, M.T. Balaban. Hillsdale, N.J.: Erlbaum, 1997. 417–452.
88. Green M.F., Nuechterlein K.H. Backward masking performance as an indicator of vulnerability to schizophrenia. *Acta. Psychiatr. Scand. Suppl.* 1999. 395: 34–40.
89. Greenwood T.A., Braff D.L., Light G.A., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Doobie D.J., Freedman R., Green M.F., Gur R.E., Gur R.C., Mintz J., Nuechterlein K.H., Olincy A., Radant A.D., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Schork N.J. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. Nov. 64(11): 1242–1250.

90. Grunwald T., Butros N.N., Pezer N., von Oertzen J., Fernandez G., Schaller C., Elger C.E. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol. Psychiatry*. 2003. 53: 511–519.
91. Hall M.H., Schulze K., Bramon E., Murray R.M., Sham P., Rijdsdijk F. Genetic overlap between P300, P50, and duration mismatch negativity. *Am. J. Med. Genet. B, Neuropsychiatr. Genet.* 2006. 141: 336–343.
92. Hallett P.E. Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res.* 1978. 18: 1279–1296.
93. Hanlon F.M., Miller G.A., Thoma R.J., Irwin J., Jones A., Moses S.N., Huang M., Weiswmd M.P., Paulson K.M., Edgar J.C., Adler L.E., Canive J.M. Distinct M50 and M100 auditory gating deficits in schizophrenia. *Psychophysiology* 2005. 42: 417–427.
94. Haraldsson H.M., Ettinger U., Magnusdottir B.B., Sigmundsson T., Sigurdsson E., Ingason A., Petursson H. Catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism and antisaccade eye movements in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2010. 36(1): 157–164.
95. Harris M.S., Reilly J.L., Keshavan M.S., Sweeney J.A. Longitudinal studies of antisaccades in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 2006. 36(4): 485–494.
96. Hasenkamp W., Kelley M., Egan G., Green A., Wilcox L., Boshoven W., Lewison B., Duncan E. Lack of relationship between acoustic startle and cognitive variables in schizophrenia and control subjects. *Psychiatry Res.* 2011. 187(3): 324–328.
97. Hashimoto R., Ohi K., Yasuda Y., Fukumoto M., Yamamori H., Takahashi H., Iwase M., Okochi T., Kazui H., Saitoh O., Tatsumi M., Iwata N., Ozaki N., Kamijima K., Kunugi H., Takeda M. Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. *Neuropsychopharmacology*. 2011. 36: 1921–1931.
98. Hikosaka O., Takikawa Y., Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol. Rev.* 2000. 80: 953–978.
99. Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulos P., Arndt S., Magnotta V., Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. 60(6): 585–594.
100. Holzman P.S. Behavioral markers of schizophrenia useful for genetic studies. *J. Psychiatr. Res.* 1992. 26: 427–445.
101. Holzman P.S. On the trail of the genetics and pathophysiology of schizophrenia. *Psychiatry*. 1996. 59: 117–127.
102. Hong L.E., Summerfelt A., Wonodi I., Adami H., Buchanan R., Thaker G. Independent domains of inhibitory gating in schizophrenia and the effect of stimulus interval. *Am. J. Psychiatry*. 2007. 164: 61–65.



103. Hong L.E., Wonodi I., Stine O.C., Mitchell B.D., Thaker G.K. Evidence of missense mutations on the neuregulin 1 gene affecting function of prepulse inhibition. *Biol. Psychiatry*. 2008. 63(1): 17–23.
104. Hutton S.B., Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*. 2006. 43(3): 302–313.
105. Hutton S.B., Joyce E.M., Barnes T.R., Kennard C. Saccadic distractibility in first-episode schizophrenia. *Neuropsychologia*. 2002. 40: 1729–1736.
106. Iacono W.G. Identifying psychophysiological risk for psychopathology: examples from substance abuse and schizophrenia research. *Psychophysiology*. 1998. 35: 621–637.
107. Ison J.R. Reflex inhibition and reflex elicitation by acoustic stimuli differing in abruptness of onset and peak intensity. *Anim. Learn. Behav.* 1978. 6: 106–110.
108. Javitt D.C., Doneshka P., Grochowski S., Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1995. 52: 550–558.
109. Johnston K., Everling S. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and voluntary saccades in nonhuman primates. *Brain Cogn.* 2008. 68(3): 271–283.
110. Karl A., Malta L.S., Maercker A. Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol. Psychol.* 2006. 71: 123–147.
111. Karoumi B., Saoud M., d'Amato T., Rosenfeld F., Denise P., Gutknecht C., Gaveau V., Beaulieu F.-E., Dalery J., Rochet T. Poor performance in smooth pursuit and antisaccadic eye-movement tasks in healthy siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2001. 101: 209–219.
112. Karoumi B., Ventre-Dominey J., Vighetto A., Dalery J., d'Amato T. Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1998. 77: 9–19.
113. Karper L.P., Freeman G.K., Grillon C., Morgan C.A. 3<sup>rd</sup>, Charney D.S., Krystal J.H. Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1996. 8: 60–66.
114. Kattoulas E., Evdokimidis I., Stefanis N.C., Avramopoulos D., Stefanis C.N., Smyrnis N. Monitoring antisaccades: inter-individual differences in cognitive control and the influence of COMT and DRD4 genotype variations. *Exp. Brain Res.* 2010. 203(2): 453–463.
115. Kattoulas E., Stefanis N.C., Avramopoulos D., Stefanis C.N., Evdokimidis I., Smyrnis N. Schizophrenia-related RGS4 gene variations specifically disrupt prefrontal control of saccadic eye movements. *Psychol. Med.* 2012. Apr. 42(4): 757–767.
116. Kirenskaya A.V., Myamlin V.V., Novototsky-Vlasov V.Y., Pletnikov M.V., Kozlovskaya I.B. The contingent negative variation laterality and dynamics in antisaccade task in normal and unmedicated schizophrenic subjects. *Span. J. Psychol.* 2011. 14(2): 869–883.

117. Kirenskaya A.V., Storozheva Z.I., Novototsky-Vlasov V.Ju., Myamlin V.V., Samylin D.V. The study of relationships between three neurophysiological endophenotypes in unmedicated schizophrenic patients. *Int. J. Psychophysiol.* 2012. 85: 292–293.
118. Klein C., Heinks T., Andresen B., Berg P., Moritz S. Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceeding antisaccades in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2000. 47: 978–990.
119. Knight R.T., Staines W.R., Swick D., Chao L.L. Prefrontal cortex regulates inhibition and excitation in distributed neural networks. *Acta. Psychol. (Amst).* 1999. Apr. 101(2–3): 159–178.
120. Korzyukov O., Pflieger M.E., Wagner M., Bowyer S.M., Rosburg T., Sundaresan K., Elger C.E., Boutros N.N. Generators of the intracranial P50 response in auditory sensory gating. *Neuroimage.* 2007. 35: 814–826.
121. Kumari V., Ettinger U., Crawford T., Zachariah E., Sharma T. Lack of association between prepulse inhibition and antisaccadic deficits in chronic schizophrenia: implications for identification of schizophrenia endophenotypes. *J. Psychiatr. Res.* 2005. 39: 227–240.
122. Kumari V., Soni W., Sharma T. Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am. J. Psychiatry.* 1999. 156: 1046–1051.
123. Kurthen M., Trautner P., Rosburg T., Grunwald T., Deitl T., Kuehn K.-U., Schaller C., Elger C.E., Urbach H., Elisevich K., Boutros N.N. Towards a functional topography of sensory gating areas: Invasive P50 recording and electrical stimulation mapping in epilepsy surgery candidates. *Psychiatry Res.* 2007. 155(2): 121–133.
124. Larrison A.L., Briand K.A., Sereno A.B. Nicotine improves antisaccade task performance without affecting prosaccades. *Hum. Psychopharmacol.* 2004. 19: 409–419.
125. Leonard S., Gault J., Hopkins J., Logel J., Vianzon R., Short M., Drebing C., Berger R., Venn D., Sirota P., Zerbe G., Olincy A., Ross R.G., Adler L.E., Freedman R. Short Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. 59: 1085–1096.
126. Levy D., Mendell N., Holzman P. The antisaccade task and neuropsychological tests of prefrontal cortical integrity in schizophrenia: empirical findings and interpretative considerations. *World Psychiatry.* 2004. 3: 32–40.
127. Li L., Du Y., Li N., Wu X., Wu Y. Top-down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. 33(8): 1157–1167.
128. Light G.A., Braff D.L. Measuring P50 suppression and prepulse inhibition in a single recording session. *Am. J. Psychiatry.* 2001. 158: 2066–2068.
129. Lijffijt M., Moeller F.G., Boutros N.N., Burroughs S., Steinberg J.L., Lane S.D., Swann A.C. A pilot study revealing impaired P50 gating in antisocial personality disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009. 21(3): 328–331.

130. Louchart-de la Chapelle S., Nkam I., Houy E., Belmont A., Menard J.F., Rousignol A.C., Siwek O., Mezeraï M., Guillemmou M., Fouldrin G., Levillain D., Dollfus S., Campion D., Thibaut F. A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2005. 162: 466–474.
131. Luntz-Leybman V., Bickford P., Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res.* 1992. 587: 130–136.
132. Malone S.M., Iacono W.G. Error rate on the antisaccade task: heritability and developmental change in performance among preadolescent and late-adolescent female twin youth. *Psychophysiology*. 2002. 39: 664–673.
133. Martin L.F., Hall M.H., Ross R.G., Zerbe G., Freedman R., Olincy A. Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2007. 164(12): 1900–1906.
134. McDowell J.E., Brown G.G., Paulus M., Martinez A., Stewart S.E., Dubowitz D.J., Braff D.L. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol. Psychiatry*. 2002. 51(3): 216–223.
135. McDowell J., Clementz B. Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biol. Psychol.* 2001. 57(1–3): 5–22.
136. McDowell J.E., Dyckman K.A., Austin B.P., Clementz B.A. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn.* 2008. 68(3): 255–270.
137. Miller E.K. The prefrontal cortex and cognitive control. *Neuroscience*. 2000. 1: 59–65.
138. Molina V., Cortes B., Perez J., Martin C., Villa R., Lopez D.E., Sancho C. No association between prepulse inhibition of the startle reflex and neuropsychological deficit in chronic schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010. Dec. 260(8): 609–615.
139. Myles-Worsley M., Coon H., McDowell J., Brenner C., Hoff M., Lind B., Bennett P., Freedman R., Clementz B., Byerley W. Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am. J. Med. Genet.* 1999. 88: 544–550.
140. Nagamoto H.T., Adler L.E., McRae K.A., Huettl P., Cawthra E., Gerhardt G., Hea R., Griffith J. Auditory P50 in schizophrenics on clozapine: improved gating parallels clinical improvement and changes in plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Neuropsychobiology*. 1999. 39(1): 10–17.
141. Nagamoto M.T., Adler L.E., Waldo M.C., Griffith J., Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr. Bull.* 1991. 4: 31–40.
142. Nieman D.H., Bour L.J., Linszen D.H., Goede J., Koelman J.H., Gersons B.P., Ongerboer de Visser B.W. Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology*. 2000. 54: 866–871.
143. O'Driscoll G.A., Alpert N.M., Matthysse S.W., Levy D.L., Rauch S.L., Holzman P.S. Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated

- with positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. 92: 925–929.
144. O'Driscoll G.A., Lenzenweger M.F., Holzman P.S. Antisaccades and smooth pursuit eye tracking and schizotypy. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998. 55: 837–843.
145. Olincy A., Braff D.L., Adler L.E., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Mintz J., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Wagner B.D., Freedman R. Inhibition of the P50 cerebral evoked response to repeated auditory stimuli: results from the Consortium on Genetics of Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2010. 119: 175–182.
146. Olincy A., Ross R.G., Harris J.G., Young D.A., McAndrews M.A., Cawthra E., McRae K.A., Sullivan B., Adler L.E., Freedman R. The P50 auditory event-evoked potential in adult attention-deficit disorder: comparison with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2000. 47(11): 969–977.
147. Oranje B., Geyer M.A., Bocker K.B., Kenemans J.L., Verbaten M.N. Prepulse inhibition and P50 suppression: commonalities and dissociations. *Psychiatry Res.* 2006. 143: 147–158.
148. Oranje B., van Berckel B.N., Kemner C., van Ree J.M., Kahn R.S., Verbaten M.N. P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: a correlational study. *Biol. Psychiatry*. 1999. 45: 883–890.
149. Paus T., Petrides M., Evans A.C., Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* 1993. 70(2): 453–469.
150. Perlstein W., Fiorito E., Simons R., Graham F.K. Lead stimulation effects on reflex blink, exogenous brain potentials, and loudness judgments. *Psychophysiology*. 1993. 30: 347–358.
151. Perry W., Geyer M.A., Braff D.L. Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1999. 56: 277–281.
152. Petrovsky N., Quednow B.B., Ettinger U., Schmechtig A., Mossner R., Collier D.A., Kuhn K.U., Maier W., Wagner M., Kumari V. Sensorimotor gating is associated with CHRNA3 polymorphisms in schizophrenia and healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2010. 35(7): 1429–1439.
153. Potter D., Summerfelt A., Gold J., Buchanan R.W. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2006. 32(4): 692–700.
154. Price G.W., Michie P.T., Johnston J., Innes-Brown H., Kent A., Clissa P., Jablensky A.V. A multivariate electrophysiological endophenotype, from a unitary cohort, shows greater research utility than any single feature in the Western Australian family study of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2006. 60: 1–10.

155. Quednow B.B., Kuhn K.U., Mossner R., Schwab S.G., Schuhmacher A., Maier W., Wagner M. Sensorimotor gating of schizophrenia patients is influenced by 5-HT<sub>2A</sub> receptor polymorphisms. *Biol. Psychiatry*. 2008. Sep 1. 64(5): 434–437.
156. Quednow B.B., Schmechtig A., Ettinger U., Petrovsky N., Collier D.A., Volenweider F.X., Wagner M., Kumari V. Sensorimotor gating depends on polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase, but not on neuregulin-1 Arg38Gln genotype: a replication study. *Biol. Psychiatry*. 2009. Sep 15. 66(6): 614–620.
157. Quednow B.B., Wagner M., Mossner R., Maier W., Kuhn K.U. Sensorimotor gating of schizophrenia patients depends on Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Schizophr. Bull.* 2010. Mar. 36(2): 341–346.
158. Radant A.D., Claypoole K., Wingerson D.K., Cowley D.S., Roy-Byrne P.P. Relationships between neuropsychological and oculomotor measures in schizophrenia patients and normal controls. *Biol. Psychiatry*. 1997. 42: 797–805.
159. Radant A.D., Dobie D.J., Calkins M.E., Olincy A., Braff D.L., Cadenhead K.S., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Meichle S.P., Millard S.P., Mintz J., Nuechterlein K.H., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Tsuang D.W. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study. *Psychophysiology*. 2010. Sep. 47(5): 846–856.
160. Raemaekers M., Jansma J.M., Cahn W., Van der Geest J.N., van der Linden J.A., Kahn R.S., Ramsey N.F. Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. 59(4): 313–320.
161. Raemaekers M., Ramsey N.F., Vink M., van den Heuvel M.P., Kahn R.S. Brain activation during anti-saccades in unaffected relatives of schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. 2006. 59(6): 530–535.
162. Rasco L., Skinner R.D., Garcia-Rill E. Effect of age on sensory gating of the sleep state-dependent P1/P50 midlatency auditory evoked potential. *Sleep Res.* Online. 2000. 3(3): 97–105.
163. Richards J. Cortical sources of event-related potentials in the prosaccade and antisaccade task. *Psychophysiology*. 2003. 40(6): 878–894.
164. Rissling A.J., Light G.A. Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010. 4: 283–309.
165. Rosse R.B., Schwartz B.L., Kim S.Y., Deutsch S.I. Correlation between anti-saccade and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1993. 150: 333–335.

166. Roussos P., Giakoumaki S.G., Adamaki E., Bitsios P. The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biol. Psychiatry*. 2011. Mar 1. 69(5): 479–486.
167. Roussos P., Giakoumaki S.G., Bitsios P. The dopamine D(3) receptor Ser9Gly polymorphism modulates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Biol. Psychiatry*. 2008. 64(3): 235–240.
168. Roussos P., Katsel P., Davis K.L., Giakoumaki S.G., Siever L.J., Bitsios P., Haroutunian V. Convergent findings for abnormalities of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2013. 38(3): 533–539.
169. Rushworth M.F., Walton M.E., Kennerley S.W., Bannerman D.M. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 2004. 8(9): 410–417.
170. Schall J.D., Stuphorn V., Brown J.W. Monitoring and control of action by the frontal lobes. *Neuron*. 2002. 36(2): 309–322.
171. Schellekens A.F., Grootens K.P., Neef C., Movig K.L., Buitelaar J.K., Ellenbroek B., Verkes R.J. Effect of apomorphine on cognitive performance and sensorimotor gating in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010. Jan. 207(4): 559–569. doi: 10.1007/s00213-009-1686-1. Epub 2009. Oct. 16.
172. Schlag-Rey M., Amador N., Sanchez H., Schlag J. Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature*. 1997. 390(6658): 398–401.
173. Schwarzkopf S.B., Lamberti J.S., Smith D.A. Concurrent assessment of acoustic startle and auditory P50 evoked potential measures of sensory inhibition. *Biol. Psychiatry*. 1993. 33: 815–828.
174. Shoemaker J.M., Saint Marie R.L., Bongiovanni M.J., Neary A.C., Tochen L.S., Swerdlow N.R. Prefrontal D1 and ventral hippocampal N-methyl-D-aspartate regulation of startle gating in rats. *Neuroscience*. 2005. 135: 385–394.
175. Sereno A.B., Holzman P.S. Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1995. 37: 394–401.
176. Smith A.K., Edgar J.C., Huang M., Lu B.Y., Thoma R.J., Hanlon F.M., McHaffie G., Jones A.P., Paz R.D., Miller G.A., Canive J.M. Cognitive abilities and 50- and 100-msec paired-click processes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2010. Oct. 167(10): 1264–1275.
177. Smyrnis N., Karantinos T., Malogiannis I., Theleritis C., Mantas A., Stefanis N.C., Hatzimanolis J., Evdokimidis I. Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2009. 168: 129–136.
178. Sweeney J.A., Mintun M.A., Kwee S., Wiseman M.B., Brown D.L., Rosenberg D.R., Carl J.R. Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J. Neurophysiol.* 1996. 75(1): 454–468.
179. Swerdlow N.R., Gregory J., Light S.A., Cadenhead K., Calkins M.E., Dobie D.J., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Mintz J., Olincy A., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J.,

- Silverman J.M., Stone W.S., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Braff D.L. Multi-site studies of acoustic startle and prepulse inhibition in humans: Initial experience and methodological considerations based on studies by the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007. May. 92(1–3): 237–251.
180. Swerdlow N.R., Paulsen J., Braff D.L., Butters N., Geyer M.A., Swenson M.R. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1995. 58(2): 192–200.
181. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl).* 2008. 199(3): 331–388.
182. Thaker G.K. Neurophysiological Endophenotypes Across Bipolar and Schizophrenia Psychosis. *Schizophr. Bull.* 2008. 34(4): 760–773.
183. Thoma R.J., Hanlon F.M., Moses S.N., Edgar J.C., Huang M., Irwin J., Sherwood A., Paulson K., Bustillo J., Adler L.E., Miller G.A., Canive J.M. Later-alization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2003. 160: 1595–1605.
184. Thoma R.J., Hanlon F., Moses S., Ricker D., Huang M., Edgar C., Irwin J., Torres F., Weisend M.P., Adler L.E., Miller G.A., Canive J.M. M50 sensory gating predicts negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005. 73: 311–318.
185. Thoma R.J., Hanlon F.M., Petropoulos H., Miller G.A., Moses S.N., Smith A., Parks L., Lundy S.L., Sanchez N.M., Jones A., Huang M., Weisend M.P., Canive J.M. Schizophrenia diagnosis and anterior hippocampal volume make separate contribution to sensory gating. *Psychophysiology.* 2008. 45: 926–935.
186. Thoma R.J., Hanlon F.M., Sanchez N., Weisend M.P., Huang M., Jones A., Miller G.A., Canive J.M. Auditory sensory gating deficit and cortical thickness in schizophrenia. *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2004. 62: 1–7.
187. Thomas C., vom Berg I., Rupp A., Seidl U., Schroder J., Roesch-Ely D., Kreisel S.H., Mundt C., Weisbrod M. P50 gating deficit in Alzheimer dementia correlates to frontal neuropsychological function. *Neurobiol. Aging.* 2010. Mar. 31(3): 416–424.
188. Turetsky B.I., Bilker W.B., Siegel S.J., Kohler C.G., Gur R.E. The profile of auditory information processing deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009. 165(1–2): 27–37.
189. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 2007. 33(1): 69–94.
190. Van der Stelt O., Belger A. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2007. 33(4): 955–970.

191. Vollenweider F.X., Csomor P.A., Knappe B., Geyer M.A., Quednow B.B. The effects of the preferential 5-HT<sub>2A</sub> agonist psilocybin on prepulse inhibition of startle in healthy human volunteers depend on interstimulus interval. *Neuropsychopharmacology*. 2007. Sep. 32(9): 1876–1887.
192. Waldo M.C., Cawthra E., Adler L.E., Dubester S., Staunton M., Nagamoto H., Baker N., Madison A., Simon J., Scherzinger A., Drebing C., Gerhardt G., Freedman R. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr. Res.* 1994. 12: 93–106.
193. Waldo M.C., Myles-Worsley M., Madison A., Byerley W., Freedman R. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics. *Am. J. Med. Genet.* 1995. 60: 506–511.
194. Wan L., Friedman B.H., Boutros N.N., Crawford H.J. P50 sensory gating and attentional performance. *Int. J. Psychophysiol.* 2008. 67(2): 91–100.
195. Weinberger D.F., Berman K.F., Zec R.F. Physiological dysfunction of dorso-lateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1986. 43: 114–124.
196. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2001. 50: 825–844.
197. Weisser R., Weisbrod M., Roehrig M., Rupp A., Schroeder J., Scherg M. Is frontal lobe involved in the generation of auditory evoked P50? *Neuroreport*. 2001. 12: 3303–3307.
198. Wonodi I., Adami H., Sherr J., Avila M., Hong L.E., Thaker G.K. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. 24: 441–445.
199. Yee C.M., Nuechterlein K.H., Morris S.E., White P.M. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. *J. Abnorm. Psychol.* 1998. 107: 691–698.



**РЕЗУЛЬТАТЫ  
СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**



# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

## 1. Характеристика групп

В исследованиях принимали участие праворукие мужчины в возрасте от 21 до 54 лет, из которых 70 человек — психически здоровые и социально-адаптированные добровольцы и 110 человек — больные с расстройствами шизофренического спектра, находившиеся на судебно-психиатрической экспертизе (СПЭ) в ФГБУ «ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» в период с 2006 по 2012 годы.

Включение в работу испытуемых только мужского пола обусловлено многочисленными данными о влиянии фактора пола на клиническую картину и течение заболевания (Калинин, 2001; Green M. et al., 2003).

Праворукость во всех группах определяли при помощи опросника Аннетт и теппинг-теста (Хомская Е.Д. и др., 1997).

В группе больных шизофренией сведения об анамнезе были получены из клинической документации. Выраженность психопатологической симптоматики у больных оценивалась психиатром по «Шкале позитивных и негативных симптомов PANSS» («Positive and negative syndrome scale») (Мосолов, 2001). Лишь незначительное число больных принимали в период СПЭ психотропные препараты, которые отменяли за неделю до обследования.

При изучении нейрофизиологических механизмов патогенеза шизофрении были проведены следующие серии исследований:

(1) сопоставление исследуемых показателей у больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10) и здоровых лиц;

(2) сопоставление исследуемых показателей у больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10) с разной длительностью заболевания: менее 1 года (первый психотический эпизод) и более 5 лет (хроническая шизофрения);

(3) сопоставление исследуемых показателей у больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10) и шизотипическим личностным расстройством (F21 по МКБ-10).

## 2. Акустическая стартл-реакция (АСР) и ее предстимульная модификация

Стартл-реакция — генерализованная реакция организма (вздрагивание), возникающая в ответ на предъявление внезапного стимула высокой интенсивности.

### *Процедура исследования*

При исследовании предстимульной модификации АСР за основу был принят протокол, рекомендованный Международным Консорциумом по изучению генетики шизофрении (Greenwood et al., 2007). При этом из эксперимента были исключены предстимулы с интервалом опережения (ИО) 30 мс и были введены предстимулы с ИО 2500 мс, позволяющие оценивать предстимульную фасилитацию как показатель позднего ненаправленного внимания.

Исследования проводились в освещенном экранированном помещении. Обследуемые сидели в удобном кресле в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами. Акустические стимулы предъявлялись бинаурально с помощью наушников.

В качестве основного стимула, вызывающего АСР, использовались широкополосные (белый шум) звуковые импульсы с мгновенными фронтами нарастания и падения, подаваемые при помощи специализированной установки или со звуковой карты компьютера. Длительность основного стимула составляла 40–50 мс, а интенсивность — 105–110 дБ. Интервал между основными стимулами задавался экспериментатором при помощи таблицы случайных чисел и изменялся в пределах от 15 до 22 с. В качестве предстимулов применяли широкополосный шум длительностью 20 мс и интенсивностью 75 дБ (рис. 10).

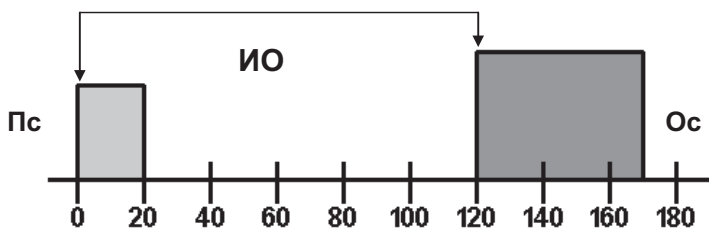


Рис. 10. Временные параметры стимуляции  
при регистрации ПСТ стартл-реакции.

Пс — предстимул, Ос — основной стимул, ИО — интервал опережения.

Экспериментальная схема включала 4 серии. В 1-ой и 4-ой сериях предъявляли по 5 основных стимулов без предстимулов. Во 2-ой и 3-ей сериях предъявляли стимулы четырех разных типов:

- 1) основной стимул без предстимула,
- 2) основной стимул в сочетании с предстимулом при ИО = 60 мс,
- 3) основной стимул в сочетании с предстимулом при ИО = 120 мс
- 4) основной стимул в сочетании с предстимулом при ИО = 2500 мс.

Во 2-ой и 3-ей сериях подавалось по 8 стимулов каждого типа, чередующихся в случайном порядке. Между сериями испытуемые отдыхали в течение 2–5 минут. Длительность всего исследования составляла около 30 минут.

### **Регистрация и анализ АСР**

Величину АСР оценивали по электромиограмме (ЭМГ) круговой мышцы глаза (*m. orbicularisoculis*). ЭМГ регистрировали с помощью 4-канального Нейромиографа-01-МБН (МБН, Россия). Частота квантования составляла 1000 Гц, фильтр верхних частот — 0,5 Гц, фильтр нижних частот — 200 Гц. Использовали хлорсеребряные одноразовые электроды Skintact диаметром 10 мм (Leonard Lang GMBH, Австрия). Активные и референтные электроды наклеивали попарно на расстоянии 1 см друг от друга на правую и левую круговые мышцы глаза. Заземляющий электрод располагался на середине лба испытуемого (рис. 11).

Записи ЭМГ предварительно подвергались визуальному анализу с целью удаления артефактных реализаций. Из дальнейшего анализа исключались реализации, содержавшие заметную мышечную активность в интервале от 100 мс перед началом стимула до 20 мс после стимула (рис. 2).

Для получения интегрированной ЭМГ (ИЭМГ) записи подвергались цифровой высокочастотной фильтрации с частотой среза 10 Гц (для удаления низкочастотного тренда), выпрямлению и сглаживанию фильтром скользящего среднего. По ИЭМГ

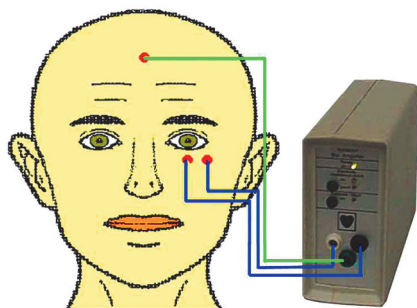


Рис. 11. Схема расположения электродов для регистрации ЭМГ круговой мышцы глаза

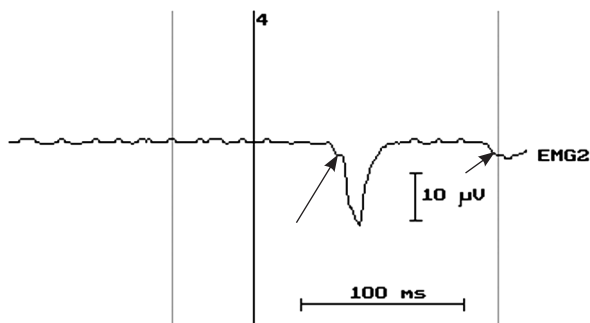


Рис. 12. Пример реализации АСР. Показана ИЭМГ круговой мышцы глаза  
4 — отметка подачи основного акустического стимула, индуцирующего АСР

определяли автоматически амплитуду и латентность максимального отклонения от базовой линии в интервале 20–200 мс после основного стимула (рис. 12).

За нулевую отметку принималось среднее значение ЭМГ, рассчитанное по результатам регистрации в течение 20 мс после основного стимула. Учитывая, что в норме латентный период мигательного компонента АСР колеблется в пределах 40–70 мс, отдельному анализу на наличие артефактов подвергались реализации, осуществляемые с латентным периодом менее 30 мс и более 80 мс.

Базовые параметры АСР оценивали как средние величины амплитуды латентного периода реакций в течение 1-ой серии. Показатель угашения АСР рассчитывали по формуле:

$$H = (m1 - m4) / m1 * 100 \%,$$

где  $m1$  — среднее значение амплитуды АСР в 1-ой серии, а  $m4$  — среднее значение амплитуды АСР в 4-ой серии.

Величину предстимульного торможения оценивали по формуле:

$$(A_0 - A_{пр}) / A_0 * 100 \%,$$

где  $A_0$  — средняя амплитуда АСР в пробах, не включающих предстимул,  $A_{пр}$  — средняя амплитуда АСР в пробах, включающих предстимул.

Вычисления проводили отдельно для 2-ой и 3-ей серий, а также для совокупности реакций 2-ой и 3-ей серий для предстимулов с различными ИО.

Показатель предстимульной фасилитации (при ИО = 2500 мс) рассчитывали по формуле:

$$(A_{\text{пр}} - A_0) / A_0 * 100 \%,$$

где  $A_0$  — средняя амплитуда АСР в пробах, не включающих предстимул,  $A_{\text{пр}}$  — средняя амплитуда АСР в пробах, включающих предстимул. Вычисления проводят отдельно для 2-ой и 3-ей серий.

Определяли также латентный период реакции и показатель его модификации предстимулом по формуле:

$$(ЛПо - ЛПпр) / ЛПо * 100 \%,$$

где ЛПо — средний латентный период АСР в пробах, не включающих предстимул, ЛПпр — средний латентный период АСР в пробах, включающих предстимул.

Статистический анализ показателей проводили с помощью пакета статистических программ STATISTIKA.

### **3. Торможение позитивного компонента вызванного потенциала Р50**

#### ***Процедура исследования***

Исследования проводились в освещенном экранированном помещении. Обследуемые сидели в удобном кресле в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами. Акустические стимулы предъявляли бинаурально с помощью наушников.

Для получения феномена подавления вызванной волны Р50 использовали парные звуковые стимулы, подаваемые со звуковой карты компьютера через наушники бинаурально. Длительность отдельных импульсов (щелчков) составляла 1 мс, их интенсивность — 85 дБ, а интервал между импульсами в паре — 500 мс. Интервал между парными стимулами задавался по таблице случайных чисел в диапазоне от 5 до 12 секунд. Исследование состояло из двух серий, в каждой из которых предъявлялось по 50 пар стимулов.

#### ***Регистрация и анализ Р50***

Регистрация ЭЭГ осуществлялась от 19 стандартных отведений, установленных по международной системе 10-20, монополярно, с референтными электродами, расположенными на мочках ушей. ЭЭГ

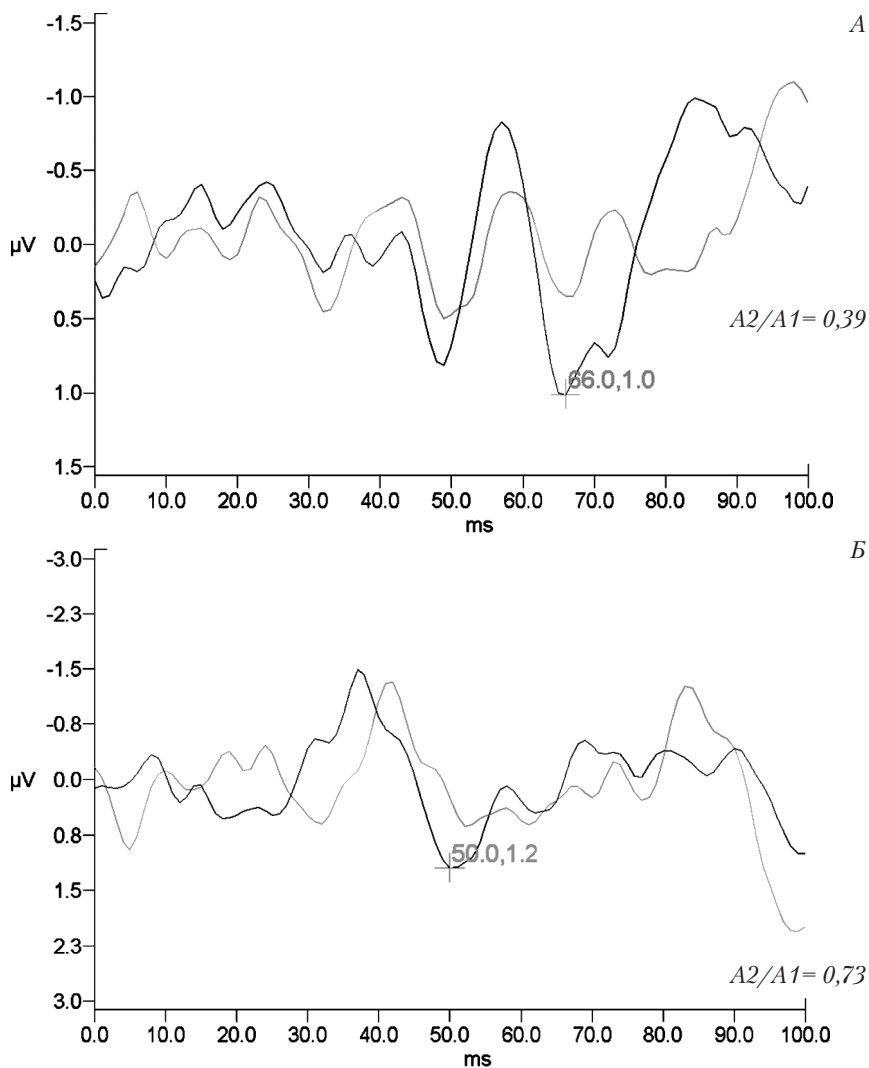


Рис. 13. Примеры компонента P50 в отведении Cz у здорового испытуемого (А) и у больного шизофренией (Б).

По оси абсцисс — временная шкала от момента предъявления стимула; черная линия — вызванный потенциал в ответ на первый стимул, серая линия — вызванный потенциал в ответ на второй стимул в паре. Маркер обозначает латентность P50 в ответ на первый стимул



регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа Synamp2 (фирма «**Compumedics Neuroscan**», Австралия) с частотой опроса 1000 Гц и полосой пропускания от 0,5 до 100 Гц.

После удаления артефактов из исходных записей и цифровой фильтрации в полосе от 20 до 100 Гц проводилось раздельное усреднение ЭЭГ с синхронизацией по первому и второму стимулам в паре по двум сериям суммарно. Согласно принятым международным стандартам, потенциал P50 оценивался в отведении Cz (зона вертекса), в котором компонент P50 регистрируется наиболее стабильно (Nagamoto et al., 1991). После первого стимула (кондиционирующий стимул, S1) позитивный пик максимальной амплитуды в интервале от 40 до 90 мс выбирался автоматически. После второго стимула (тестовый стимул, S2) амплитуду P50 определяли как максимальное позитивное отклонение в интервале  $\pm 10$  мс от латентности позитивной волны P50 на стимул S1. Амплитуда каждой волны измерялась относительно предшествующего негативного пика. На рис. 13 представлены примеры усредненных потенциалов.

Анализировали следующие характеристики потенциала P50:

- (1) амплитуда волны P50 на первый (A1) и второй (A2) стимулы;
- (2) латентный период волны P50 на первый (Л1) и второй (Л2) стимулы;
- 3) подавление амплитуды волны P50 на второй стимул, которое оценивается в процентах по соотношению  $[(A1 - A2) / A2] \times 100\%$ ;
- (4) изменение латентности волны P50 на 2-й стимул оценивается как разность  $Л2 - Л1$ .

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы SPSS 11.0.

#### 4. Тест с антисаккадами

##### *Процедура исследования*

В качестве базовой модели использовали горизонтальные саккады в ответ на зрительные стимулы, которые являются доминирующими в целенаправленном поведении человека.

Для зрительной стимуляции использовали три красных светодиода, расположенных на табло по горизонтальной линии на уровне глаз испытуемого на расстоянии 120 см. Светодиод в центре зрительного поля служил в качестве центрального фиксационного стимула (ЦФС),

а светодиоды, расположенные в  $10^\circ$  справа и слева от ЦФС — периферическими стимулами-мишенями (ПС), к которым испытуемые совершали саккады.

В тесте с антисаккадами испытуемым давалась инструкция удерживать взор на ЦФС, а при включении ПС как можно быстрее совершить саккаду в точку, расположенную в противоположном зрительном поле симметрично ПС.

Инициация каждой реализации стимулов совершалась самим испытуемым нажатием клавиши, закрепленной на подлокотнике кресла; через 0,1–1,8 с после этого включался ЦФС. Длительность предъявления ЦФС составляла от 1200 до 1400 мс. ПС включался одновременно с выключением ЦФС, а длительность ПС составляла 100 мс. Затем через 1,5–2 с появлялся «коррекционный» стимул (КС) в противоположном зрительном полуполе, уменьшение яркости которого («пригасание») служило сигналом отпустить клавишу и перевести взор на ЦФС (рис. 14).

В ходе эксперимента зрительные стимулы предъявляли блоками по 45 реализаций в каждом. В течение одного исследования испытуемые выполняли по 3–4 блока.

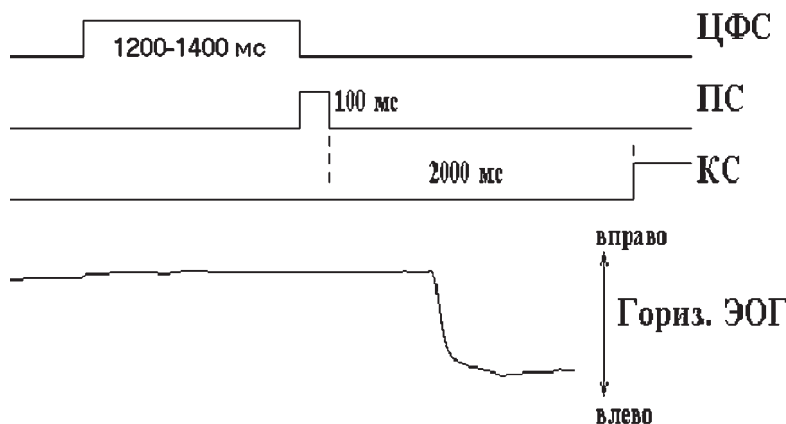


Рис. 14. Схема зрительной стимуляции в тесте с атисаккадами и пример окулограммы (ЭОГ)

ЦФС — центральный фиксационный стимул, ПС — периферический стимул, КС — коррекционный стимул

### **Регистрация и анализ электрофизиологических показателей**

Исследования проводили в затемненном звукозаглушенном экранированном помещении. ЭЭГ регистрировали от 19 стандартных отведений, монополярно на нейрокартографе фирмы «МБН» (Россия) с постоянной времени 0,3 с. Регистрацию движений глаз осуществляли с помощью электроокулограммы (ЭОГ). Управление экспериментом, сбор и хранение данных проводили с использованием компьютера IBM PC.

В ходе анализа ЭЭГ предварительно производили полуавтоматическое подавление окулографических артефактов с использованием специально разработанной программы, основанной на факторном анализе ЭЭГ (Новотоцкий-Власов и др., 2007), с последующей визуальной отбраковкой реализаций, в которых артефакты остались.

Начало саккад определяли автоматически по сигналу ЭОГ. При оценке характеристик саккад определяли латентный период (ЛП) правильных регулярных саккад ( $ЛП \geq 120$  мс) (Broerse et al., 2001), вариативность латентных периодов, увеличение которой рассматривается как специфичное для расстройств шизофренического спектра (Smyrnis et al., 2009), и процент ошибочных ответов (т. е. саккад, направленных к ПС, а не в противоположное зрительное поле).

ЭЭГ-потенциалы получали только для правильных регулярных саккад, количество которых во всех случаях было достаточным (35–70) для проведения усреднения.

Для получения медленных потенциалов производили трансформацию записи ЭЭГ к постоянной времени 5 с (Ruchkin et al., 1986). Для каждого испытуемого проводили обратное усреднение ЭЭГ, триггером для которого служил момент включения периферического целевого стимула. Усредняли отрезки записи ЭЭГ на интервале 1400 мс до и 500 мс после ПС. Пример усредненных потенциалов представлен на рис. 15.

Среднюю амплитуду медленных потенциалов оценивали количественно в интервале 1000 мс до момента предъявления целевого периферического стимула. В качестве базовой линии использовали среднее значение потенциалов за 100 мс перед началом эпохи анализа.

В ходе анализа с помощью картирования амплитуды потенциалов с шагом 50 мс была проведена качественная оценка их динамики и топографии. Исходя из этого, были выбраны 2 интервала для количественного анализа (вычисление средней амплитуды потенциалов). 1-й интервал

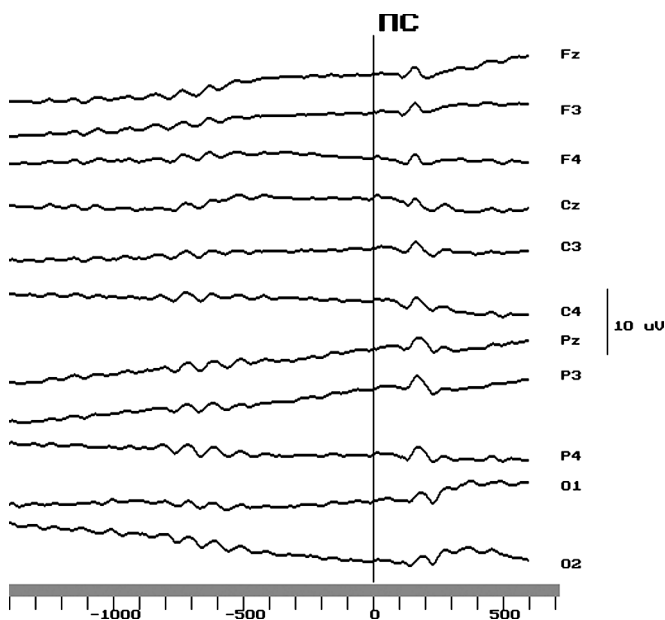


Рис. 15. Пример усредненных медленных потенциалов  
ПС — периферический стимул-мишень.

анализа находился на отрезке от 1000 до 800 мс до момента предъявления ПС, 2-й интервал анализа включал последние 200 мс до ПС.

### Статистический анализ

Средние значения амплитуды потенциалов в 1-м и 2-м интервалах анализа использовали для статистического анализа зависимых переменных, который проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.0 по стандартной схеме, включающей дисперсионный анализ и сравнение средних по критерию Стьюдента. MANOVA проводили в двух вариантах: (1) для 16 отведений (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6) по факторам «Группа» ( $n = 2$ ), «Область» ( $n = 8$ ) и «Полушарие» ( $n = 2$ ) (схема  $8 \times 2$ ); (2) для 9 отведений (Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4) по факторам «Группа» ( $n = 2$ ), «Область» ( $n = 3$ ) и «Латеральность» ( $n = 3$ ) (схема  $3 \times 3$ ). В ходе анализа оценивали влияние на амплитуду потенциалов ЭЭГ всех перечисленных факторов и их взаимных сочетаний.

## 5. Генетический анализ

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводили при помощи набора «ДНК-экспресс кровь» фирмы «Литех» (Москва, Россия). Определение полиморфизма *rs4680* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора «ДТ-322» («ДНК-Технология», Россия) и наборов, изготовленных фирмой «Литех», по протоколу производителя.

## 6. Определение содержания моноаминов в плазме крови.

В плазме крови испытуемых обеих групп определяли содержание дофамина и продукта его метаболизма — диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), а также адреналина и норадреналина. Забор крови проводили натощак в 10:00 ч утра. Кровь собирали в пробирки «Vacuette», содержащие ЭДТА и метабисульфит натрия, плазму получали центрифугированием в течение 10 мин при 6000 g. Определение моноаминов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией на хроматографе «LC-304T» («BAS», WEST LAFAYETTE, США), снабженном инжектором «REODYNE-7125» с петлей на 20 мкл для нанесения образцов. Изучаемые вещества разделяли на обращеннофазной колонке (3×150 мм, C18, 5 мкм фирмы «Элсико», Москва) и определяли электрохимически, используя амперометрический детектор «LC-4B» с ячейкой TL-5. Маточные стандарты готовили в 0,1N HClO<sub>4</sub> в концентрации 100 мкг/мл с добавлением 0,2 mM метабисульфита натрия в качестве консерванта. Рабочие стандарты приготавливали из маточных растворов ежедневно. Состав подвижной фазы: на 1 л деионизированной воды — 5,76 г лимонной кислоты, 4,72 г KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>, 100 мг ЭДТА, 425 мг ионопарного реагента октилсульфата натрия и 9% ацетонитрила. Используя 10N NaOH, устанавливали pH = 3,9. Подвижную фазу фильтровали посредством вакуумного насоса через 0,2 мкм целлюлозные фильтры и перед каждым хроматографическим определением дегазировали под вакуумом.

## Литература

1. Калинин В.В. Половой диморфизм и мозговая латерализация у больных шизофренией и паническим расстройством в сравнительном аспекте. Мат. конф. «Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии». Москва, 2001. С. 88–92.

2. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001.
3. Новотоцкий-Власов В.Ю., Гарах Ж.В., Ковалев В.П. Метод подавления повторяющихся артефактов в многоканальной записи ЭЭГ. Физиология человека. 2007. 33(2): 115–120.
4. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В., Ениколопова Е.В. Нейропсихология индивидуальных различий. М.: Российское педагогическое агентство, 1997. 281 с.
5. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia*. 2001. 39: 742–756.
6. Green M.F., Sergi M.J., Kern R.S. The laterality of schizophrenia // *The asymmetrical brain*. Edited by Hugdahl K., Davidson R.J. A Bradford Book, the MIT Press, England. 2003. 743–772.
7. Greenwood T.A., Braff D.L., Light G.A., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J., Freedman R., Green M.F., Gur R.E., Gur R.C., Mintz J., Nuechterlein K.H., Olincy A., Radant A.D., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Schork N.J. *Arch Gen Psychiatry*. 2007. Nov. 64(11): 1242–50.
8. Ruchkin D.S., Sutton S., Mahaffey D., Glaser J. Terminal CNV in the absence of motor response. *EEG a. Clin. Neurophysiol*. 1986. 63: 445–463.
9. Smyrnis N., Karantinos T., Malogiannis I., Theleritis C., Mantas A., Stefanis N.C., Hatzimanolis J., Evdokimidis I. Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2009. 168: 129–136.

# **ОСОБЕННОСТИ АКУСТИЧЕСКОЙ СТАРТЛ-РЕАКЦИИ И ЕЕ ПРЕДСТИМУЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

## **Сравнение шизофрении и шизотипического расстройства**

**М**одель акустической стартл-реакции (АСР) и ее предстимульной модификации позволяет оценивать процессы обработки сенсорной информации. Для различных психопатологий характерны изменения скорости этих процессов, оцениваемые по величине базового латентного периода и его модификации предстимулом, изменения механизмов фильтрации поступающей информации, оцениваемые по модификации амплитуды АСР предстимулом, а также изменения соотношения процессов возбуждения и торможения, оцениваемые по базовой величине и угашению амплитуды реакции (Swerdlow et al., 2008). В частности, нарушения предстимульного торможения (ПСТ) при коротких интервалах опережения (ИО) предстимула характерны для больных шизофренией и считаются потенциальным нейрофизиологическим эндофенотипом заболевания. Некоторые исследователи отмечают также, что возрастание латентного периода и нарушение предстимульной фасилитации (ПСФ) амплитуды АСР при ИО более 2 с имеют высокий уровень генетической обусловленности и являются маркерами предрасположенности к развитию шизофрении (Hasencamp et al., 2010; Wynn et al., 2004). Вместе с тем исследования, сравнивающие различные нозологии в рамках нарушений шизофренического спектра, а также влияние длительности заболевания и коморбидности с другими психопатологиями, немногочисленны. В России изучение особенностей АСР у больных шизофренией до настоящего времени не проводилось.

Целью данного исследования было сравнение базовых параметров АСР и его предстимульной модификации у больных шизофренией, здоровых испытуемых и лиц с шизотипическим расстройством как неманифестной формой расстройств шизофренического спектра.

В анализ вошли 46 здоровых испытуемых (группа нормы), 47 больных шизофренией (группа F20) и 16 испытуемых с диагнозом шизотипического личностного расстройства (группа F21).

В связи с тем, что измерение предстимульной модификации АСР выполняли в двух сериях, для выбора оптимального способа оценки результатов был проведен анализ эффектов фактора серии на параметры ПСТ и ПСФ. Дисперсионный анализ с повторными измерениями выявил статистически значимое влияние фактора серии на ПСФ амплитуды АСР с левого глаза ( $F(1, 98) = 5,6387$ ,  $p = 0,021$ ) и на уровне тенденции — на аналогичный показатель, регистрируемый с правого глаза ( $F(1,98) = 3,01$ ,  $p = 0,086$ ). В связи с этим сравнение модификации амплитуды и латентного периода АСР предстимулом с интервалом опережения (ИО) равным 2500 мс у испытуемых различных групп проводили по результатам второй и третьей серий.

Статистически значимых эффектов фактора серии на ПСТ при ИО = 60 мс и ИО = 120 мс выявлено не было, поэтому для анализа межгрупповых различий использовали показатели, определяемые суммарно по двум сериям.

Тест Краскелла-Уоллеса выявил влияние фактора группы на следующие показатели АСР и ее предстимульной модификации:

- базовый латентный период АСР,
- уровень ПСТ при ИО = 60 мс и 120 мс,
- ПСФ во второй и третьей сериях при регистрации с левого глаза,
- ПСФ в третьей серии при регистрации с правого глаза.

Апостериорный анализ показал, что в группе F20 по сравнению с группой нормы имеет место возрастание базового латентного периода АСР (более выраженное с правого глаза, чем с левого), снижение ПСТ с левого глаза при ИО 60 мс и 120 мс, а также снижение ПСФ с левого глаза во второй экспериментальной серии (Табл. 1).

В группе F21 возрастание латентного периода АСР относительно нормы наблюдалось только при регистрации с правого глаза; уровень ПСТ не отличался от показателей нормы и существенно превосходил значения, наблюдаемые в группе F20. Значения ПСФ с левого глаза во второй серии не демонстрировали существенных отличий ни от группы нормы, ни от группы F20. В то же время у лиц с диагнозом F21 по сравнению с нормой наблюдалось снижение ПСФ в третьей серии, которое достигало уровня статистической значимости для левого глаза и имело характер тенденции ( $p = 0,086$ ) для правого глаза. Различия между группами F21 и F20 были найдены также для показателя модификации латентного периода АСР предстимулом с ИО = 60 мс и ИО = 2500 мс. Так, у испытуемых с диагнозом шизотипического личностного



расстройства наблюдалось существенное снижение латентного периода АСР в пробах с предстимулом относительно проб с предъявлением одиночного стимула. Величины снижения латентного периода в пробах с предстимулом при ИО = 60 мс были существенно выше, чем у здоровых испытуемых; при этом больные шизофренией занимали промежуточное значение между группами F21 и нормы. Снижение латентного периода АСР в пробах с предстимулом при ИО = 2500 мс также было максимальным у пациентов с шизотипическим расстройством, при этом наименьшее значение данного показателя наблюдалось у больных шизофренией, а группа нормы занимала промежуточное положение.

Таким образом, в обеих группах испытуемых, страдающих расстройствами шизофренического спектра, наблюдалось снижение скорости обработки сенсомоторной информации, выражающееся в увеличении латентного периода АСР. Вместе с тем в группе F21 замедление моторного компонента АСР выражено значительно меньше, чем в группе F20; в частности, сохранными остаются компоненты реакции, связанные с функциями правого полушария.

Фильтрация сенсомоторной информации на стадии предвнимания и раннего внимания, оцениваемая по показателю ПСТ, была нарушена у больных шизофренией, но сохранна у пациентов с шизотипическим расстройством личности.

Существенные различия между группами шизофрении и шизотипического расстройства были обнаружены по показателю модификации амплитуды АСР длиннолатентным (ИО = 2500 мс) дискретным предстимулом. Согласно современным представлениям, модификация АСР длиннолатентным дискретным предстимулом на начальном этапе стимуляции характеризует устойчивость внимания к индифферентным сигналам невысокой интенсивности (Filion et al., 1994), в то время как ее наличие во второй половине эксперимента (3 серия) отражает формирование оборонительной условной реакции на предстимул, подкрепляемый аверсивным стартл-стимулом (Putnam, Vanman, 1999). Таким образом, в группе F20 нарушена устойчивость произвольного внимания, тогда как в группе F21 в большей степени страдают механизмы формирования условных связей.

Различия между группами были обнаружены в предстимульной модификации не только амплитуды, но и латентного периода АСР. Так, в группе испытуемых с шизотипическим расстройством по сравнению с другими группами была более выражена предстимульная

фасилитация (снижение) латентного периода АСР при ИО = 60 мс. Следует отметить, что в норме обычно регистрируют фасилитацию латентного периода АСР при более коротких ИО предстимула — как правило, около 30 мс. Этот показатель демонстрирует зависимость от стадии менструального цикла у женщин, однако данные о его изменениях при эндогенных процессах крайне немногочисленны и противоречивы (Swerdlow, Geyer, 1999). Наличие предстимульной фасилитации латентного периода АСР при 60 мс у пациентов с шизотипическим расстройством свидетельствует о специфичных для этой группы изменениях временных параметров фильтрации сенсомоторной информации.

Выявлены также специфичные для шизотипического расстройства особенности предстимульной модификации латентного периода АСР при ИО = 2500 мс. Так, у больных шизофренией снижение латентного периода АСР в пробах с предстимулом при ИО = 2500 мс наблюдалось во второй экспериментальной серии, т.е. было обусловлено особенностями ненаправленного внимания. В то же время, у испытуемых с шизотипическим расстройством фасилитация латентного периода АСР длиннolatентным предстимулом имела место в третьей серии, что может являться свидетельством свойственных этой группе особенностей формирования условной оборонительной реакции.

В целом следует признать, что изучение особенностей АСР и ее предстимульной модификации при различных психопатологиях пока еще находится в основном на описательной стадии, в особенности это касается изменений латентного периода и длиннolatентной фасилитации амплитуды.

Полученные нами данные позволяют сделать заключение о существовании различающихся между собой профилей изменения параметров обработки сенсомоторной информации: специфичного для шизофрении и специфичного для шизотипического расстройства. При исследовании роли этих изменений в механизмах патогенеза соответствующих расстройств плодотворным представляется изучение их ассоциаций с патологическими симптомами, показателями активности нейромедиаторных систем, оценка динамики на фоне развития заболевания, а также влияния сопутствующих нервно-психических нарушений.

Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации со шкалами PANSS в группе шизофрении и шизотипического расстройства.

Таблица 1

## Показатели АСР и ее предстимульной модификации у здоровых испытуемых и лиц с расстройствами шизотипического спектра

Показатель	Норма (n = 46)	Больные шизофренией (F20) (n = 47)	Шизотипическое личностное расстройство (F21) (n = 16)
Амплитуда АСР, левый глаз, мкВ	51,2 ± 13,0	41,5 ± 7,5	38,3 ± 8,7
Амплитуда АСР, правый глаз, мкВ	49,3 ± 11,7	48,3 ± 9,9	37,6 ± 7,7
Латентный период, левый глаз, мс	60,6 ± 0,9	65,7 ± 1,8 *	61,5 ± 2,3
Латентный период, правый глаз, мс	59,0 ± 1,3	67,2 ± 2,2**	64,5 ± 2,6*
Угашение АСР, левый глаз, %	48,8 ± 6,5	38,7 ± 6,7	48,6 ± 9,8
Угашение АСР, правый глаз, %	47,0 ± 7,1	42,0 ± 5,8	49,9 ± 9,4
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз, %	63,1 ± 2,1	48,7 ± 4,5*	59,0 ± 7,6
ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз, %	59,2 ± 3,9	50,9 ± 5,1	67,3 ± 6,7*
ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз, %	58,3 ± 5,4	46,1 ± 6,2*	61,2 ± 7,9 <sup>‡</sup>
ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз, %	52,2 ± 6,1	44,9 ± 6,0	67,3 ± 6,7 <sup>‡</sup>
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, левый глаз, %	24,7 ± 6,13	6,5 ± 4,9**	17,6 ± 6,7
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, правый глаз, %	14,7 ± 6,6	8,8 ± 5,2	13,4 ± 5,0
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, левый глаз, %	12,9 ± 6,3	7,1 ± 6,1	-9,3 ± 7,6*
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, правый глаз, %	24,0 ± 18,0	6,6 ± 6,3	-10,0 ± 10,5
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс, левый глаз, %	-1,7 ± 2,43	-5,4 ± 3,94	-8,3 ± 3,81*
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс, правый глаз, %	-0,1 ± 2,70	-6,3 ± 4,6	-11,0 ± 5,1*
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 120 мс, левый глаз, %	2,2 ± 2,71	0,6 ± 4,22	-4,5 ± 3,70
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 120 мс, правый глаз, %	4,14 ± 2,56	1,32 ± 3,95	1,03 ± 5,44
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 2 серия, левый глаз, %	-1,3 ± 1,09	-2,9 ± 1,66	-0,3 ± 3,40
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 2 серия, правый глаз, %	-1,2 ± 2,10	-1,6 ± 1,77	2,02 ± 1,15
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 3 серия, левый глаз, %	-2,4 ± 1,36	-2,0 ± 2,16	-6,1 ± 2,67
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 3 серия, правый глаз, %	-4,0 ± 1,97	1,2 ± 2,03	-6,6 ± 2,27 <sup>‡</sup>

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой нормы,‡ —  $p < 0,05$  по сравнению с группой F20

При выполнении корреляционного анализа основное внимание уделяли тем связям, статистическая значимость которых превышала порог  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации со значениями шкал PANSS у больных шизофренией**

Шкала PANSS	Показатели АСР	Коэффициент корреляции Спирмена
ПЗ, галлюцинации	ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз,	$R = 0,45, p = 0,005$
	ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз	$R = 0,51, p = 0,001$
	ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	$R = 0,51, p = 0,001$
	ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	$R = 0,52, p = 0,001$
	Амплитуда АСР, левый глаз	$R = 0,36, p = 0,036$
	Амплитуда АСР, правый глаз	$R = 0,37, p = 0,032$
П6, подозрительность	Угашение АСР, правый глаз	$R = 0,34, p = 0,045$
НЗ, трудность в общении, некоммуникабельность	Угашение АСР, правый глаз	$R = 0,51, p = 0,002$
Н5, нарушения абстрактного мышления	ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз,	$R = -0,55, p = 0,0001$
	ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз	$R = -0,50, p = 0,0015$
	ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	$R = -0,53, p = 0,0009$
	ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	$R = -0,44, p = 0,0067$
	Амплитуда АСР, левый глаз	$R = -0,42, p = 0,011$
	Латентный период АСР, правый глаз	$R = 0,40, p = 0,017$

В группе F20 были обнаружены высоко достоверные положительные корреляции между нарушением абстрактного мышления (шкала Н5) и снижением ПСТ (табл. 2). Кроме того, возрастание значений шкалы Н5 в этой группе ассоциировалось с удлинением латентного периода АСР с правого глаза и сниженным уровнем базовой амплитуды АСР с левого глаза; однако статистическая значимость этих связей не была достаточно высокой.

В группе F20 были выявлены парадоксальные положительные корреляции между уровнем ПСТ и шкалой ПЗ (галлюцинации). Показатель шкалы ПЗ также демонстрировал положительную корреляцию с базовым уровнем амплитуды АСР, однако существенно менее выраженную, чем корреляции с ПСТ.

В группе F21 не обнаружено значимых корреляций негативных и позитивных шкал PANSS с показателями АСР и ее предстимульной

Таблица 3

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации  
со значениями шкал PANSS у испытуемых с диагнозом шизотипического  
расстройства**

Шкала PANSS	Показатели АСР	Коэффициент корреляции Спирмена
О2, тревога	Амплитуда АСР, правый глаз	$R = -0,79, p = 0,0011$
О9, необычное содержание мыслей	ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	$R = 0,61, p = 0,026$
	ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	$R = 0,66, p = 0,013$
	Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс, левый глаз	$R = -0,61, p = 0,021$
	Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс, левый глаз	$R = -0,56, p = 0,035$
	Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, третья серия, правый глаз	$R = -0,59, p = 0,025$

модификации. Значимые корреляционные связи выявлены только между исследованными физиологическими параметрами и шкалами общих психопатологических симптомов. Так, снижение амплитуды АСР с правого глаза ассоциировалось с повышением значений шкалы О2 (тревога).

Наибольшее количество корреляционных связей в группе F21 выявлено для показателя О9 (необычное содержание мыслей). Обнаружена положительная корреляция между этой шкалой и значениями ПСТ при ИО = 120 мс. Эта корреляционная связь представляется парадоксальной, как и выявленные в группе F20 положительные ассоциации между ПСТ и шкалой ПЗ (галлюцинации). Вместе с тем, обнаружены отрицательные корреляции между шкалой О9 и модификацией латентного периода АСР при ИО = 60 мс и ИО = 2500 мс, т.е. теми психофизиологическими параметрами, которые избирательно изменяются только в группе F21. Таким образом, фасилитация латентного периода АСР, свидетельствующая об изменениях временных параметров переработки сенсомоторной информации у пациентов с шизотипическим расстройством, демонстрирует положительную ассоциацию с частотой возникновения необычных мыслей.

Совокупность полученных данных подтверждает предположение о существовании специфичных для каждой из исследованных нозологий профилей изменений обработки сенсомоторной информации. Так, в группе больных шизофренией изменяется базовый показатель времени реакции, а также предстимульная модификация амплитуды

АСР. При шизотипическом расстройстве изменения базового латентного периода выражены в меньшей степени, характер модификации амплитуды АСР при различных интервалах опережения отличается от такового при шизофрении и наблюдаются свойственные только для шизотипического расстройства изменения модификации латентного периода АСР предстимулами при различных интервалах опережения. У больных шизофренией нарушения ПСТ, главного показателя фильтрации сенсомоторной информации, демонстрируют положительную корреляцию с нарушениями абстрактного мышления, однако такая корреляция не выявляется в группе F21.

В то же время предстимульное торможение амплитуды АСР в обеих группах демонстрирует положительную корреляцию с показателями, характеризующими расстройства мышления и восприятия (шкалы ПЗ и О9). Эти парадоксальные результаты подтверждают высказываемые некоторыми исследователями предположения о том, что изменения механизмов переработки сенсомоторной информации при развитии психопатологий отчасти могут быть связаны с компенсаторными процессами (Cadenhead, 2011; Swerdlow et al., 2008). В частности, обнаружено, что в группе пациентов с риском развития шизофрении на стадии продрома можно выделить подгруппу пациентов с очень высокими показателями ПСТ (Cadenhead, 2011), причем именно повышенные значения этого параметра оказались прогностическими признаками высокой вероятности развития психоза. Имеются также сведения, что некоторые психотомиметики могут вызывать повышение уровня ПСТ в зависимости от исходного состояния испытуемых (Swerdlow et al., 2009; Duncan et al., 2001; Abel et al., 2003). Таким образом, можно предположить, что параметры АСР и ее предстимульной модификации являются в определенной степени интегральными, отражающими баланс активности различных механизмов обработки сенсомоторной информации. Наши результаты и данные литературы позволяют утверждать, что у больных шизофренией с манифестными формами доминирующей тенденцией является нарушение фильтрации сенсомоторной информации и снижение ПСТ. В то же время испытуемые с шизотипическим расстройством демонстрируют довольно высокие показатели ПСТ. К сожалению, численность группы F21 в нашем исследовании недостаточна для того, чтобы выделить внутри выборки подгруппы с различным уровнем ПСТ и сравнить их клинические, биохимические показатели. Это может стать задачей дальнейших исследований.

Высказанные предположения подтверждаются данными литературы, указывающими на множественность механизмов регуляции ПСТ и других показателей АСР с вовлечением различных структур и нейромедиаторных систем (Fendt, Yeomans, 2001). Значительная роль принадлежит фронто-стриато-таламической системе. Несмотря на то, что данные литературы относительно изменений модификации АСР при шизотипическом расстройстве противоречивы (Cadenhead et al., 1993, 2002; Hazlett et al., 2008), имеются сведения о том, что при тестировании модификации АСР профиль активации фронто-стриато-таламической системы у больных шизотипическим расстройством значительно отличается от такового у больных шизофренией и близок к профилю активации группы нормы (Hazlett et al., 2008). Полученные нами результаты также свидетельствуют о качественных отличиях механизмов обработки сенсомоторной информации при шизофрении и шизотипическом расстройстве. Одним из подходов к исследованию природы этих различий может стать выявление корреляций между параметрами АСР и показателями активности нейромедиаторных систем у испытуемых различных групп.

#### **Показатели активности нейромедиаторных систем в периферической крови и акустическая стартл-реакция у здоровых испытуемых и при расстройствах шизофренического спектра.**

Уровень моноаминов и ГАМК в плазме крови определяли у 40 здоровых испытуемых, 41 больных шизофренией (группа F20) и 13 испытуемых с диагнозом шизотипического расстройства (группа F21).

Обнаружено, что у больных с диагнозом F20 наблюдается тенденция ( $p = 0,089$ ) к снижению отношения метаболита дофамина диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) к дофамину по сравнению с нормой, свидетельствующая об изменениях метаболизма дофамина (табл. 4). В группе с диагнозом F21 снижения данного показателя относительно нормы не наблюдалось. Более того, у пациентов с шизотипическим расстройством отношение ДОФУК/дофамин было существенно выше, чем у больных шизофренией. В то же время в группе с диагнозом F21 имело место снижение уровня норадреналина относительно нормы, которого не наблюдалось в группе F20.

Значимых различий между группами в показателях активности серотониновой системы, содержании ГАМК и адреналина обнаружено не было.

Таблица 4

## Содержание моноаминов в плазме крови испытуемых различных групп

	Норма (n = 40)	F20 (n = 41)	F21 (n = 13)
Гомованилиновая кислота, нМ	43,40 ± 10,12	45,09 ± 10,09	31,2 ± 9,3
5-оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК), нМ	54,93 ± 16,8	43,23 ± 15,1	32,48 ± 11,1
Серотонин, нМ	771,69 ± 102,4	592,05 ± 106,4	580,57 ± 116,8
Отношение нМ серотонин/5-ОИУК	0,18 ± 0,07	0,13 ± 0,05	0,08 ± 0,03
ДОФА нМ	11,35 ± 3,00	7,90 ± 1,59	9,66 ± 1,15
Норадреналин, нМ	4,73 ± 0,46	3,40 ± 0,45	2,52 ± 0,61*
Адреналин, нМ	0,58 ± 0,16	0,27 ± 0,09	0,39 ± 0,1
Дигидроксифенилуксусная кислота (ДОФУК), нМ	13,4 ± 1,17	10,7 ± 1,45	10,5 ± 1,35
Дофамин, нМ	0,20 ± 0,03	0,14 ± 0,03	0,22 ± 0,07
Отношение нМ ДОФУК/дофамин	187 ± 22,9	123,95 ± 21,8 <sup>#</sup>	206 ± 24,0 <sup>κ</sup>
ГАМК, мкМ	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,5

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой нормы,

<sup>#</sup> —  $p < 0,1$  по сравнению с группой нормы,

<sup>κ</sup> —  $p < 0,05$  по сравнению с группой F20

Были также получены результаты, свидетельствующие о наличии специфичных для каждой из групп профилей корреляционных связей между нейрохимическими и психофизиологическими показателями (табл. 5).

В частности, в группе нормы обнаружены положительные корреляции амплитуды АСР с показателем обмена серотонина и отрицательные — с уровнем ГАМК. Ни в одной из групп пациентов корреляций базовой амплитуды АСР с исследованными показателями активности нейромедиаторных систем не наблюдалось.

Величина латентного периода АСР с правого глаза в группе нормы демонстрировала положительную корреляцию с уровнем адреналина и показателем метаболизма серотонина, а у больных шизофренией — отрицательную корреляцию с уровнем норадреналина. В группе шизотипического расстройства значимых корреляций латентного периода АСР с исследованными нейрохимическими показателями не обнаружено.

У здоровых испытуемых выявлена положительная корреляция между ПСТ при ИО = 60 мс и отношением ДОФУК/дофамин. В группе больных шизофренией эта связь не была статистически значимой ( $r = 0,21$ ,  $p > 0,1$ ), однако наблюдалась положительная корреляция



Таблица 5

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации  
с параметрами активности нейромедиаторных систем в группе здоровых  
испытуемых**

Параметры АСР и ее модификации	Показатели активности нейромедиаторных систем	Коэффициент корреляции Спирмена
Амплитуда АСР, левый глаз	Отношение 5-ОИУК/5НТ	R = 0,53, p = 0,002
	Уровень ГАМК	R = -0,55, p = 0,012
Амплитуда АСР, правый глаз	Отношение 5-ОИУК/5НТ	R = 0,53, p = 0,002
	Уровень ГАМК	R = -0,69, p = 0,0008
Латентный период АСР, правый глаз	Отношение 5-ОИУК/5НТ	R = 0,38, p = 0,04
	Уровень адреналина	R = 0,42, p = 0,015
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз, %	ДОФУК/дофамин	R = 0,40, p = 0,02
ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз, %	ДОФУК/дофамин	R = 0,56, p = 0,003

ПСТ при ИО = 60 мс и ИО = 120 мс с уровнем адреналина. Следует отметить, что зависимость между содержанием адреналина и ПСТ в группе больных шизофренией также можно аппроксимировать параболой, описывающей инвертированную U-образную кривую:

$$y = b_1 + b_2 \times x + b_3 \times x^2,$$

где  $y$  — величина ПСТ, а  $x$  — уровень адреналина (рис. 16). Коэффициент детерминации в этой модели составил 0,53, соответственно уровень объясненной дисперсии — 28,2% (по сравнению с 17,6% в линейной модели). В группе шизотипического расстройства значимых корреляций предстимульной модификации амплитуды АСР с показателями активности нейромедиаторных систем не обнаружено.

Значения модификации латентного периода АСР у здоровых испытуемых не демонстрировали значимых корреляционных связей с исследованными нейрехимическими показателями. В группе больных шизофренией выявлены корреляционные связи величины предстимульной модификации латентного периода АСР при ИО = 2500 мс с показателями активности дофаминергической системы (отрицательные — с уровнем метаболита дофамина и одна положительная — с содержанием самого дофамина). В группе шизотипического расстройства показатели модификации латентного периода АСР предстимулами при ИО = 60 мс и ИО = 120 мс с левого глаза демонстрировали положительные корреляции с уровнем норадреналина.

Таблица 6

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации  
с параметрами активности нейромедиаторных систем в группе больных  
шизофренией**

Параметры АСР и ее модификации	Показатели активности нейромедиаторных систем	Коэффициент корреляции Спирмена
Латентный период АСР, правый глаз	Уровень норадrenalина	$R = -0,41, p = 0,002$
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз	Уровень адреналина	$R = 0,52, p = 0,0021$
ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз,	Уровень адреналина	$R = 0,50, p = 0,01$
ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	Уровень адреналина	$R = 0,43, p = 0,03$
ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	Уровень адреналина	$R = 0,53, p = 0,006$
Модификация ЛП АСР предстиму- лом при ИО = 2500 мс, вторая серия, левый глаз	Уровень ДОФУК	$R = -0,50, p = 0,013$
Модификация ЛП АСР предстиму- лом при ИО = 2500 мс, вторая серия, правый глаз	Уровень ДОФУК	$R = -0,48, p = 0,009$
Модификация ЛП АСР предстиму- лом при ИО = 2500 мс, третья серия, левый глаз	Уровень ДОФУК	$R = -0,43, p = 0,041$
Модификация ЛП АСР предстиму- лом при ИО = 2500 мс, третья серия, правый глаз	Уровень дофамина	$R = 0,52, p = 0,017$

Таблица 7

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации  
с параметрами активности нейромедиаторных систем в группе  
шизотипического расстройства**

Параметры АСР и ее модификации	Показатели активности нейромедиаторных систем	Коэффициент корреляции Спирмена
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс, левый глаз	Уровень норадrenalина	$R = 0,44, p = 0,032$
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 120 мс, левый глаз	Уровень норадrenalина	$R = 0,73, p = 0,005$

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о различии профилей корреляционных связей параметров АСР и ПСТ с показателями активности нейромедиаторных систем крови у здоровых, больных шизофренией испытуемых и испытуемых с шизотипическим расстройством. Безусловно, эти показатели не могут в достаточной степени характеризовать обмен моноаминов и ГАМК в центральной нервной системе. Тем не менее, отношение ДОФУК/ дофамин позволяет косвенно оценивать

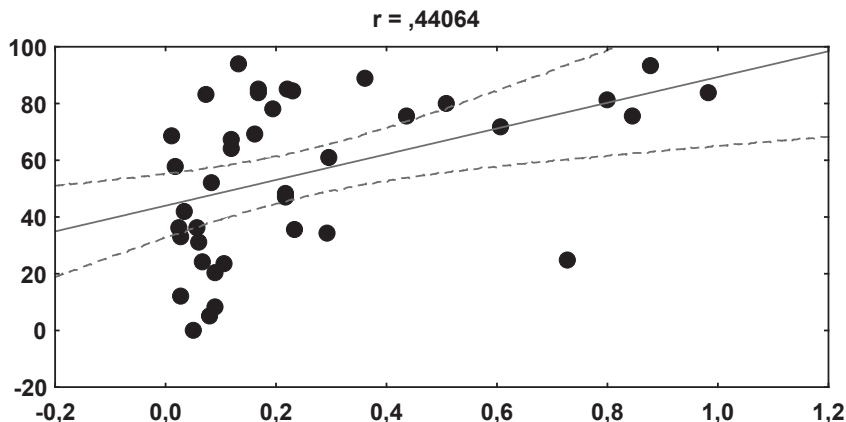


Рисунок 16. Корреляционная зависимость между содержанием адреналина в плазме крови и ПСТ у больных шизофренией

По оси абсцисс — содержание адреналина, нМ;  
по оси ординат — ПСТ при ИО = 120 мс, %

уровень активности СОМТ — фермента, катализирующего превращение ДОФУК в гомованилиновую кислоту; отношение 5-ОИУК/серотонин отражает генетически обусловленную составляющую активности механизмов, обеспечивающих обмен серотонина и т. д. В то же время периферический адреналин может оказывать влияние на уровень возбуждения центральной нервной системы и связанные с ним когнитивные процессы, в частности, внимание (McMorris et al., 2006).

Результаты проведенного корреляционного анализа подтверждают представления о ведущей роли дофаминергических процессов в механизмах фильтрации сенсомоторной информации (предстимульного торможения) у здоровых испытуемых. В то же время у больных шизофренией модификация амплитуды АСР предстимулом ассоциируется с активностью адренергической системы. Обнаруженная в группе F20 инвертированная U-образная зависимость ПСТ от уровня адреналина свидетельствует, что у больных шизофренией оптимальный уровень активности адренергической системы может являться одним из ведущих факторов системного обеспечения процессов фильтрации сенсомоторной информации.

Следует отметить, что численность группы шизотипического расстройства достаточно мала и это не дает возможности судить с достаточной уверенностью об отсутствии некоторых корреляционных

связей. Однако на основании выявленных в ходе анализа корреляций можно предположить, что у испытуемых с шизотипическим расстройством изменение активности норадренергических механизмов является одним из существенных факторов, определяющих показатели предстимульной модификации латентного периода АСР, т.е. временные параметры обработки сенсомоторной информации.

### **Сравнение показателей обработки сенсомоторной информации у пациентов с первым эпизодом и длительным течением шизофрении**

Как было сказано выше, процессуальность — усугубление личностной дефицитарности в процессе заболевания — является основным признаком, отличающим шизофрению от психопатологического диатеза, т.е. конституционально обусловленного состояния неустойчивости функциональных систем организма с готовностью к развитию различных психических заболеваний. В связи с этим является актуальным вопрос о валидности эндофенотипов как инструментов исследования и (потенциально) диагностики на разных стадиях эндогенного процесса.

Целью данного раздела работы было исследование особенностей параметров фильтрации сенсомоторной информации на модели АСР у лиц с первым психотическим эпизодом и у испытуемых с длительным (более 5 лет) течением шизофрении.

В исследовании принимали участие 19 пациентов с первым эпизодом и 24 больных шизофренией с длительным (более 5 лет) течением шизофрении.

Оценку показателей фильтрации сенсомоторной информации проводили с использованием методики, описанной выше.

Влияния фактора длительности заболевания на базовые значения и показатели предстимульной модификации амплитуды АСР выявлено не было (табл. 8). В то же время значимое возрастание базового уровня латентного периода с левого глаза относительно нормы наблюдалось только в группе с длительным течением заболевания. Однако значимых различий между группами пациентов по этому показателю обнаружено не было; кроме того, численность группы первого эпизода была несколько ниже численности группы с длительным течением. Таким образом, на основании полученных данных нельзя сделать однозначных выводов о динамике латентного периода в течение развития болезни. Более выраженные различия между экспериментальными

Таблица 8

## Показатели АСР и ее предстимульной модификации у больных шизофренией с различной длительностью заболевания

Показатель	Норма (n = 40)	Первый эпизод (n = 19)	Длительность более 5 лет (n = 24)
Амплитуда АСР, левый глаз, мкВ	51,2 ± 13,0	51,8 ± 20,0	27,9 ± 4,8
Амплитуда АСР, правый глаз, мкВ	49,3 ± 11,7	61,9 ± 24,0	43,8 ± 13,7
Латентный период, левый глаз, мс	60,6 ± 0,9	65,6 ± 3,7	66,7 ± 2,7*
Латентный период, правый глаз, мс	59,0 ± 1,3	70,4 ± 4,7**	70,3 ± 3,6**
Угашение АСР, левый глаз, %	48,8 ± 6,5	34,2 ± 8,4	24,4 ± 18,5
Угашение АСР, правый глаз, %	47,0 ± 7,1	38,8 ± 12,0	35,3 ± 10,8
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз, %	63,1 ± 2,1	49,9 ± 8,3*	44,7 ± 8,0*
ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз, %	59,2 ± 3,9	53,1 ± 8,5	48,2 ± 8,9
ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз, %	58,3 ± 5,4	44,8 ± 8,7*	34,6 ± 11,0*
ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз, %	52,2 ± 6,1	48,0 ± 9,7	47,2 ± 8,9
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, левый глаз, %	24,7 ± 6,13	0,96 ± 5,8**	2,4 ± 6,8**
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, правый глаз, %	14,7 ± 6,6	12,4 ± 9,3	5,1 ± 7,1
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, левый глаз, %	12,9 ± 6,3	6,94 ± 7,0	10,8 ± 11,1
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, правый глаз, %	24,0 ± 18,0	3,24 ± 6,5	2,5 ± 8,2
Модификация ЛП АСР при ИО = 60 мс, ле- вый глаз, %	-1,7 ± 2,43	-5,1 ± 7,7	-11,2 ± 7,18
Модификация ЛП АСР при ИО = 60 мс, пра- вый глаз, %	-1,6 ± 2,7	-2,5 ± 0,8	-15,7 ± 7,4 *
Модификация ЛП АСР при ИО = 120 мс, ле- вый глаз, %	2,2 ± 2,71	1,4 ± 4,8	-1,7 ± 12,0
Модификация ЛП АСР при ИО = 120 мс, правый глаз, %	4,14 ± 2,56	5,2 ± 4,0	-12,1 ± 8,2 **
Модификация ЛП АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, левый глаз, %	-1,3 ± 1,09	-1,8 ± 2,4	-2,9 ± 5,1
Модификация ЛП АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, правый глаз, %	-1,2 ± 2,10	-1,1 ± 3,3	-1,4 ± 4,0
Модификация ЛП АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, левый глаз, %	-2,4 ± 1,36	-4,7 ± 2,7	1,5 ± 5,2
Модификация ЛП АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, правый глаз, %	-4,0 ± 1,97	1,91 ± 3,62	2,15 ± 4,10

\* —  $p < 0,05$ ,\*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой нормы,\* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой первого эпизода

группами были обнаружены по показателю предстимульной модификации латентного периода АСР с правого глаза. В группе с длительным течением наблюдалась выраженная фасилитация, латентного периода при ИО предстимула, равном 60 мс и 120 мс, которой не обнаружено ни в группе нормы, ни в группе первого эпизода и которая не выявляется при анализе группы F20 без разделения по длительности течения (табл. 1). Следует отметить, что фасилитация латентного периода была свойственна группе шизотипического расстройства, однако она имела место при отсутствии изменений других показателей, в частности ПСТ (табл. 1).

Нами были исследованы профили корреляционных связей показателей АСР и ее предстимульной модификации со шкалами PANSS в подгруппах испытуемых с диагнозом F20 с различной длительностью заболевания (табл. 9).

Обнаружено, что уже на относительно ранних стадиях развития заболевания прослеживаются корреляционные связи, свидетельствующие об ассоциации между снижением ПСТ и нарушением

Таблица 9

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации со значениями шкал ПАНСС у больных шизофренией с различной длительностью заболевания**

Шкала PANSS	Показатели АСР	Коэффициент корреляции Спирмена	
		Первый эпизод (n = 19)	Длительность заболевания от 5 лет (n = 24)
П1, бред	Угашение АСР, левый глаз	–	0,49, p = 0,021
	ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз,	–	0,47, p = 0,024
П3, галлюцинации	ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз	–	–
	ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	–	0,42, p = 0,046
	ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	0,49, p = 0,047	–
П6, подозрительность	Угашение АСР, правый глаз	–	0,61, p = 0,003
Н3, некоммуникабельность	Угашение АСР, левый глаз.	0,66, p = 0,003	–
Н3, некоммуникабельность	Угашение АСР, правый глаз	0,58, p = 0,01	–
	ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз,	–	–0,51, p = 0,012
Н5, нарушения абстрактного мышления	ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз	–	–0,42, p = 0,043
	ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	–0,51, p = 0,035	–0,52, p = 0,0011
	ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	–0,59, p = 0,013	–

абстрактного мышления (шкала Н5). Кроме того, парадоксальная положительная корреляция ПСТ и галлюцинаций также начинает выявляться уже на ранних сроках заболевания. Вместе с тем у больных с первым эпизодом нарушения абстрактного мышления ассоциируются со снижением ПСТ при ИО = 120 мс, т.е. с нарушением фильтрации сенсомоторной информации на стадии раннего внимания. В то же время при длительности заболевания более 5 лет наблюдаются корреляции между шкалой Н5 и ПСТ при ИО = 60 мс, т.е. показателем фильтрации информации на более ранней стадии, определяемой как стадия предвнимания.

В группе первого эпизода быстрое угашение АСР ассоциируется с некоммуникабельностью, а при длительности заболевания более 5 лет — с подозрительностью.

Анализ профиля корреляционных связей параметров АСР и ее предстимульной модификации с показателями активности различных нейромедиаторных систем (табл. 10) показал, что в группе первого эпизода наблюдаются положительные корреляции между уровнем ПСТ и содержанием серотонина в плазме крови, а также между ПСТ и содержанием ДОФУК и отношением ДОФУК/дофамин. Таким образом, у пациентов с первым эпизодом заболевания профиль корреляций между ПСТ и показателями нейромедиаторной активности имеет черты сходства с таковым у здоровых испытуемых. В частности, в этой группе выявляется корреляция между ПСТ и активностью дофаминергической системы. Однако следует отметить, что в группе нормы наблюдается корреляция дофаминергической активности с уровнем ПСТ при ИО = 60 мс. В то же время в группе первого эпизода не наблюдаются корреляции показателей активности дофаминергической системы с ПСТ при ИО = 60 мс с левого глаза, т.е. именно с тем параметром фильтрации сенсомоторной информации, который нарушен у больных шизофренией в наибольшей степени. Следовательно, уже в период первого эпизода наблюдаются признаки нарушения зависимости показателей фильтрации сенсомоторной информации от дофаминергической активности.

В группе с длительностью заболевания более 5 лет корреляций между ПСТ и показателями дофаминергической активности не выявлено. Таким образом, по мере развития болезни происходит углубление диссоциации активности дофаминергической системы и механизмов, регулирующих фильтрацию сенсомоторной информации.

Корреляции показателей ПСТ с уровнем периферического адреналина наблюдаются только в группе с длительностью заболевания более 5 лет.

Таким образом, можно предположить, что на фоне течения шизофренического процесса происходят системные изменения нейромедиаторных механизмов обработки сенсомоторной информации. Однако следует учитывать, что группа первого эпизода неоднородна в отношении дальнейшего прогноза и более адекватным подходом могло бы стать пролонгированное исследование на одной и той же выборке.

В целом, полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что основные нейрофизиологические кандидаты в эндофенотипы шизофрении, отражающие особенности переработки сенсомоторной информации — повышенный базовый латентный период АСР, ПСТ при 60 мс и, возможно, предстимульная фасилитация длиннолатентным дискретным предстимулом, — выявляются уже в первом эпизоде. Специфичный профиль корреляционных связей между этими кандидатами в эндофенотипы и клиническими показателями (PANSS) также формируется уже к моменту первого эпизода и очень незначительно изменяется с дальнейшим течением болезни.

Таблица 10

**Корреляции показателей АСР и ее предстимульной модификации с параметрами активности нейромедиаторных систем у больных шизофренией с разной длительностью заболевания**

Показатели АСР	Показатели активности нейромедиаторных систем	Коэффициент корреляции Спирмена	
		Первый эпизод	Длительность заболевания от 5 лет
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз	Уровень адреналина	—	R = 0,66, p = 0,025
	Уровень адреналина	—	R = 0,70, p = 0,016
ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз	Уровень серотонина	R = 0,68, p = 0,042	—
	Отношение ДОФУК/дофамин	R = 0,68, p = 0,042	—
ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз	Уровень серотонина	R = 0,77, p = 0,016	—
	Уровень ДОФУК	R = 0,68, p = 0,042	—
ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз	Уровень серотонина	R = 0,77, p = 0,016	R = 0,66, p = 0,029
	Уровень ДОФУК	R = 0,76, p = 0,015	—



### **Особенности фильтрации сенсомоторной информации у больных шизофренией, коморбидной с аномальным сексуальным поведением**

Аномальное сексуальное поведение (АСП) часто встречается у больных шизофренией и осложняет раннюю диагностику заболевания. Применение эндофенотипов в качестве инструмента исследования может быть плодотворным для решения данной проблемы. Однако особенности обработки сенсорной и сенсомоторной информации у лиц с АСП изучены недостаточно.

Целью данного раздела исследования являлось изучение особенностей предстимульной модификации АСР у больных шизофренией коморбидной с АСП. В исследовании принимали участие 51 испытуемый группы нормы, 17 больных шизофренией коморбидной с аномальным сексуальным поведением (АСП) и 23 больных шизофренией без признаков АСП.

Обнаружено, что возрастание латентного периода АСР, которое было выявлено при анализе выборки больных шизофренией в целом, характерно только для пациентов без АСП (табл. 11).

У больных без АСП нарушение ПСТ при ИО = 60 мс наблюдалось билатерально, в то время как в группе с АСП — только с левого глаза. Нарушение ПСТ при ИО = 120 мс выявлено только в группе без АСП при регистрации с правого глаза. Таким образом, базовые показатели и параметры предстимульной модификации АСР оказываются более сохранными у пациентов с АСП, а наблюдаемые в этой группе нарушения проявляются при регистрации с левого глаза. При раздельном анализе подгрупп было выявлено также отличие группы с АСП от здоровых испытуемых по показателю предстимульной модификации латентного периода АСР. Обнаружено, что в группе с АСП латентный период регистрируемого с левого глаза ответа на основной стимул снижается при предъявлении предстимула с ИО = 60 мс. Это снижение (предстимульная фасилитация латентного периода) не наблюдалось у здоровых испытуемых и у пациентов без АСП. Различий между здоровыми и больными шизофренией испытуемыми по этому показателю также не было обнаружено ранее при анализе группы больных шизофренией в целом. В то же время фасилитация латентного периода предстимулом при ИО = 60 мс была характерна для испытуемых с шизотипическим расстройством, однако следует отметить, что в этой группе не был пока исследован эффект АСП.

Таблица 11

**Параметры АСР и ее предстимульной модификации у больных  
шизофренией коморбидной с АСП**

Показатель	Норма (n = 51)	Шизофрения без АСП (n = 23)	Шизофрения коморбидная с АСП (n = 17)
Амплитуда АСР, левый глаз, мкВ	51,2 ± 13,0	46,61 ± 1,69	37,5 ± 11,97
Амплитуда АСР, правый глаз, мкВ	49,3 ± 11,7	50,7 ± 12,21	28,9 ± 8,15
Латентный период, левый глаз, мс	60,6 ± 0,9	66,5 ± 2,02*	61,3 ± 2,71
Латентный период, правый глаз, мс	59,0 ± 1,3	70,0 ± 2,51*	61,6 ± 3,51
Угашение АСР, левый глаз, %	48,8 ± 6,5	35,6 ± 9,32	37,8 ± 6,92
Угашение АСР, правый глаз, %	47,0 ± 7,1	39,6 ± 4,23*	41,7 ± 11,88
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз, %	63,1 ± 2,1	47,4 ± 5,21*	40,9 ± 9,75*
ПСТ, ИО = 60 мс, правый глаз, %	59,2 ± 3,9	50,8 ± 2,24*	53,9 ± 7,81
ПСТ, ИО = 120 мс, левый глаз, %	58,3 ± 5,4	47,0 ± 5,37*	36,0 ± 7,48*
ПСТ, ИО = 120 мс, правый глаз, %	52,2 ± 6,1	48,2 ± 5,87	54,5 ± 7,71
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, левый глаз, %	24,7 ± 6,13	9,6 ± 5,80	9,6 ± 10,55
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 2 серия, правый глаз, %	14,7 ± 6,6	5,14 ± 4,6	7,4 ± 11,75
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, левый глаз, %	12,9 ± 6,3	3,86 ± 5,8	-0,9 ± 12,83
Фасилитация амплитуды АСР при ИО = 2500 мс, 3 серия, правый глаз, %	24,0 ± 18,0	1,68 ± 0,3	-10,5 ± 11,05
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс, левый глаз, %	-1,7 ± 2,43	-8,1 ± 4,8	-15,7 ± 3,9*
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 60 мс правый глаз, %	-0,1 ± 2,70	-11,3 ± 4,0	-13,5 ± 5,7
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 120 мс, левый глаз, %	2,2 ± 2,71	-4,8 ± 4,6	-0,05 ± 10,4
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 120 мс, правый глаз, %	4,14 ± 2,56	-4,5 ± 4,3	3,4 ± 9,6
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 2 серия левый глаз, %	-1,3 ± 1,09	-0,93 ± 2,9	-4,8 ± 2,6
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 2 серия, правый глаз, %	-1,2 ± 2,10	-2,5 ± 2,0	2,4 ± 3,3
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 3 серия, левый глаз, %	-2,4 ± 1,36	-2,6 ± 2,6	-7,9 ± 3,4
Модификация ЛП АСР предстимулом при ИО = 2500 мс, 3 серия, правый глаз, %	-4,0 ± 1,97	-0,34 ± 2,8	-3,8 ± 4,2

Обнаруженное унилатеральное левостороннее нарушение предстимульной модификации АСР у пациентов с АСП может свидетельствовать об изменении активности правого полушария, характерном для лиц с нарушениями сексуального поведения.

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования модели предстимульной модификации АСР в качестве нейрофизиологического теста при диагностике шизофрении у лиц с АСП. Следует, однако, учитывать то обстоятельство, что при наличии АСП показатель базового латентного периода не является потенциальным диагностическим критерием.

### **Заключение**

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что увеличение базового латентного периода АСР с правого глаза, величина предстимульного торможения амплитуды при интервале опережения 60 мс и предстимульная фасилитация амплитуды при интервале опережения 2500 мс являются валидными показателями, характеризующими системные изменения обработки сенсомоторной информации у больных шизофренией.

Полученные данные также позволяют сделать вывод, что эти нарушения характерны, прежде всего, для манифестных форм, в то время как при шизотипическом расстройстве наблюдается другой профиль изменений обработки сенсомоторной информации. Несмотря на то, что выявление нарушений обработки сенсомоторной информации, специфичных для шизотипического расстройства, требует дополнительных исследований, на основании полученных результатов можно сделать вывод, что у пациентов этой группы в первую очередь изменяется характер модификации латентного периода реакции, а не ее амплитуда, как это наблюдается при шизофрении.

Были также выявлены специфичные для каждой из нозологий профили корреляции между нейрофизиологическими параметрами и шкалами ПАНСС, а также между нейрофизиологическими параметрами и показателями активности нейромедиаторных систем. В частности, если у здоровых испытуемых один из наиболее валидных кандидатов в эндофенотипы — ПСТ — демонстрирует корреляцию с активностью дофаминергической системы, то у больных шизофренией — с уровнем адреналина, а при шизотипическом расстройстве — с уровнем норadreналина в периферической крови. Обнаружено также, что нарушения

ПСТ при ИО = 60 мс ассоциируются у больных шизофренией с нарушениями абстрактного мышления (шкала Н5 PANSS), в то время как при шизотипическом расстройстве таких корреляций выявлено не было. В то же время уровень ПСТ демонстрирует парадоксальные позитивные корреляции с такими показателями дезорганизации восприятия и мышления, как галлюцинации (шкала П3) у больных шизофренией и необычное содержание мыслей (шкала О9) при шизотипическом расстройстве. Эти данные указывают на существование множественных систем регуляции фильтрации сенсомоторной информации в ЦНС, избирательности профиля их нарушений при шизофрении, а также о том, что в определенных условиях изменения уровня ПСТ могут быть вовлечены в компенсаторные процессы при расстройствах шизофренического спектра.

Сравнение испытуемых с первым эпизодом и больных с длительно-стью заболевания более 5 лет показало, что уже на ранней стадии проявляются основные нарушения обработки сенсомоторной информации, свойственные шизофрении, и начинаются процессы, приводящие к изменению роли отдельных нейромедиаторных систем в их регуляции. В частности, у пациентов с первым эпизодом наблюдается ослабление связи ПСТ и активности дофаминергической системы. Кроме того, корреляционные связи между ПСТ и шкалами PANSS также выявляются уже у пациентов с первым эпизодом. Эти данные подтверждают значение ПСТ как потенциального валидного биомаркера риска развития шизофрении.

В исследованиях с участием больных с АСП показано, что модель АСП и ее предстимульная модификация могут быть эффективно использованы для диагностики коморбидной шизофрении с другими психопатологиями, однако эти последние могут вносить определенный вклад в особенности нарушений фильтрации сенсомоторной информации.

### Литература

1. Abel K.M., Allin M.P., Hemsley D.R., Geyer M.A. Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology*. 2003. 44: 729–737.
2. Cadenhead K.S. Startle reactivity and prepulse inhibition in prodromal and early psychosis: effects of age, antipsychotics, tobacco and cannabis in a vulnerable population. *Psychiatry Res*. 2011. 188(2): 208–216.

3. Cadenhead K.S., Geyer M.A., Braff D.L. Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1993, Dec. 150(12): 1862–1867.
4. Cadenhead K.S., Light G.A., Geyer M.A., McDowell J.E., Braff D.L. Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype? *Am. J. Psychiatry*. 2002, May. 159(5): 869–871.
5. Duncan E.J., Madonick S.H., Parwani A., Angrist B., Rajan R., Chakravorty S., Efferen T.R., Szilagyi S., Stephanides M., Chappell P.B., Gonzenbach S., Ko G.N., Rotrosen J.P. Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacology*. 2001, Jul. 25(1): 72–83.
6. Filion D.L., Dawson M.E., Schell A.M. Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol. Psychol.* 1993. 35(3): 185–200.
7. Hasenkamp W., Epstein M.P., Green A., Wilcox L., Boshoven W., Lewison B., Duncan E. Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Research*. 2010. 178(2), 236–243.
8. Hazlett E.A., Buchsbaum M.S., Zhang J., Newmark R.E., Glanton C.F., Zelmanova Y., Haznedar M.M., Chu K.W., Nenadic I., Kemether E.M., Tang C.Y., New A.S., Siever L.J. Frontal-striatal-thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *Neuroimage*. 2008, Sep. 1. 42(3): 1164–1177.
9. Putnam L.E., Vanman L.E. Long Lead Interval Startle Modification. In: *Startle Modification. Implication for Neuroscience, Cognitive Science and Clinical Science* Eds. Dawson M.E., Schell A.M., Bohmelt A.H. Cambridge: University Press. 1999. 72–92 pp.
10. Swerdlow N.R., Geyer M.A. Neurophysiology and Neuropharmacology of Short Lead Interval Startle Modification. In: *Startle Modification*. Eds. Dawson M.E., Schell A.M., Bohmelt A.H. Cambridge: University Press. 1999. 35–71.
11. Swerdlow N.R., Lelham S.A., Sutherland Owens A.N., Chang W.L., Sassen S.D., Talledo J.A. Pramipexole effects on startle gating in rats and normal men. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009, Sep. 205(4): 689–698.
12. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. 199(3): 331–388.
13. Wynn J.K., Dawson M.E., Schell A.M., McGee M., Salveson D., Green M.F. Prepulse facilitation and prepulse inhibition in schizophrenia patients and their unaffected siblings. 2004. *Biological Psychiatry*. 55. 518–523.

# **ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕНСОРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ ТОРМОЖЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛА P50**

## **Введение**

Сенсорная система нуждается в подавлении избыточной информации и усилении релевантных стимулов невысокой интенсивности. Нарушение фильтрации сенсорной информации (sensory-gating) может считаться одним из ранних и наиболее устойчивых симптомов шизофрении (Adler et al., 1998; Bramon et al., 2004). Адекватным способом измерения степени нарушения сенсорной фильтрации является методика оценки торможения позитивного компонента вызванного потенциала с латентностью 50 мс (P50) (Adler et al., 1998). P50 входит в список наиболее валидных кандидатов в эндофенотипы шизофрении (Braff, Freedman, 2002; Turetsky et al., 2007).

Компонент P50 относится к категории среднелатентных слуховых вызванных потенциалов. При предъявлении сдвоенных звуковых стимулов с интервалом между ними 500 мс в ответ на 2-й стимул в паре наблюдается торможение компонента P50, которое проявляется в редукции его амплитуды по сравнению с ответом на 1-й стимул (Adler et al., 1982). Этот феномен рассматривают как отражение работы механизмов фильтрации сенсорной информации на стадии предвнимания. При этом значительное снижение амплитуды ответа на 2-ой стимул объясняется как следствие активации механизма фильтрации первым стимулом (Adler et al., 1998).

В данном разделе приведены результаты проведенного впервые в России исследования торможения компонента P50 у психически здоровых лиц и у больных шизофренией и шизотипическим расстройством (Киренская и др., 2011, 2012). Согласно принятым международным стандартам, потенциал P50 оценивался в отведении Cz (зона вертекса), в котором компонент P50 регистрируется наиболее стабильно (Nagamoto et al., 1991).

### **Характеристика групп**

В анализ вошли данные 64 человек, из которых 31 психически здоровых добровольца составили группу нормы, в группу больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10) вошли 25 человек, в группу больных шизотипическим расстройством (F21 по МКБ-10) — 9 человек. Длительность заболевания у больных составляла от года до 20 лет.

Как здоровые исследуемые, так и больные были праворукими мужчинами в возрасте от 21 до 49 лет.

В связи с ролью никотиновых рецепторов в обеспечении процессов сенсорной фильтрации (Adler et al., 1992; Freedman et al., 1997), всех испытуемых просили воздержаться от курения за 1–2 часа до начала исследования.

### **Показатель торможения вызванной волны P50 как метод инструментальной диагностики шизофрении**

#### ***Характеристики P50 в группе нормы***

Средние значения и ошибки средних всех показателей волны P50 приведены в табл. 1.

В группе здоровых испытуемых средние значения показателя торможения P50 составили 59,5% и изменялись по группе от 20,5 до 100% (см. табл. 1, рис. 2).

Анализ индивидуальных данных в группе нормы (гистограмма на рис. 2) показывает, что у 65% испытуемых (21 человек) показатель торможения превысил 50%, у 13% (4 человека) составлял от 20 до 30% и еще у 13% (4 человека) — от 30 до 40%.

#### ***Характеристики P50 в группе больных шизофренией***

В группе больных шизофренией (F20) наблюдались выраженные отличия от нормы. В среднем по группе показатель торможения P50 составил 17,8% ( $p < 0,0001$  по сравнению с нормой) (табл. 12). Как видно из гистограммы на рис. 2, у 42% (10 человек) показатель торможения P50 был менее 20%, из которых у 6 пациентов, наблюдалась фасилитация, т. е. увеличение амплитуды компонента P50 в ответ на 2-й стимул. Минимальное значение торможения P50 в этой группе составило –48%, а максимальное — +52,5%. Значения показателя торможения P50 выше 50% наблюдались лишь у 3 пациентов (12,5%).

Таблица 12

**Характеристики амплитуды (А), латентного периода (Л) и торможения Р50 в отведении Cz**

	Средние значения			Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни		
	Норма n = 31	F20 n = 24	F21 n = 9	Норма / F20	Норма / F21	F20 / F21
A1, мкВ	1,92 ± 0,17	1,66 ± 0,14	2,08 ± 0,30	—	—	—
A2, мкВ	0,76 ± 0,09	1,37 ± 0,19	1,40 ± 0,28	p < 0,01	p < 0,05	—
Торм. Р50, %	59,5 ± 4,1	17,8 ± 7,3	36,5 ± 4,8	p < 0,0001	p < 0,01	—
Л1, мс	65,8 ± 1,2	61,9 ± 2,4	53,9 ± 4,1	—	p < 0,01	p < 0,05
Л2, мс	65,8 ± 1,4	60,4 ± 2,2	56,1 ± 4,2	—	p < 0,05	—
Л2 — Л1, мс	0,0 ± 1,0	-1,5 ± 1,3	+2,2 ± 1,2	—	—	p = 0,086

Сравнение с нормой амплитуды и латентности позитивной волны Р50 обнаружило у больных шизофренией достоверно повышенную амплитуду на второй стимул в паре (А2, p < 0,01) (табл. 12). Этот феномен наглядно представлен на рис. 17 (кривые Б и В).

**Характеристики р50 в группе больных шизотипическим расстройством**

Выраженность нарушений в группе больных шизотипическим расстройством (F21) была не столь значительной. Показатель торможения Р50 в этой группе больных колебался от 14 до 58% при

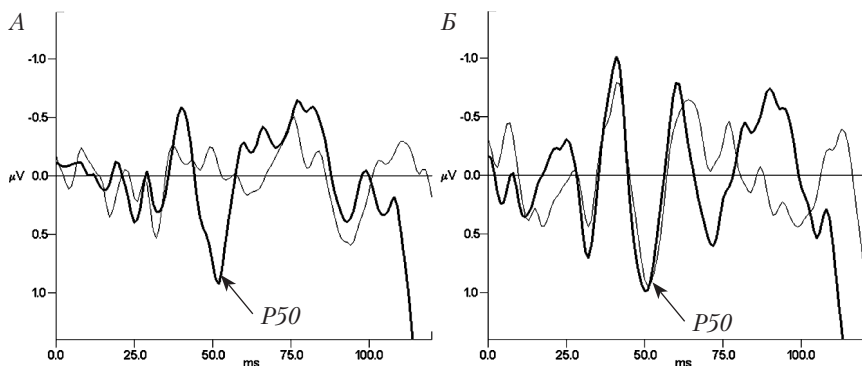


Рис. 17. Примеры компонента Р50 в отведении Cz у здорового испытуемого (А) и у больного шизофренией (Б)

По оси абсцисс — временная шкала от момента предъявления стимула; толстая линия — вызванный потенциал в ответ на 1-й стимул, тонкая линия — вызванный потенциал в ответ на 2-й стимул в паре



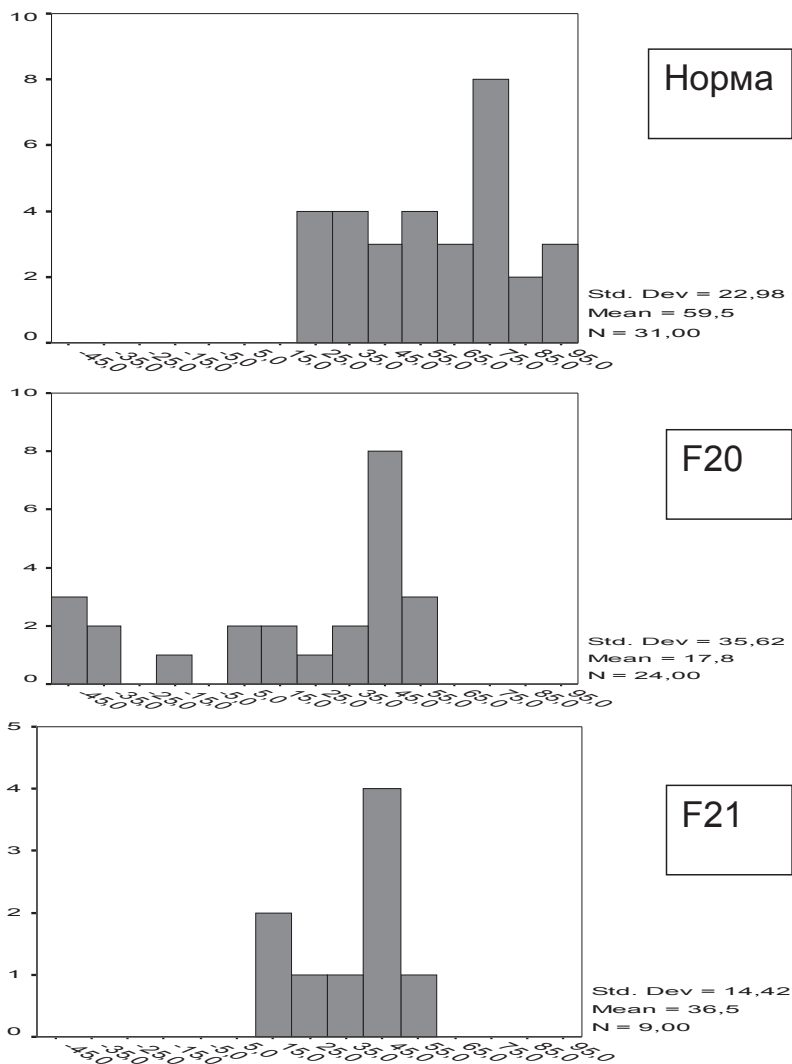


Рис. 18. Гистограммы распределения показателя торможения P50 в группе нормы (вверху), контрольной группе больных шизофренией (F20) и в группе больных шизотипическим расстройством (F21)

По оси абсцисс — значения показателя торможения P50 в %, шкала от -50 % до 100 %.

По оси ординат — количество испытуемых.

среднем значении 36,5% (табл. 12). Однако, как видно из гистограммы на рис. 18, величина торможения P50 превысила уровень в 50% только у 1 пациента из 9 (11%).

Соответственно, среднее групповое значение показателя торможения P50 было достоверно снижено по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ ). Несмотря на то, что среднее значение торможения P50 в группе F21 было вдвое выше, чем в группе F20, различия между двумя группами больных не достигли уровня значимости.

Так же, как и в группе F20, в группе F21 обнаружена достоверно повышенная амплитуда волны P50 на второй стимул в паре (A2,  $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой (табл. 12).

Отличительной особенностью группы F21 была укороченная латентность компонента P50 — значения латентности на 1-й стимул в паре (Л1) в этой группе были достоверно меньше по сравнению как с группой нормы ( $p < 0,01$ ), так и с группой шизофрении ( $p < 0,05$ ) (табл. 12). Среднегрупповое значение латентности на 2-й стимул в паре (Л2) также было самым низким, достоверно отличаясь только от группы нормы ( $p < 0,05$ ) (табл. 12).

Также представляет интерес выявленное на уровне тенденции ( $p = 0,086$ ) отличие между двумя группами больных по изменению латентности компонента P50 на 2-й стимул в паре (Л2 — Л1). Если в группе F20 латентность на 2-й стимул была короче, т. е. наблюдалась фасилитация ответа по латентности, то в группе F21 направленность изменений была обратной, указывая на торможение ответа P50 по латентности.

Однако для установления специфичности характеристик латентности ответов в парадигме P50 для пациентов с шизотипическим расстройством необходимы дальнейшие исследования.

### ***Шкалы PANSS и их корреляции с характеристиками компонента P50***

Количественное сравнение выраженности психопатологической симптоматики в двух группах больных, как и ожидалось, выявило более высокие значения большинства шкал для больных шизофренией по сравнению с больными шизотипическим расстройством. Достоверно повышенные значения найдены прежде всего для шкал позитивной симптоматики — П1 (бред,  $p < 0,05$ ), П2 (концентуальная дезорганизация,  $p < 0,05$ ) и для суммарной шкалы позитивных симптомов ( $p < 0,01$ ). Помимо этого значимо выше были значения по шкале О12

(снижение критики,  $p < 0,05$ ) и по суммарной шкале общей симптоматики ( $p < 0,05$ ).

Для выяснения клинических коррелятов дефицита торможения P50 у больных шизофренией использовано два методических подхода: (1) проведен корреляционный анализ (с помощью непараметрического метода Спирмена) шкал PANSS и характеристик P50; (2) в группе шизофрении проведено сравнение шкал PANSS у больных с разным уровнем торможения P50.

### *(1) Корреляционный анализ*

В группе больных шизофренией (F20) выявлены положительные корреляции между выраженностью позитивной симптоматики и характеристиками вызванного компонента P50, отражающими нарушения торможения. Снижение показателя торможения P50 значимо коррелировало со шкалами П2 (концептуальная дезорганизация:  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ) и О10 (дезориентация:  $r = 0,61$ ,  $p < 0,01$ ), а увеличение амплитуды волны P50 на 2-й стимул — со шкалой О10 ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ). Результаты корреляционного анализа хорошо согласуются с результатами анализа средних значений вызванного компонента P50, согласно которым низкие показатели торможения в группе больных обусловлены, главным образом, высокой амплитудой ответа на 2-й стимул.

Наряду с этим анализ корреляций обнаружил связь амплитуды волны P50 на 1-й стимул с нарушениями внимания: снижение амплитуды волны P50 на 1-й стимул коррелировало со шкалами О11 (нарушения внимания:  $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ) и О15 (загруженность психическими переживаниями:  $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ). В связи с этим можно отметить, что средняя амплитуда волны P50 на 1-й стимул у больных шизофренией была ниже значений группы нормы, но эти различия не достигали уровня значимости (табл. 12).

Для группы больных шизотипическим расстройством значимых корреляций характеристик P50 и шкал PANSS не обнаружено.

### *(2) Анализ клинических шкал у больных с низкими показателями торможения P50*

Из гистограммы распределения больных по показателю торможения P50 в группе F20, представленной на рис. 2, хорошо видно, что форма распределения носит бимодальный характер, при этом у 6 пациентов наблюдалась фасилитация компонента P50 по амплитуде, и еще

у 2 больных торможение P50 составило около 3%. Эти больные были объединены в группу с выраженным дефицитом торможения P50 (подгруппа А), а их клиническую симптоматику (по шкалам PANSS) сравнили с данными остальных больных группы F20, у которых торможение P50 превышало 10% (подгруппа Б) (рис. 19).

Как видно из рис. 3, в подгруппе А значения по 5 шкалам позитивной симптоматики (за исключением шкал П6 — подозрительность, и П7 — враждебность) были выше, чем в подгруппе Б при значимых различиях по шкале П3 (галлюцинации). Кроме того, в подгруппе А были выше (на уровне тенденции —  $p < 0,1$ ) значения шкал О5 (манерность и поза), О9 (необычное содержание мыслей) и О15 (загруженность психическими переживаниями).

Негативная симптоматика (рис. 3), напротив, была выше в подгруппе Б при значимых различиях по шкале Н3 (некоммуникабельность) и по суммарной шкале негативных симптомов ( $p = 0,07$ ).

На рис. 20 представлены индивидуальные данные больных шизофренией, входящих в подгруппы А и Б, по показателю торможения P50 и шкалам П1 (бред), П3, О9 и суммарной шкале негативных симптомов.

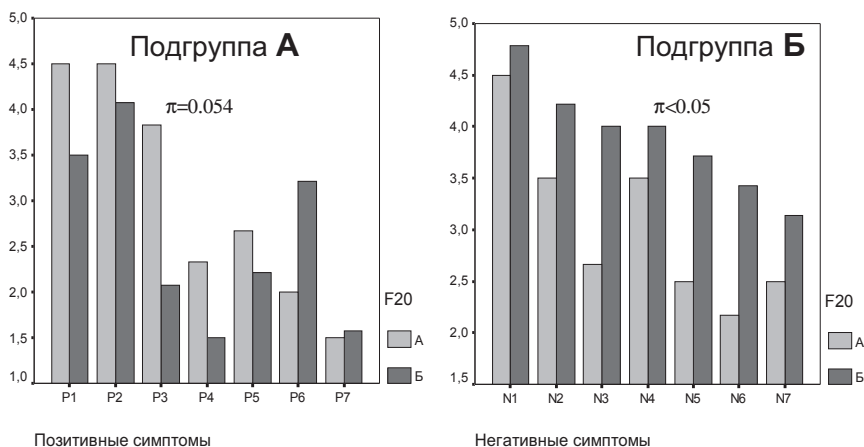


Рис. 19. Позитивная и негативная симптоматика (в баллах) у больных шизофренией с выраженным (подгруппа А) и умеренным (подгруппа Б) дефицитом торможения P50

По оси абсцисс — шкалы PANSS, по оси ординат — среднегрупповые значения шкал в баллах.

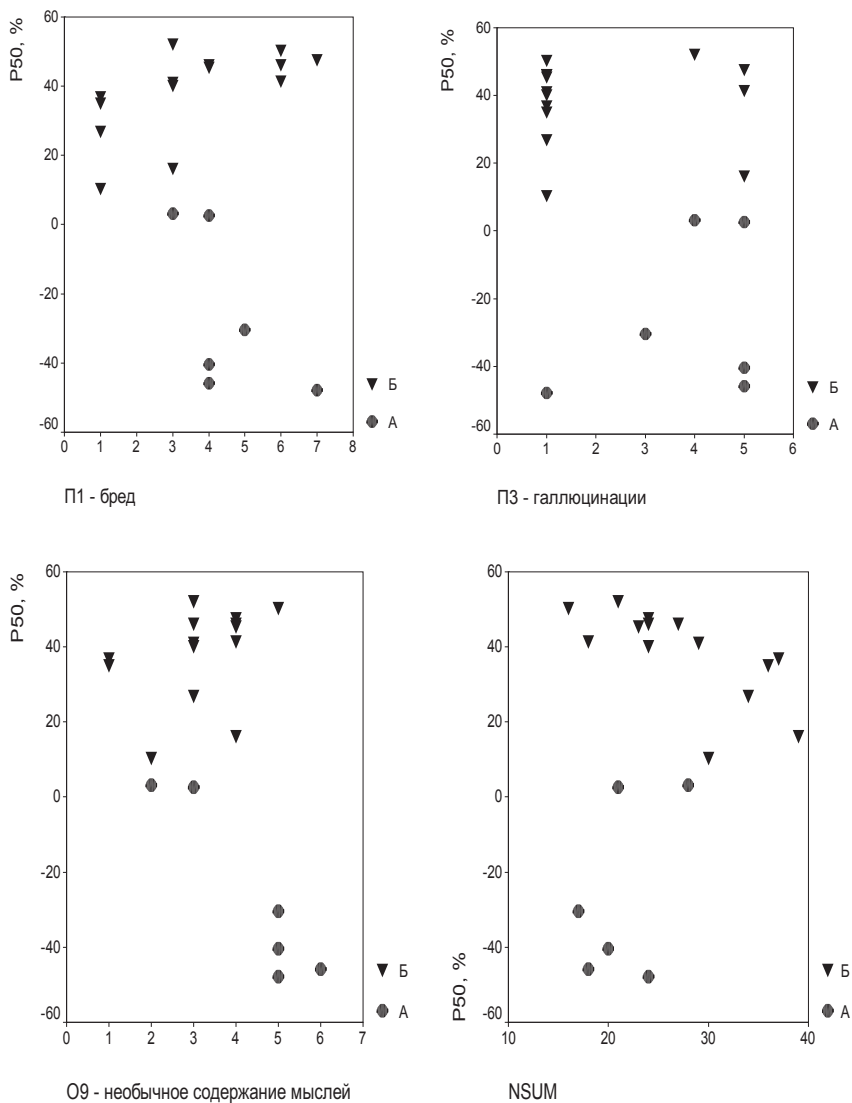


Рис. 20. Диаграммы распределения больных шизофренией подгрупп А и Б по показателю торможения P50 (ось ординат) и шкалам PANSS (по оси абсцисс, в баллах). Nsum — суммарная шкала негативной симптоматики

Таким образом, проведенный анализ взаимосвязи клинической симптоматики и показателя P50 свидетельствует о преимущественной взаимосвязи дефицита торможения P50 с продуктивной психотической симптоматикой.

### Влияние длительности заболевания на характеристики P50

Отдельное исследование было посвящено анализу характеристик P50 в зависимости от длительности заболевания шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10).

Больные шизофренией были разделены на 2 группы в зависимости от длительности заболевания: в группу 1 вошли 14 больных с первым психотическим эпизодом (длительность заболевания менее 1 года), а в группу 2 — 12 больных с давностью заболевания более 5 лет. Данные сопоставляли с контрольной группой, в которую вошел 21 психически здоровый доброволец.

Средние значения и ошибки средних всех показателей волны P50 в исследуемых группах приведены в таблице 13.

Как видно из таблицы, данные группы нормы близки к представленным в предыдущем разделе, поэтому далее подробно рассматриваться не будут.

Проведенный анализ показал, что выраженные отличия от нормы наблюдались в обеих группах больных шизофренией (табл. 13).

Таблица 13

### Характеристики амплитуды (А), латентного периода (Л) и торможения P50 в отведении Cz

	Средние значения			Уровень значимости различий по критерию Манна-Уитни		
	Норма n = 21	1 эпизод n = 14	Более 5 лет n = 12	Н/ 1 эп.	Н/ 5 л.	1 эп./5 л.
A1, мкВ	1,90 ± 0,23	1,36 ± 0,15	1,33 ± 0,12	—	—	—
A2, мкВ	0,70 ± 0,13	0,97 ± 0,15	1,04 ± 0,20	p = 0,052	p < 0,05	—
Торм. P50, %	62,9 ± 5,3	13,3 ± 19,8	1,4 ± 30,6	p < 0,01	p < 0,01	—
Л1, мс	63,9 ± 2,0	65,4 ± 2,0	56,8 ± 3,6	—	p < 0,1	p = 0,053
Л2, мс	65,0 ± 2,8	63,5 ± 2,4	56,9 ± 2,7	—	p < 0,1	p = 0,053
Л2 — Л1, мс	0,1 ± 1,3	–1,9 ± 1,53	0,1 ± 2,0	—	—	—

Гистограммы распределения индивидуальных значений торможения P50 у больных представлены на рис. 21.

В группе больных с первым эпизодом заболевания показатель торможения P50 был выше 50% лишь в 14% случаев (2 чел.), а среднее значение составило  $13,3 \pm 19,8\%$ . Значительная внутригрупповая вариабельность показателя связана тем, что у 3 пациентов (21%), наблюдалась фасилитация ответа, т.е. увеличение амплитуды компонента P50 на 2-й стимул.

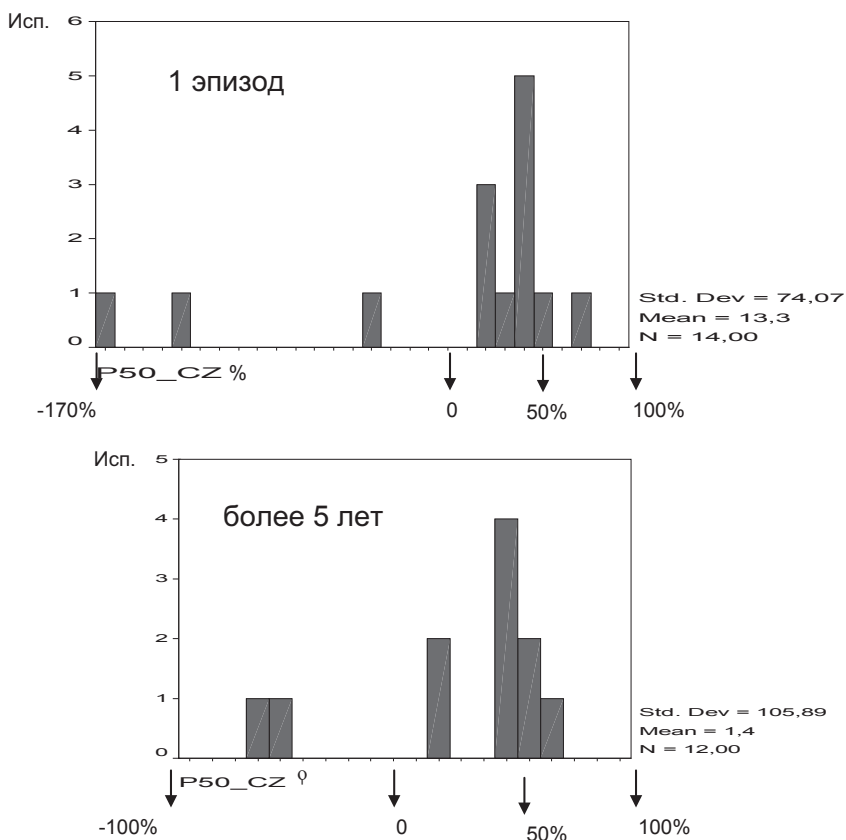


Рис. 21. Гистограммы распределения показателя торможения P50 в двух группах больных шизофренией

По оси абсцисс — значения показателя торможения P50 в %, по оси ординат — количество испытуемых

Сходная картина была и во второй группе больных с длительностью заболевания более 5 лет (рис. 22). В этой группе показатель торможения P50 был выше 50 % в 24 % случаев (3 чел. из 13 чел.). Также как и в группе 1, у 3-х человек торможение P50 отсутствовало, и наблюдалась фасилитация (один из них со значением показателя торможения  $P50 = -370\%$ , т.е. с фасилитацией, в гистограмму не включен). В связи с этим среднее значение торможения P50 составило  $1,4 \pm 30,6\%$

Амплитуда позитивной волны P50 на второй стимул (A2) в обеих группах больных шизофренией была достоверно повышена по сравнению с нормой (табл. 12).

Особенностью группы хронических больных с длительностью заболевания более 5 лет (так же, как и группы F21) была укороченная латентность компонента P50 — значения латентности как на 1-й (Л1), так и на 2-й стимул в паре (Л2) в этой группе были достоверно меньше по сравнению с группой больных с первым эпизодом, и на уровне тенденции — по сравнению с группой нормы (табл. 13). В этой связи интересно отметить, что в группе F21 у всех пациентов, кроме одного, длительность болезни была более 5 лет. По показателю изменения латентности компонента P50 на 2-й стимул в паре (Л2 — Л1) межгрупповых различий не выявлено.

Таким образом, существенных различий между хроническими больными шизофренией и больными, перенесшими первый психотический эпизод, не обнаружено как по амплитуде потенциала P50, так и по показателю торможения P50.

### Обсуждение результатов

Полученные результаты показали, что нарушения сенсорной фильтрации у больных шизофренией, которые оцениваются по показателю торможения P50, наблюдались как на начальных этапах заболевания шизофренией, так и при длительности болезни более 5 лет. Сравнение больных шизофренией и шизотипическим расстройством свидетельствует о статистически значимом дефиците торможения P50 в обеих группах по сравнению с нормой. Хотя выраженность нарушений у больных шизотипическим расстройством в среднем была почти вдвое меньше, чем у больных шизофренией, различия между группами больных не достигали уровня достоверности.

Представленные в разделе данные свидетельствуют, что уровень торможения P50 выше 50 % наблюдается у большинства здоровых ис-



пытуемых и лишь в единичных случаях у больных с расстройствами шизофренического спектра, а значения торможения P50 выше 60 % обнаружены только у здоровых испытуемых.

В целом, полученные данные полностью согласуются с результатами зарубежных исследований дефицита торможения P50 у больных с расстройствами шизофренического спектра (Braff, Freedman, 2002; Turetsky et al., 2007).

При рассмотрении механизмов нарушений торможения P50 у больных шизофренией отдельное внимание уделяется изменениям амплитуды P50 в ответ на стимулы S1 и S2 (Chang et al., 2011). Снижение торможения P50 может быть следствием как низкой амплитуды ответа на стимул S1, так и значительно увеличенной по сравнению с нормой амплитудой P50 на стимул S2. Физиологическая интерпретация этих двух сценариев предполагает различные центральные механизмы наблюдающегося у больных дефицита.

Традиционно дефицит торможения P50 также объясняется как нарушение способности мозга к привыканию к повторяющимся стимулам, или к вытормаживанию избыточной незначимой информации (Freedman et al., 1987). Кроме того, есть мнение, что величина торможения P50 не зависит от амплитуды ответа на 1-ый стимул в паре, а отражает некие фундаментальные процессы (Boutros et al., 2009).

Некоторые авторы, однако, сообщают, что сниженная амплитуда ответа на стимул S1 является главной детерминантой сниженного торможения P50 у больных (Blumenfeld, Clementz, 2001; Johannesen et al., 2005; Brenner et al., 2009), тогда как другие отрицают ее ключевое значение (Clementz et al., 1997; Jin et al., 1997; Boutros et al., 2009). Недавно проведенный мета-анализ данных, полученных в 52 исследованиях, показал, что наиболее устойчивые и статистически достоверные результаты получены для дефицита торможения P50 (96,55 % исследований) и увеличения амплитуды P50 на 2-й стимул (89,66 %); снижение амплитуды P50 на 1-й стимул было показано в 65,52 % работ и было менее валидным вследствие небольшого размера эффекта (Chang et al., 2011).

Полученные нами данные полностью соотносятся с результатами мета-анализа. Как видно из таблиц 1 и 2, для всех исследованных групп найдено высоко достоверное снижение величины торможения P50 и увеличение амплитуды P50 на 2-й стимул. Межгрупповые различия по амплитуде P50 на 1-й стимул не достигали уровня достоверности, однако среднее значение амплитуды A1 было заметно ниже нормы

у больных с диагнозом шизофрении (F20), а у больных с шизотипическим расстройством (F21), напротив, превышало значения нормы.

Результаты изучения клинических коррелятов нарушений компонента P50 в исследуемых группах больных показали важную роль дефицита торможения P50 в генезе продуктивной симптоматики, что согласуется с предположением, что дефицит сенсорной фильтрации сопровождается сенсорной перегруженностью и развитием психотической симптоматики (Freedman et al., 1987).

Таким образом, высокая значимость выявленных изменений свидетельствует о том, что данный показатель может быть полезным в качестве инструментального диагностического критерия для оценки вероятности эндогенных психозов, в том числе на ранних этапах заболевания. Применение данного теста может быть эффективным при оценке клинического состояния больных, выборе терапии, выявлении потенциальных носителей генотипа шизофрении.

### Литература

1. Киренская А.В., Сторожева З.И., Большакова Н.Б., Богданов К.А., Новотоцкий-Власов В.Ю., Самылкин Д.В., Телешева К.Ю., Ткаченко А.А. Особенности тормозных процессов, связанных с фильтрацией сенсорной информации у больных шизофренией с аномальным сексуальным поведением. Российский психиатрический журнал. 2011. (4): 59–67.
2. Киренская А.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Богданов К.А., Самылкин Д.В. Применение показателя торможения вызванной волны P50 для выявления риска развития психотических нарушений: Методические рекомендации. М.: ФГБУ «ГНЦ ССП им. В.П.Сербского» Минздрава России, 2012.
3. Adler L.E., Pachtman E., Franks R., Freedman R. Neurophysiologic evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 1982. 17: 639–654.
4. Adler L.E., Olincy A., Waldo M.C., Harris J.G., Griffith J., Stevens K., Flach K., Nagamoto H., Bickford P., Leonard S., Freedman R. Schizophrenia sensory gating and nicotinic receptors. *Schizophr. Bull.* 1998. 24: 198–202.
5. Blumenfeld L.D., Clementz B.A. Response to the first stimulus determines reduced auditory evoked response suppression in schizophrenia: Single trials analysis using MEG. *Clin. Neurophysiol.* 2001. 112: 1650–1659.
6. Braff D.L., Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Eds. Davis K.L., Charney D.S., Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. 703–716.

7. Bramon E., Rabe-Hesketh S., Sham P., Murray R., Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2004. 70: 315–329.
8. Brenner C.A., Kieffaber P.D., Clementz B.A., Johannesen J.K., Shekhar A., O'Donnell B.F., Hetrick W.P. Event-related potential abnormalities in schizophrenia: A failure to «gate in» salient information? *Schizophr. Res.* 2009. 113: 332–338.
9. Chang W.-P., Areken C.L., Sangal M.P., Boutros N.N. Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: A meta-analysis. *Psychophysiology*. 2011. 48: 980–992.
10. Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: A methodological analysis. *Biol. Psychiatry*. 1997. 41: 1035–1044.
11. Freedman R., Adler L.E., Gerhardt G.A., Waldo M., Baker N., Rose G.M. et al. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987. 13: 669–678.
12. Jin Y., Potkin S.G., Patterson J.V., Sandman C.A., Hetrick W.P., Bunney W.E. Effects of P50 temporal variability on sensory gating in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1997. 70: 71–81.
13. Johannesen J.K., Kieffaber P.D., O'Donnell B.F., Shekhar A., Evans J.D., Hetrick, W.P. Contributions of subtype and spectral frequency analyses to the study of P50 ERP amplitude and suppression in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005. 78: 269–284.
14. Nagamoto M.T., Adler L.E., Waldo M.C., Griffith J., Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr. Bull.* 1991. 4: 31–40.
15. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 2007. 33(1): 69–94.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ПОВЕДЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ (АНТИСАККАДЫ)**

Специфические нарушения как следящих, так и саккадических движений глаз по разным данным отмечаются у 50-85% больных шизофренией, и есть сведения о корреляции их выраженности с нарушениями формально-логического мышления (Crider, 1991; Holzman, 1996; Broerse et al., 2001). Патоморфологические исследования и исследования с использованием методов функциональной томографии показывают, что нарушения мозга у больных шизофренией затрагивают многие структуры, играющие важную роль в контроле глазодвигательных функций, в частности — префронтальную кору, мозжечок, вентральный стриатум и др. (Andreasen et al., 1995; Gaymard et al., 1998; Selemon, Goldman-Rakic, 1999; Broerse et al., 2001; Berman, 2002). Вместе с тем патогенез окуломоторных нарушений при шизофрении остается изученным недостаточно. Использование модели саккадических движений глаз представляется перспективным подходом для изучения центральных механизмов окуломоторных нарушений при шизофрении, т.к. структурная и функциональная организация системы окуломоторного контроля изучена достаточно подробно, а наличие определенных нарушений позволяет получить информацию о локализации дисфункции.

Тест с антисаккадами широко применяется в клинических исследованиях для выявления лобной дисфункции и нарушений произвольного контроля поведения. Корректное выполнение антисаккад предполагает вовлечение таких когнитивных процессов как планирование поведения на основе внутренних программ и представлений, рабочая память, удержание внимания на текущей задаче, торможение рефлексивных реакций на внешние нерелевантные раздражители.

Исследования больных шизофренией и их родственников показали влияние генетических факторов на выполнение АС и дали основания для включения АС в список наиболее валидных эндофенотипов

шизофрении (Braff, Freedman, 2002; Turetsky et al., 2007; Radant et al., 2010).

В последние годы в литературе активно обсуждается проблема нейродегенеративных изменений при шизофрении (DeLisi, 2008; Olabi et al., 2011). Структурные и функциональные данные свидетельствуют о более значительной возрастной редукции серого вещества мозга у больных шизофренией по сравнению с нормой (Mathalon et al., 2001). В многочисленных структурных исследованиях мозга больных на разных этапах заболевания показано прогрессивное увеличение объема боковых желудочков, снижение объема мозга и объема серого вещества (DeLisi et al., 1997; Ho et al., 2003; DeLisi, 2008; Olabi et al., 2011; Salisbury et al., 2007). При этом наиболее часто выявляются дегенеративные изменения во фронтальных и височных отделах мозга (Ho et al., 2003; Gur et al., 1998; Bachmann et al., 2004; Hulshoff Pol, Kahn, 2008). Вместе с тем недостаточное внимание уделяется изменениям функциональной активности мозга.

Регистрация корковых потенциалов, связанных с событиями, при выполнении антисаккад позволяет изучать характеристики активности мозга в период планирования и подготовки поведенческого ответа, моделью которого является антисаккада. Медленные негативные потенциалы, которые регистрируются на поверхности коры в период саккадической преднастройке, отражают ее активацию. При обратном усреднении ЭЭГ от момента предъявления периферического стимула получают медленное негативное отклонение, аналогичное условно-негативной волне (УНВ), которая связана с фасилитацией процессов внимания, принятием решения и подготовкой поведенческого ответа. Количественный анализ потенциалов ЭЭГ позволяет оценивать уровень корковой активации, ее топографию и динамику разворачивания мозговых процессов. Таким образом, применение регистрации и анализа медленных негативных корковых потенциалов в тесте с антисаккадами является адекватным подходом для оценки функционального состояния лобной коры и системы произвольного контроля поведения как в норме, так и при психической патологии.

При планировании исследования мы ожидали, что применение теста с антисаккадами и анализ топографии и динамики медленных потенциалов ЭЭГ позволят наиболее полно изучить функциональную организацию корковых процессов, связанных с когнитивными и моторными аспектами подготовки саккад, у здоровых испытуемых и их

нарушения у больных шизофренией, перенесших 1-й эпизод, у хронических больных с длительностью заболевания более 5 лет и у больных с шизотипическим личностным расстройством.

**Качество выполнения теста с антисаккадами  
и характеристики УНВ на разных этапах шизофрении:  
первый эпизод и хронические больные**

***Группы***

В данный раздел включены данные 56 лиц мужского пола в возрасте 20–46 лет — больные шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10, 35 чел.) и психически здоровые добровольцы (группа Н, 21 чел.).

*Таблица 14*

**Демографические и клинические характеристики больных шизофренией  
и здоровых испытуемых**

	Группа нормы		Больные шизофренией			
			1-й эпизод		хроники	
	средн.	(ст. откл.)	средн.	(ст. откл.)	средн.	(ст. откл.)
Возраст	27,13	(6,77)	29,29	(6,05)	34,24	(6,32)
Образование	13,24	(2,05)	11,87	(2,45)	11,55	(1,96)
PANSS						
Сумма баллов	—	—	79,4	11,2	88,8	18,1
Негативные симп.	—	—	21,7	5,9	22,8	4,8
Позитивные симп.	—	—	18,1	4,9	21,7	6,5
Общие симп.	—	—	40,3	6,5	44,3	10,7

Больные шизофренией были разделены на 2 группы в зависимости от длительности заболевания: в группу 1 вошли 15 больных с длительностью заболевания менее 1 года (первый психотический эпизод), а в группу 2 — 20 больных с давностью заболевания от 5 до 26 лет (при средней длительности заболевания  $13,0 \pm 1,7$  лет). Клиническая симптоматика больных оценивалась количественно с помощью шкал PANSS.

*Характеристики саккад и условно-негативной волны в группе нормы*

Исследование характеристик саккад и условно-негативной волны (УНВ), развивающейся в период ожидания целевого стимула, в группе нормы показало, что латентность саккад и процент ошибочных ответов,

а также зарегистрированный комплекс медленных потенциалов согласуются с результатами, описанными ранее при аналогичных или близких условиях предъявления зрительных стимулов у здоровых испытуемых (Киренская и др., 2003; Киренская и др., 2008; Kirenskaya et al., 2011; Славущкая, Шульговский, 2004; Everling et al., 1997; Klein et al., 2000).

При выполнении теста с антисаккадами количество ошибочных ответов (саккад, направленных к ПС, а не в противоположную сторону) в группе нормы составило  $4,8 \pm 0,7\%$ , а средняя величина латентного периода регулярных саккад —  $274,7 \pm 8,4$  мс при величине сигмы  $54,8 \pm 3,1$  мс (табл. 15).

Таблица 15

**Характеристики выполнения теста с антисаккадами**

Группа Показатель	Группа Н (норма) n = 21	Группа 1 (1 эпизод) n = 15	Группа 2 (более 5 лет) n = 20	Уровень значимости Манн-Уитни
Ошибки, %	$4,8 \pm 0,7$	$16,9 \pm 4,3$	$16,8 \pm 3,0$	$p < 0,05^{(H, 1)}$ $p < 0,001^{(H, 2)}$
Латентный период (ЛП), мс	$274,7 \pm 8,4$	$347,6 \pm 21,9$	$435,6 \pm 29,2$	$p < 0,05^{(H, 1)}$ $p < 0,001^{(H, 2)}$ $p = 0,086^{(1, 2)}$
Вариативность ЛП — сигма, мс	$54,8 \pm 3,1$	$90,4 \pm 10,6$	$133,3 \pm 18,0$	$p < 0,01^{(H, 1)}$ $p < 0,001^{(H, 2)}$ $p = 0,099^{(1, 2)}$

Динамическое картирование амплитуды потенциалов, как и в предыдущих исследованиях, показало наличие двух фаз негативной волны в период ожидания периферического стимула, которые отличаются по топографии и амплитуде потенциалов и соответствуют интервалам анализа 1000-800 мс (интервал I) и 200-0 мс (интервал II) до момента предъявления периферического стимула, который служил триггером для усреднения ЭЭГ (см. раздел «Методы»).

Анализ медленных потенциалов показал, что в интервале I зона максимальной негативности располагалась билатерально-симметрично в лобно-центральной области. Максимальная амплитуда негативности регистрировалась в медиальном лобном отведении Fz ( $-1,30 \pm 0,22$  мкВ), и в зоне вертекса (отведение Cz:  $-0,78 \pm 0,24$  мкВ) (рис. 23, табл. 16).

В течение периода фиксации наблюдалось выраженное увеличение амплитуды негативного отклонения в теменно-затылочной области. В медиальной и левой лобной областях амплитуда УНВ также

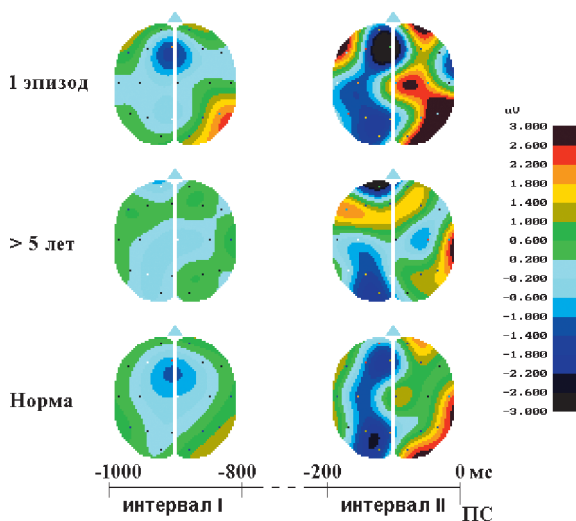


Рис. 23. Динамические карты распределения медленных негативных потенциалов по амплитуде в тесте с антисаккадами у психически здоровых испытуемых («Норма») и больных шизофренией с длительностью заболевания менее одного года ( $< 1\text{ г.}$ ) и более 5 лет ( $> 5\text{ л.}$ )

ПС — периферический стимул, 0 — на горизонтальной оси отмечен момент предъявления ПС.

возрастала, а в зоне вертекса, напротив, снижалась. Следует также отметить, что концу периода фиксации основные зоны негативности локализовались преимущественно в левом полушарии и по средней линии.

Вследствие описанных изменений, в интервале II (200–0 мс до ПС) максимумы негативности регистрировались в лобной и в теменно-затылочной области — в среднем по группе амплитуда УНВ в теменно-затылочной зоне негативности составила: в медиальном теменном отведении (Pz)  $-1,37 \pm 0,63$  мкВ, в левом теменном отведении (P3)  $-2,20 \pm 0,53$  мкВ и в левом затылочном отведении (O1)  $-1,53 \pm 0,63$  мкВ. В лобной зоне негативности амплитуда УНВ была максимальной в медиальном (Fz:  $-2,66 \pm 0,63$  мкВ) и левом (F3:  $-1,51 \pm 0,60$  мкВ) лобных отведениях. При этом в зоне вертекса в интервале II регистрировалось позитивное отклонение (Cz:  $+1,26 \pm 0,82$  мкВ) (рис. 1, табл. 4).

По литературным данным, ранние этапы УНВ в тесте с антисаккадами ассоциируются с когнитивными процессами мотивации, ожидания, внимания, принятия решения. Ведущая роль в осуществлении



этих функций принадлежит лобным отделам коры мозга. Выполнение антисаккад требует также вовлечения таких функций лобной коры, как следование инструкции, торможение рефлекторных ответов, рабочая память. На раннем этапе УНВ активация лобной коры проявляется в максимальных значениях амплитуд негативных потенциалов в лобных и центральных отведениях в интервале I. Активация лобных областей коры у психически здоровых лиц была найдена и в других исследованиях потенциалов ЭЭГ, связанных с событиями, при выполнении антисаккадической задачи (Славущая, Шульговский, 2004; Everling et al., 1997; Klein et al., 2000; Richards, 2003). Данные ЭЭГ-исследований согласуются и с результатами исследований, проведенных с использованием методов функциональной томографии. Перед антисаккадами было обнаружено более значительное повышение регионального кровотока, чем перед саккадами на зрительные стимулы, во фронтальном поле глаз (FEF — *frontaleyefield*), дополнительном поле глаз (SEF — *supplementaryeyefield*), дополнительной моторной коре (SMA — *supplementarymotorarea*), дорзолатеральной префронтальной коре (DLPFC — *dorsolateralprefrontalcortex*) и передней поясной коре (ACC — *anteriorcingulatecortex*) (Paus et al., 1993; O'Driscoll et al., 1995; Sweeney et al., 1996; Doricchi et al., 1997; McDowell, Clementz, 2001; Ford et al., 2005).

В нашей работе повышение амплитуды негативного потенциала перед антисаккадами было максимальным в медиальном лобном отведении Fz. Известно, что медиальная фронтальная кора играет ключевую роль в организации целенаправленного поведения (Rushworth et al., 2004). По данным литературы, к корковым структурам, играющим ведущую роль в моторном и саккадическом планировании, относятся дорзомедиальная фронтальная кора, дополнительные моторное и глазодвигательное поля и передняя поясная извилина. Активность всех перечисленных кортикальных полей регистрируется в отведении Fz. Нервное обеспечение медиальной лобной коры осуществляется через ее обширные анатомические связи с префронтальной, теменной и моторной корой, со структурами лимбической и стриарной систем (Bruce, 1990; Technovnik et al., 1994; Luu, Tucker, 2001). Наряду с этим, медиальная лобная кора является частью таламо-фронтально-медиокортикальной системы активации мозга, лежащей в основе избирательного внимания (Мачинская, 2003; Goldberg, Segraves, 1989).

Поздняя фаза УНВ (интервал II) отражает предварительную активацию премоторных цепей различного уровня, непосредственно

участвующих в осуществлении моторного ответа. В наших исследованиях поздний компонент УНВ у здоровых испытуемых доминировал в теменной области, и, по-видимому, был связан с активацией зрительно-моторных центров в задней теменной коре. Известно, что теменная кора вовлечена в процессы зрительно-пространственного внимания и моторного планирования (Rushworth et al., 2003), а парието-тектальный путь рассматривается как главный выход зрительной системы в подкорковые окулomotorные центры (Lynch et al., 1985). Максимум активации теменной коры, как правило, следует за активацией лобных областей (Fuster, 1989; Rushworth et al., 2003).

Преимущественная активация левого полушария во 2-й фазе негативности соотносится с данными о его доминировании в контроле над двигательной сферой, процессами прогнозирования и моторного внимания (Tucker, Williamson, 1984; Rushworth et al., 2003). Известна более тесная связь левого полушария с дофаминэргической системой регуляции и базальными ганглиями, обеспечивающими подготовку и поддержание моторной деятельности и моторных стереотипов (Tucker, Williamson, 1984).

#### *Характеристики саккад и условно-негативной волны в группе больных, перенесших первый психотический эпизод*

Больные шизофренией, перенесшие первый психотический эпизод, выполняли антисаккадическую задачу значительно хуже, чем здоровые испытуемые (табл. 2). В группе больных средний процент ошибочных ответов был выше, чем в группе здоровых испытуемых, более чем втрое и составлял  $16,9 \pm 4,3\%$  ( $p < 0,05$ ). Средний латентный период саккад был увеличен до  $347,6 \pm 21,9$  мс и также достоверно отличался от группы нормы ( $p < 0,057$ ) (табл. 2). Еще более существенно отличался от нормы показатель вариативности латентных периодов, который в среднем по группе составил  $90,4 \pm 10,6$  мс ( $p < 0,01$ ).

Топография и амплитуда медленных потенциалов в этой группе больных были сходными с наблюдавшимися в группе нормы (рис. 2). В **I интервале** анализа максимум негативности регистрировался, как и в группе нормы, в медиальном лобном отведении (Fz:  $-1,41 \pm 0,30$  мкВ), а в зоне вертекса (отведение Cz) амплитуда УНВ составила  $-0,48 \pm 0,32$  мкВ (рис. 1, табл. 3).

Во **II интервале** сформировался теменно-затылочный фокус негативности (рис. 1) с максимальной амплитудой УНВ в медиальном

теменном (Pz:  $-1,91 \pm 0,99$  мкВ), левом теменном (P3:  $-1,92 \pm 0,61$  мкВ) и левом затылочном (O1:  $-1,73 \pm 0,68$  мкВ) отведениях. Кроме того, в лобной области амплитуда негативности увеличилась по сравнению с первым интервалом анализа и составила в отведении Fz  $-3,91 \pm 1,20$  мкВ, и в отведении F3  $-1,53 \pm 0,81$  мкВ (табл. 4).

При сравнении характеристик потенциалов первой группы больных с группой нормы статистический анализ не обнаружил значимых отличий.

*Характеристики саккад и условно-негативной волны в группе хронических больных шизофренией*

Хронические больные шизофренией выполнили тест с антисаккадами также значительно хуже, чем здоровые испытуемые. Средний процент ошибочных ответов в этой группе был  $16,8 \pm 3,0\%$ , при этом уровень значимости отличий от группы нормы был высоко достоверным ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). Латентный период саккад был увеличен еще более значительно, чем у больных, перенесших 1-й эпизод, и составлял  $435,6 \pm 29,2$  мс, отличаясь достоверно как от нормы ( $p < 0,001$ ), так и от первой группы больных ( $p = 0,086$ ). Показатель вариативности ЛП в этой группе ( $133,3 \pm 18,0$  мс) значительно превышал значения группы нормы ( $p < 0,001$ ) и отличался на уровне тенденции ( $p = 0,099$ ) от первой группы больных (табл. 2).

Характеристики медленных потенциалов в группе хронических больных шизофренией также существенно отличались от нормы, прежде всего низкой амплитудой негативного отклонения, либо его замещением на позитивное отклонение в лобных отведениях.

**В 1-м интервале анализа** незначительная по амплитуде негативность локализовалась преимущественно в левом полушарии с максимумом в зоне вертекса (Cz:  $-0,78 \pm 0,30$  мкВ) (рис. 1, табл. 3). Далее в течение периода фиксации наблюдалось формирование заднего фокуса негативности в теменно-затылочной области и переднего фокуса — в левой передне-лобной области.

**Во 2-м интервале анализа** максимальные значения амплитуды негативности, также как и в двух других группах, выявлены в медиальном (Pz:  $-1,30 \pm 0,72$  мкВ) и левом (P3:  $-1,50 \pm 0,51$  мкВ) теменных отведениях и в левом затылочном отведении (O1:  $-1,73 \pm 0,68$  мкВ) (рис. 1, табл. 4). В лобно-центральной области левого полушария негативное отклонение не регистрировалось, а в отведении Fz было невысоким (табл. 17).

Таблица 16

## Амплитуда потенциалов в интервале I (1000–800 мс до ПС) в группах нормы и больных шизофренией

Отв. ЭЭГ	Группа 1 1 эпизод n = 15	Группа 2 более 5 лет n = 20	Группа Н норма n = 21	Уровень значимости Т-тест
Fr1	0,18 ± 0,27	–0,11 ± 0,27	0,24 ± 0,17	
Fr2	0,70 ± 0,30	–0,16 ± 0,20	0,54 ± 0,14	p < 0,01 <sup>(2, H)</sup> p < 0,05 (1, 2)
Fz	–1,41 ± 0,30	–0,31 ± 0,33	–1,30 ± 0,21	p < 0,05 <sup>(2, H)</sup> p < 0,05 <sup>(1, 2)</sup>
F3	–0,42 ± 0,27	0,26 ± 0,31	–0,73 ± 0,23	p < 0,05 <sup>(2, H)</sup>
F4	–0,04 ± 0,39	0,39 ± 0,21	–0,30 ± 0,23	p < 0,05 <sup>(1, H)</sup> p < 0,05 <sup>(2, H)</sup>
Cz	–0,48 ± 0,32	–0,78 ± 0,30	–0,78 ± 0,24	
C3	–0,37 ± 0,18	–0,20 ± 0,12	–0,30 ± 0,21	
C4	0,15 ± 0,17	0,06 ± 0,23	–0,12 ± 0,16	
Pz	–0,63 ± 0,22	–0,44 ± 0,21	–0,22 ± 0,26	
P3	–0,16 ± 0,23	0,03 ± 0,16	–0,14 ± 0,19	
P4	0,79 ± 0,25	0,63 ± 0,20	0,69 ± 0,17	
O1	0,03 ± 0,46	0,12 ± 0,23	0,33 ± 0,25	
O2	0,83 ± 0,46	0,18 ± 0,25	1,13 ± 0,32	p < 0,05 (2, H)

Таким образом, наиболее характерной особенностью хронических больных шизофренией было выраженное снижение амплитуды негативной волны в лобной области по сравнению как с группой нормы, так и с первой группой больных.

Сравнение с нормой с помощью дисперсионного анализа обнаружило значимость факторов «Группа» и «Группа x Область» как в 1-м, так и во 2-ом интервалах анализа (см. табл. 18).

Сравнение средних групповых значений амплитуды УНВ показало, что в группе 2 больных шизофренией амплитуда негативности в 1-ом интервале анализа была достоверно ниже по сравнению с нормой во всех лобных отведениях (Fz, F3, F4 — p < 0,05), а во 2-ом интервале анализа — в отведении Fz (табл. 16, 17).

При сравнении двух групп больных между собой значимые отличия выявлены только по схеме 3×3 — в 1-м интервале анализа был значимым фактор «Группа» (F(1,28) = 4,25, p = 0,049), во 2-м интервале анализа — фактор «Группа x Область» (F(2,56) = 4,51, p = 0,023). Сравнение средних показало достоверно сниженную амплитуду негативного

Таблица 17

**Амплитуда потенциалов в интервале II (200 мс до ПС) в группах нормы и больных шизофренией**

Отв. ЭЭГ	Группа 1 1 эпизод n = 15	Группа 2 более 5 лет n = 20	Группа Н норма n = 21	Уровень значимости Т-тест
Fp1	-1,48 ± 1,16	-0,59 ± 0,83	-0,65 ± 0,62	
Fp2	1,54 ± 0,83	-0,51 ± 0,68	0,78 ± 0,57	
Fz	-3,91 ± 1,20	-1,01 ± 0,92	-2,66 ± 0,63	p < 0.05 (1, 2)
F3	-1,53 ± 0,81	0,65 ± 0,81	-1,51 ± 0,60	p < 0.05 (2, Н)
F4	0,78 ± 1,52	1,85 ± 0,78	0,88 ± 0,58	
Cz	1,48 ± 0,82	-0,31 ± 0,68	1,26 ± 0,82	
C3	-1,64 ± 0,56	0,93 ± 0,29	-1,19 ± 0,63	
C4	1,47 ± 0,86	-0,21 ± 0,74	0,01 ± 0,37	
Pz	-1,91 ± 0,99	-1,30 ± 0,72	-1,37 ± 0,63	
P3	-1,92 ± 0,61	-1,50 ± 0,52	-2,20 ± 0,53	
P4	1,88 ± 0,83	1,21 ± 0,67	1,02 ± 0,45	
O1	-1,73 ± 0,68	-1,01 ± 0,74	-1,53 ± 0,63	
O2	1,71 ± 0,80	0,61 ± 0,59	2,42 ± 0,58	p < 0.05 (2, Н)

Таблица 18

**Различия по амплитуде потенциалов между группой нормы и группой 2 больных шизофренией по факторам «Группа» (Г), «Область» (О), «Полушарие» (П) и «Латеральность» (Л)**

Схема анализа	8О × 2П (16 отведений)	3О × 3Л (9 отведений: Fz, F3, F4, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4)	
Интервал	Г x О	Г	Г x О
1	F(4,132) = 5,56; p = 0,02	F(1,33) = 6,79; p = 0,014	F(2,66) = 5,08; p = 0,014
2	F(4,128) = 2,75; p = 0,054	F(1,33) = 4,53; p = 0,041	F(2,66) = 3,06; p = 0,054

отклонения в медиальном лобном отведении Fz ( $p < 0,05$ ) в обоих интервалах анализа (табл.16, 17).

Таким образом, отличия медленных потенциалов, полученные при сравнении двух групп больных, были сходными с наблюдавшимися при сравнении группы хронических больных с группой нормы.

*Корреляции с клинической симптоматикой*

С тем, чтобы ближе подойти к пониманию взаимосвязи показателей активности коры и характеристик выполнения теста с антисаккадами с выраженностью психопатологической симптоматики у больных

пизофренией, анализировали статистически значимые корреляции (по Спирмену) между шкалами PANSS, характеристиками саккад и амплитудой медленных потенциалов. Анализ проведен для каждой из групп больных.

Сравнение значений шкал PANSS в двух группах больных показало, что практически по всем шкалам значения были несколько выше во второй группе больных. Статистически значимые различия между группами представлены в таблице 19. Обращают внимание значимые различия между группами по шкалам Н5 («нарушения абстрактного мышления») и Н7 («стереотипное мышление»).

Таблица 19

**Достоверные различия по шкалам PANSS в группах 1 и 2 больных шизофренией**

Шкалы PANSS		Группа 1 1 эпизод n = 15	Группа 2 более 5 лет n = 20	Уровень значимости Манн-Уитни
Код	Название			
П6	Подозрительность, идеи преследования	2,40 ± 0,35	3,75 ± 0,38	p < 0,05
П7	Враждебность	1,13 ± 0,13	2,20 ± 0,28	p < 0,01
Н5	Нарушения абстрактного мышления	2,53 ± 0,39	3,30 ± 0,23	p = 0,07
Н7	Стереотипное мышление	2,20 ± 0,26	2,95 ± 0,25	p = 0,074
О2	Тревога	1,80 ± 0,28	2,65 ± 0,26	p < 0,05
О3	Чувство вины	1,27 ± 0,18	1,95 ± 0,24	p < 0,05
О6	Депрессия	1,27 ± 0,15	2,30 ± 0,30	p < 0,05

Результаты анализа взаимосвязи между характеристиками саккад, амплитудой УНВ и шкалами PANSS в двух группах больных приведены в таблицах 7 и 8, в которых представлены только статистически значимые корреляционные зависимости (по Спирмену). Для амплитуды УНВ анализировали корреляции только с данными 1-го интервала анализа как более тесно связанного с когнитивными аспектами выполнения теста.

Как видно из таблицы 20, в группе больных с длительностью заболевания менее года, выявлено всего 16 значимых корреляций, из которых 7 — с характеристиками саккад, и только 9 — с амплитудой потенциалов ЭЭГ (УНВ). Повышение значений по шкалам PANSS коррелировало с ухудшением качества выполнения теста.

В группе 2 (хронических больных) количество корреляций было в несколько раз больше, чем в группе 1, всего — 31 значимая корреляция,

Таблица 20

**Корреляции между характеристиками саккад, УНВ (интервал I) и шкалами PANSS в группе 1**

Длительность болезни менее года		
Хар-ка	Шкалы PANSS	
	Код	Название
Корреляции с характеристиками саккад		
Латентность	Н3	Трудности в общении, $r = 0,56^*$
	Н6	Нарушения спонтанности общения, $r = 0,69^{**}$
	Нсум	Суммарная шкала негативных симптомов, $r = 0,52^*$
	О10	Дезориентация, $r = 0,74^{**}$
	О15	Загруженность переживаниями, $r = 0,55^*$
Процент ошибок	Н6	Нарушения спонтанности общения $r = 0,57^*$
	О6	Депрессия, $r = -0,55^*$
Отв. ЭЭГ	Корреляции с амплитудой УНВ	
Fp1	П3	Галлюцинации, $r = -0,53^*$
Fp2	П6	Подозрительность, идеи преследования, $r = -0,54^*$
	Н5	Нарушения абстрактного мышления, $r = -0,59^*$
Fz	О6	Депрессия, $r = 0,58^*$
Cz	Псум	Суммарная шкала позитивных симптомов, $r = 0,56^*$
C3	Н3	Трудности в общении, $r = 0,65^{**}$
Pz	О1	Соматическая озабоченность, $r = -0,62^*$
	Осум	$r = -0,54^*$
P3	О1	Соматическая озабоченность $r = -0,62^*$

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

при этом 30 из них — корреляции шкал PANSS и амплитуды УНВ. Обращает внимание, что наибольшее количество корреляций получено для лобных отведений (Fz, F3, F4) и для шкал PANSS, которые характеризуют главным образом симптоматику, свойственную хроническим больным шизофренией (табл. 21).

### Обсуждение

Проведенное исследование показало, что независимо от длительности заболевания шизофренией больные выполняли тест значительно хуже, чем здоровые испытуемые, что проявлялось в увеличении количества ошибочных ответов, удлинении латентных периодов и повышении их вариативности.

Процент ошибочных ответов относится к наиболее изученным характеристикам теста, и его увеличение у больных шизофренией

Таблица 2 1

### Корреляции между характеристиками саккад, УНВ (интервал I) и шкалами PANSS в группе 2

Длительность болезни более 5 лет		
Хар-ка	Шкалы PANSS	
	Код	Название
	Корреляции с характеристиками саккад	
Процент ошибок	O10*	Дезориентация, $r = 0,52^*$
	Корреляции с амплитудой УНВ	
Fp1	P4	Возбуждение, $r = 0,53^*$
	P7	Враждебность, $r = 0,56^*$
Fp2	P6	Подозрительность, идеи преследования, $r = 0,57^*$
Fz	H5	Нарушения абстрактного мышления, $r = -0,56^*$
	H6	Нарушения спонтанности общения, $r = 0,66^*$
	O9	Необычное содержание мыслей, $r = 0,56^*$
	O15	Загруженность переживаниями, $r = 0,55^*$
F3	H1	Притупленный аффект, $r = -0,61^*$
	H3	Трудности в общении, $r = -0,62^*$
	H4	Отгороженность, $r = -0,68^{**}$
	Нсум	Суммарная шкала негативных симптомов, $r = -0,57^*$
	O16	Социальная устранимость, $r = -0,60^*$
F4	H4	Отгороженность, $r = -0,60^*$
	O8	Отказ от сотрудничества, $r = -0,59^*$
	O12	Снижение критики, $r = -0,61^*$
	O16	Социальная устранимость, $r = -0,56^*$
Cz	O3	Чувство вины, $r = -0,58^*$
C3	O1	Соматическая озабоченность, $r = -0,62^*$
C4	O2	Тревога, $r = 0,59^*$
Pz	O3	Чувство вины, $r = -0,69^{**}$
	O2	Тревога, $r = -0,53^*$
	O4	Напряженность, $r = -0,72^{**}$
	O6	Депрессия, $r = -0,53^*$
P3	P4	Возбуждение, $r = -0,59^*$
	O1	Соматическая озабоченность, $r = -0,54^*$
	O4	Напряженность, $r = -0,68^*$
P4	H5	Нарушения абстрактного мышления, $r = 0,61^*$
O1	H1	Притупленный аффект, $r = -0,57^*$
	H5	Нарушения абстрактного мышления, $r = -0,54^*$
	O3	Чувство вины, $r = 0,61^*$

показано более чем в 50 исследованиях (см. обзор Turetsky et al., 2007). Увеличенный процент ошибок при выполнении антисаккад выявлен у разных групп больных шизофренией, независимо от длительности заболевания, синдрома и терапии. Тот факт, что повышенный по сравнению с нормой процент ошибок также наблюдается у здоровых



родственников больных, явился основанием рассматривать этот показатель как вероятный эндофенотип шизофрении. С этими данными согласуется обнаруженное нами существенное увеличение процента ошибочных ответов как у больных с первым психотическим эпизодом, так и у хронических больных шизофренией.

Не так однозначны сведения о длительности латентных периодов (ЛП) антисаккад при шизофрении, хотя в ряде работ получены данные об их увеличении у больных (Karoumi et al., 1998; McDowell et al., 1999; Kirenskaya et al., 2011). В этом контексте представляют интерес обнаруженные нами существенные отличия по показателю ЛП между группами больных шизофренией, согласно которым у больных с длительностью заболевания менее года обнаружено лишь умеренное увеличение ЛП, тогда как в группе хронических больных, с длительностью заболевания более 5 лет, наблюдалось значительное удлинение ЛП, достоверное по сравнению как с группой нормы, так и с группой больных с длительностью заболевания менее года. Исследования, проведенные ранее, показали, что латентности саккад, направленных к зрительному стимулу, у больных шизофренией не отличаются от нормы (Киренская и др., 2003; Славущая и др., 2005). Увеличение ЛП антисаккад у больных по сравнению с нормой, по-видимому, обусловлено нарушениями в нейронных сетях префронтальной коры, которые обеспечивают реализацию последовательности когнитивных операций, необходимых для выполнения АС (удержание внимания на задаче, торможение рефлекторной саккады к периферическому стимулу, программирование координат и моторной программы антисаккады и др.). Значительное удлинение латентности АС у хронических больных, в свою очередь, может быть связано с прогрессивностью заболевания.

Наряду с увеличением латентности антисаккад у больных шизофренией обнаружено существенное увеличение вариативности ЛП. Ранее в некоторых исследованиях (Smyrnis et al. 2009; Haraldsson et al., 2010) отмечалось увеличение этого показателя при шизофрении. Тот факт, что увеличение вариативности ЛП у больных наблюдалось независимо от увеличения их длительности, позволил предположить, что этот показатель отражает специфичный функциональный дефицит (Smyrnis et al. 2009). Нейрональные исследования, проводившиеся на приматах, показали, что в саккадических задачах длительность времени реакции определялась временем нарастания нейрональной активности во фронтальном поле глаз до порогового для генерации

саккады уровня (Schall et al., 2002). В то же время на животных моделях шизофрении наблюдались нарушения активности ПФК, которые проявлялись, в том числе, как дезорганизованная хаотичная импульсация нейронов ПФК (O'Donnell et al., 1999). Можно предположить, что нестабильная нейрональная активность в ПФК может быть причиной повышения вариативности ЛП саккад у больных шизофренией.

Таким образом, более значительные изменения ЛП и показателя его вариативности у хронических больных согласуются с данными о прогрессирующих со временем изменениях ПФК при шизофрении (Hulshoff Pol, Kahn, 2008).

Эту гипотезу подтверждают и различия между группами психически здоровых испытуемых и больных шизофренией по характеристикам медленных потенциалов головного мозга.

Ранее в исследованиях условно-негативной волны (УНВ/ CNV — *contingent negative variation*), развивающейся в период подготовки антисаккад, у больных шизофренией было показано выраженное снижение амплитуды негативного отклонения (и, следовательно, уровня активации коры) в лобно-центральных областях (Кириенская и др., 2003; Klein et al., 2000; Kirenskaya et al., 2011). Исследования фМРТ при выполнении АС также показали сниженную активность медиальных и дорзолатеральных фронтальных кортикальных полей у больных шизофренией по сравнению с нормой (O'Driscoll et al., 1998; McDowell, Clementz, 2001; McDowell et al., 2002; Camchong et al., 2008), и эти данные рассматривались как проявление гипофронтальности при шизофрении. Существенное снижение амплитуды УНВ в период подготовки антисаккад также получено в настоящем исследовании в группе хронических больных.

Однако у больных, перенесших первый психотический эпизод, топография и амплитуда УНВ существенно не отличались от группы нормы. При этом в лобных отведениях амплитуда негативности даже была несколько выше, чем в группе нормы.

Действительно, в некоторых работах, проведенных с применением фМРТ, также сообщалось о повышенном (а не сниженном) по сравнению с нормой уровне активности ПФК у больных шизофренией (Callicott et al., 2003; Manoach et al., 1999; 2000; Jansma et al., 2004; Thermenos et al., 2005). Было высказано предположение о влиянии уровня когнитивной нагрузки на характеристики активности ПФК. Анализ такой взаимосвязи в задачах на рабочую память (N-back

и др. — см. приложение к разделу «Нейроанатомия и нейрофизиология шизофрении») у здоровых лиц и больных шизофренией показал инвертированную U-образную зависимость, т.е. увеличение когнитивной нагрузки сопровождалось увеличением активации ПФК, но в ситуациях, когда сложность задачи была слишком высока, наблюдалось падение активности (Callicott et al., 1999; Goldberg et al., 1998). В связи с ослаблением когнитивных функций, в том числе рабочей памяти, у больных кривая зависимости была смещена влево, т.е. наблюдалась гиперактивация ПФК при сравнительно низких когнитивных нагрузках, что было интерпретировано как снижение эффективности ее функционирования (Jansma et al., 2004; Perlstein et al., 2003; Manoach et al., 2003).

Таким образом, высокий процент ошибок при выполнении АС, наряду с высоким уровнем активации лобных отделов коры, наблюдавшиеся нами у больных, перенесших первый психотический эпизод, можно рассматривать, во-первых, как свидетельство того, что выполнение АС для больных было сложнее, чем для здоровых испытуемых, а во-вторых, как снижение эффективности лобной активации в этой группе больных.

У больных с длительностью заболевания более 5 лет дисфункция лобной коры проявилась как дефицит лобной активации, что говорит о нарастании функциональных нарушений в ПФК на поздних этапах заболевания и согласуется с представлениями о «гипофронтальности» у больных шизофренией (Weinberger et al., 2001). На важную роль дисфункции ПФК в патогенезе шизофрении указывают и многочисленные корреляции между выраженностью клинической симптоматики (по шкалам PANSS) и амплитудой потенциалов ЭЭГ в передних отделах коры, обнаруженные в группе хронических больных.

Таким образом, полученные данные подтверждают представления о нейродегенеративной и прогрессирующей со временем природе изменений фронтальных отделов мозга при шизофрении (Andreasen et al., 2011).

### ***Характеристики саккад и условно-негативной волны в группе больных с шизотипическим личностным расстройством***

Результаты данного раздела исследования получены на базе данных 46 человек в возрасте от 19 до 54 лет.

Задачей данного раздела явилось сопоставление манифестных и неманифестных форм шизофрении. Исходя из этого, в группу

шизофрении были включены только параноидные больные (рубрика F20.006 по МКБ-10) — 19 чел. В группу с шизотипическим личностным расстройством (рубрика F21) вошло 8 чел. Группу нормы составили 19 психически здоровых добровольцев. Длительность заболевания в группе шизофрении у всех больных была более 5 лет, в группе шизотипии у 7 больных длительность болезни также превышала 5 лет и у одного больного составляла около двух лет.

### *Характеристики саккад*

В данной серии исследований характеристики саккад у здоровых испытуемых и больных шизофренией были близкими к данным, представленным в предыдущем разделе.

Здоровые испытуемые успешно справлялись с выполнением теста с антисаккадами. У испытуемых группы нормы средний латентный период (ЛП) саккад составлял  $292 \pm 12$  мс, при вариабельности  $52,91 \pm 2,74$  мс; количество ошибок (саккад по направлению к периферическому стимулу, а не от него) в среднем по группе составило  $3,3 \pm 0,6\%$ , ни у одного из испытуемых этот показатель не превышал 10 %. В группе больных шизофренией (F20) средний латентный период саккады был значительно больше, чем в группе нормы, и составлял  $423 \pm 31$  мс ( $p < 0,001$ ), а его вариабельность была  $132,77 \pm 22,47$  мс ( $p < 0,001$  по сравнению с группой нормы). Среднее количество ошибок превышало значения группы нормы более чем в 4 раза, составляя при этом  $15,3 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,01$ ), при максимальном значении в группе 47 %.

В группе пациентов с шизотипическим расстройством (F21) качество выполнения теста с антисаккадами также было существенно снижено: среднее количество ошибок составило  $14,36 \pm 4,83\%$  ( $p < 0,05$  по сравнению с нормой), при максимальном значении 31 %. Среднее значение латентного периода саккад в этой группе было близким значению группы шизофрении и составляло  $423 \pm 58$  мс, тогда как вариабельность ЛП была несколько меньше —  $91,48 \pm 7,03$  мс ( $p < 0,001$  по сравнению с группой нормы).

### *Условно-негативная волна*

Закономерности, описанные для амплитуды, топографии и динамики УНВ у здоровых испытуемых и больных шизофренией в предыдущем разделе, полностью соответствуют результатам данной

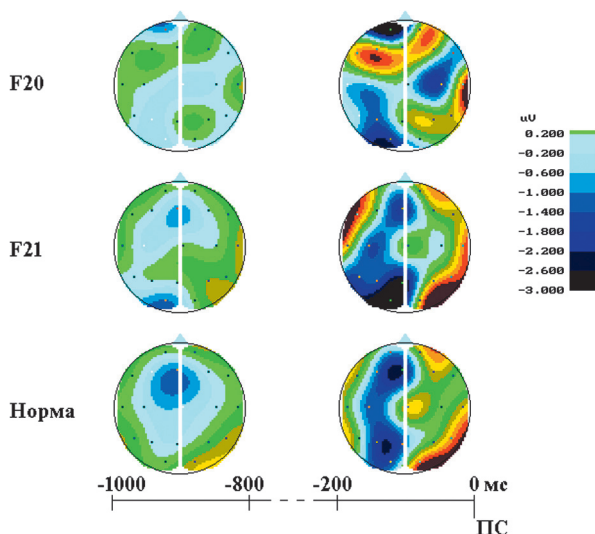


Рис. 24. Динамические карты распределения медленных потенциалов ЭЭГ по амплитуде в период ожидания периферического стимула в группах больных шизофренией (F20), шизотипическим расстройством (F21) и в группе нормы. «0» на горизонтальной оси — момент предъявления периферического стимула.

экспериментальной серии (рис. 24, табл. 22). Поэтому в представлении полученных результатов основное внимание будет уделено группе больных с шизотипическим расстройством.

В группе больных шизофренией в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС) очень слабая зона негативности располагалась преимущественно в отведениях левого полушария и средней линии (рис. 2). Средние значения негативного отклонения на этом этапе не превышали 0,6 мкВ. Максимумы регистрировались в медиальной лобной (отведение Fz:  $-0,58 \pm 0,31$  мкВ), медиальной теменной (отведение Pz:  $-0,48 \pm 0,18$  мкВ) и левой затылочной (отведение O1:  $-0,50 \pm 0,21$  мкВ) областях. Сравнение амплитуды потенциалов в группах нормы и больных шизофренией (F20) обнаружило в 1-м интервале анализа значимость факторов «Группа» ( $F(1,36) = 22,21$ ,  $p < 0,001$ , схема  $3 \times 3$ ) и «Группа  $\times$  Область» ( $F(7,252) = 7,398$ ,  $p < 0,001$ , схема  $8 \times 2$ ).

Сравнение средних выявило достоверно сниженную у больных амплитуду негативности в лобно-центральной области при значимых

Таблица 22

**Средняя амплитуда потенциалов (в мкВ) в группах нормы, больных шизофренией (F20) и шизотипическим расстройством (F21) в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС)**

Отведения	Норма n = 19	F20 n = 19	F21 n = 8
Fp1	+0,54 ± 0,20	–0,31 ± 0,27 *	–0,25 ± 0,47 +
Fp2	+0,67 ± 0,19	–0,18 ± 0,14 **	+1,03 ± 0,33
Fz	–1,10 ± 0,24	–0,58 ± 0,31	–0,25 ± 0,29 *
F3	–0,67 ± 0,24	+0,23 ± 0,30 *	+0,03 ± 0,58
F4	–0,69 ± 0,21	+0,03 ± 0,16 *	–0,34 ± 0,54
Cz	–1,41 ± 0,26	–0,16 ± 0,19 **	+0,03 ± 0,45 **
C3	–0,72 ± 0,19	–1,06 ± 0,89 +	0,00 ± 0,35 +
C4	–0,18 ± 0,10	–0,06 ± 0,27	+0,43 ± 0,23 *
Pz	–0,45 ± 0,16	–0,48 ± 0,18	+0,22 ± 0,37 +
P3	–0,22 ± 0,18	–0,10 ± 0,19	–0,19 ± 0,27
P4	+0,54 ± 0,10	+0,73 ± 0,17	+0,88 ± 0,38
O1	+0,43 ± 0,22	–0,50 ± 0,21 **	–1,35 ± 0,83 *
O2	+1,44 ± 0,28	+0,22 ± 0,29 **	–0,97 ± 0,67 **
T5	+0,42 ± 0,22	–0,34 ± 0,36 +	–1,31 ± 0,70 *
T6	+1,66 ± 0,25	+0,35 ± 0,30 **	+0,87 ± 0,35 +
F8	–0,12 ± 0,18	+0,25 ± 0,18	–0,48 ± 0,39

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – представлены отличия от группы нормы

отличиях в отведениях F3 ( $p < 0,05$ ), F4 ( $p < 0,05$ ), Cz ( $p < 0,01$ ) и C3 ( $p = 0,058$ ) (табл. 21, рис. 25А); в отведениях Fp1 ( $p < 0,05$ ), Fp2 ( $p < 0,01$ ), O1 ( $p < 0,01$ ) и T5 ( $p = 0,08$ ) в группе нормы регистрировался позитивный потенциал, а в группе больных – негативный; в отведениях O2 ( $p < 0,01$ ) и T6 ( $p < 0,01$ ) в группе нормы была выше амплитуда позитивности (табл. 22).

В группе больных шизотипическим расстройством (F21) в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС) топография распределения УНВ по коре была существенно нарушена. Зона максимальной негативности локализовалась в теменно-затылочно-височной области левого полушария с максимумами в левом затылочном (O1:  $-1,35 \pm 0,83$  мкВ) и левом задне-височном (T5:  $-1,31 \pm 0,70$  мкВ) отведениях. Слабая зона негативности располагалась в правой лобно-височной области (F4:  $-0,34 \pm 0,54$  мкВ, F8:  $-0,48 \pm 0,39$  мкВ) и в левой передне-лобной области (Fp1:  $-0,25 \pm 0,46$  мкВ) (табл. 22, рис. 24, 25).

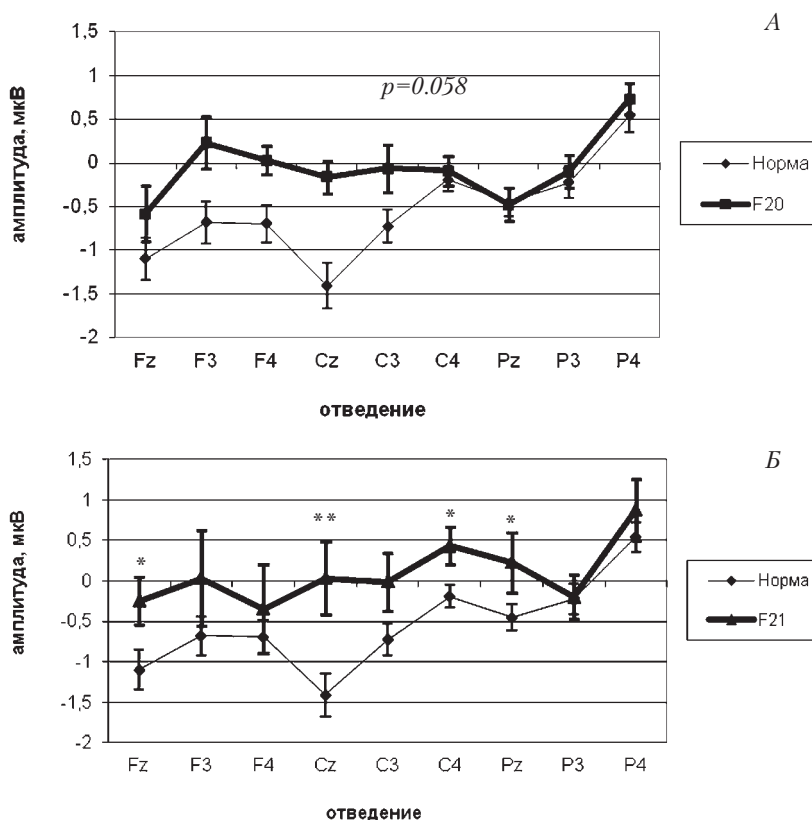


Рис. 25. Амплитуда потенциалов в группах нормы и больных шизофренией (F20) (А) и в группах нормы и больных шизотипическим расстройством (F21) (Б) в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС)

Сравнение амплитуды потенциалов в группах нормы и больных шизотипическим расстройством (F21) обнаружило в 1-м интервале анализа значимость факторов «Группа» (схема 8х2:  $F(1,25) = 12,46$ ,  $p < 0,01$ ; схема 3х3:  $F(1,25) = 16,58$ ,  $p < 0,001$ ) и «Группа» × «Область» (схема 8х2:  $F(7,175) = 6,55$ ,  $p < 0,001$ ). Сравнение средних выявило достоверно сниженную у больных амплитуду негативности в лобно-центральной области, при значимых отличиях в отведениях Fz ( $p < 0,05$ ), Cz ( $p < 0,01$ ), C3 ( $p = 0,07$ ) и C4 ( $p < 0,05$ ) (табл. 8, рис. 3Б); в отведениях Fp1 ( $p = 0,075$ ), O1 ( $p < 0,01$ ), O2 ( $p < 0,01$ ) T5 ( $p < 0,05$ ) и T6

( $p = 0,08$ ) в группе нормы регистрировался позитивный потенциал, а в группе больных — негативный (табл. 22).

Во 2-ом интервале различия между группами больных и группой нормы сглаживались — при попарном сравнении групп достоверные различия не обнаружены (табл. 23).

Сравнение между собой двух групп больных существенных отличий не выявило. Возможно, это обусловлено незначительной численностью группы F21 и высокой внутригрупповой вариативностью. Тем не менее, как особенность группы F21 можно отметить зону негативности в правой лобно-височной области (отведения F4, F8, T4), которая регистрировалась как в 1-ом, так и во втором интервалах анализа. В группе больных шизофренией в этих отведениях регистрировалось позитивное отклонение. Проведенный для этой области коры (отведения F3,4; F7,8; T3,4) анализ ANOVA по факторам «Область» ( $n = 3$ ) и «Полушарие» ( $n = 2$ ) подтвердил существенный характер различий потенциалов в двух группах. Сочетанный фактор «Группа  $\times$  Полушарие» был значимым на уровне тенденции в интервале I ( $F(1,18) = 3,72$ ,  $p = 0,070$ ) и в интервале II ( $F(1,18) = 3,32$ ,  $p = 0,085$ ). Сравнение средних обнаружило значимые отличия в интервале I в отведениях F4 ( $p < 0,05$ ), и T4 ( $p < 0,05$ ), в интервале II — в отведении F4 ( $p = 0,058$ ).

Таблица 23

**Средняя амплитуда потенциалов (в мкВ) в группах нормы, больных шизофренией (F20) и шизотипическим расстройством (F21) во 2-ом интервале анализа (200 мс до ПС)**

Отведения	Норма $n = 19$	F20 $n = 19$	F21 $n = 8$
Fp1	$-0,76 \pm 0,34$	$-1,92 \pm 1,01$	$-1,83 \pm 1,84$
Fz	$-0,41 \pm 0,38$	$-0,72 \pm 0,67$	$+0,55 \pm 1,46$
F3	$-0,56 \pm 0,48$	$+1,12 \pm 1,10$	$+1,15 \pm 1,73$
Cz	$+0,23 \pm 0,41$	$+1,20 \pm 0,49$	$+0,49 \pm 1,09$
C3	$-1,01 \pm 0,31$	$-1,06 \pm 0,89$	$-0,14 \pm 1,00$
Pz	$-2,13 \pm 0,49$	$-2,05 \pm 0,58$	$-1,27 \pm 1,50$
P3	$-2,09 \pm 0,38$	$-1,85 \pm 0,48$	$-1,03 \pm 0,72$
O1	$-2,09 \pm 0,49$	$-2,67 \pm 0,51$	$-2,71 \pm 2,74$
T5	$-0,36 \pm 0,59$	$-1,34 \pm 0,89$	$-2,90 \pm 2,02$
F8	$-0,21 \pm 0,42$	$+0,27 \pm 0,58$	$-1,02 \pm 0,95$



### Корреляции характеристик саккад и амплитуды потенциалов ЭЭГ со шкалами PANSS в группе больных шизотипическим расстройством

Результаты корреляционного анализа для группы больных шизофренией (F20) в целом совпадают с представленными в предыдущем разделе данными по группе хронических больных с длительностью заболевания более 5 лет. Поэтому далее даны результаты только по группе пациентов с шизотипическим расстройством (F21). Корреляции выраженности клинической симптоматики по шкалам PANSS с характеристиками саккад даны в таблице 24, а с потенциалами ЭЭГ (1-й интервал анализа) — в таблице 25.

Таблица 24

#### Корреляции между характеристиками саккад и шкалами PANSS группы больных шизотипическим расстройством (F21)

Показатель	Шкалы PANSS	
	Код / значимость	Название
Латентность	H1*	Притупленный аффект
	H2*	Эмоциональная отгороженность
	H4*	Социальная отгороженность
	H7*	Стереотипное мышление
Количество ошибок, %	P2*	Концептуальная дезорганизация
	P7*	Враждебность
	H7*	Стереотипное мышление
	O9*	Необычное содержание мыслей
	O12**	Снижение критики

Уровень значимости: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$

Общее количество корреляций в этой группе больных было значительным — 42 корреляции, 34 из которых относились к амплитуде УНВ.

У пациентов с шизотипическим расстройством значительное количество корреляций получено для негативной симптоматики (притупленный аффект, эмоциональная и социальная отгороженность, стереотипное мышление), характерной для этой группы больных. Количество ошибок коррелировало главным образом с продуктивной симптоматикой — концептуальной дезорганизацией, необычным содержанием мыслей, снижением критики.

Для шкал продуктивной симптоматики получено лишь 5 корреляций, при этом 3 из них относились к шкале P5 «Идеи величия». Среди шкал общей симптоматики 5 корреляций получено для шкалы O5

Таблица 25

**Корреляции между амплитудой потенциалов ЭЭГ (интервал I) и шкалами PANSS в группе больных шизотипическим расстройством (F21)**

Отведение	Шкалы PANSS	
	Код / значимость	Название
Fz (медиальное лобное)	P2** O6* Осум.*	Концептуальная дезорганизация Депрессия Суммарная шкала общей симптоматики
F3 (левое лобное)	P7* O11*	Враждебность Нарушения внимания
Fp1 (левое передне-лобное)	H4*	Социальная отгороженность
F7 (левое лобно-височное)	P3*	Галлюцинации
C3 (левое центральное)	H5*	Нарушения мышления
C4 (правое центральное)	O14*	Ослабление контроля импульсивности
P3 (левое теменное)	P7*	Враждебность

Уровень значимости: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$

«Манерность и поза». Надо отметить, что в группе больных параноидной шизофренией значимых корреляций со шкалами P5 и O5 не выявлено. Кроме того, корреляции со шкалами общей симптоматики включали «Соматическую озабоченность», «Ослабление контроля импульсивности», «Напряженность», «Моторную заторможенность», «Социальную устранимость», «Чувство вины».

При рассмотрении значимых корреляций с потенциалами ЭЭГ в группе F21 также, как и в группе F20 можно отметить преобладание корреляций с лобными, центральными и височными отведениями. Однако в отличие от группы F20 наибольшее количество корреляций (47 %) получено для височных отведений. Исходя из этого, можно предположить различный вклад дисфункции лобных и височных отделов мозга в патогенез манифестных и неманифестных расстройств шизофренического спектра, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало существенные нарушения в тесте с антисаккадами у больных с шизотипическим расстройством. Обнаружена отчетливая лобная дисфункция, которая оценивается по показателям количества допускаемых ошибок при выполнении теста и по уровню активации лобной коры на раннем этапе (интервал I) подготовки АС, выраженность которой была аналогичной наблюдающейся у хронических больных шизофренией.

Выявленное сходство в характере отклонений от нормы характеристик антисаккад и связанной с их выполнением активности мозга у больных параноидной шизофренией и шизотипическим личностным расстройством подтверждает справедливость классификации шизотипического расстройства в единой рубрике с шизофренией (по МКБ-10).

### Литература

1. Киренская А.В., Мямлин В.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Галлямова Н.Р., Ушакова И.М. Исследование характеристик саккадических движений глаз и предшествующих им медленных негативных потенциалов у больных шизофренией. *Российский психиатрический журнал*. 2003. (6): 23–30.
2. Киренская А.В. Межполушарная асимметрия в системной деятельности мозга в норме и при психических нарушениях. Автореф. дисс. докт. биол. н. Москва, 2008. 48 с.
3. Киренская А.В., Ткаченко А.А., Каменсков М.Ю., Лазарев И.Е., Мямлин В.В. Нейрофизиологические механизмы фиксированных форм аномального сексуального поведения. *Российский психиатрический журнал*. 2010. (1): 53–62.
4. Мачинская Р.И. Нейрофизиологические механизмы произвольного внимания (аналитический обзор). *Журн. высш. нерв. деят.* 2003. 53(2): 133–150.
5. Славущая М.В., Киренская А.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Шульговский В.В., Козловская И.Б. Медленные потенциалы головного мозга человека перед саккадами на зрительные стимулы у больных шизофренией. *Физиология человека*. 2005. 31(5): 1–10.
6. Славущая М.В., Шульговский В.В. Потенциалы головного мозга человека перед антисаккадами. *Журн. высш. нервн. деят.* 2004. 54(3): 320–330.
7. Andreasen N.C., Swayze V., O'Leary D.S., Nopoulos P., Cizadlo T., Harris G., Arndt S., Flaum M. Abnormalities in midline attentional circuitry in schizophrenia: evidence from magnetic resonance and positron emission tomography. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995. 5(Suppl): 37–41.
8. Andreasen N.C., Nopoulos P., Magnotta V., Pierson R., Ziebell S., Ho B.C. Progressive Brain Change in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011. 70(7): 672–679.
9. Bachmann S., Bottmer S., Pantel J., Schröder J., Amann M., Essig M., Schad L.R. MRI-morphometric changes in first-episode schizophrenia patients at 14 months follow-up. *Schizophr Res.* 2004. 67: 301–303.
10. Berman K. Functional neuroimaging in schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Eds. Davis K.L., Charney D.S. Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002. 745–746.

11. Braff D.L., Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress. Eds. Davis K.L., Charney D.S. Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. 703–716.
12. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview. *Neuropsychologia*. 2001. 39: 742–756.
13. Bruce C.J. Integration of sensory and motor signals in primate frontal eye fields. N.-Y.: Willy-Jess. 1990. 261–314.
14. Callicott J.H., Mattay V.S., Bertolino A., Finn K., Coppola R., Frank J.A., Goldberg T.E., Weinberger D.R. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex*. 1999. 9: 20–26.
15. Callicott J.H., Mattay V.S., Verchinski B.A., Marenco S., Egan M.F., Weinberger D.R. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160: 2209–2215.
16. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P., Clementz B.A., McDowell J.E. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives. *Biol. Psychiatry*. 2008. 64(12): 1042–1050.
17. Crider A. Motor disturbances in schizophrenia. *Behav. Brain Sci*. 1991. 141: 22–23.
18. DeLisi L.E. The Concept of Progressive Brain Change in Schizophrenia: Implications for Understanding Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2008. 34 (2): 312–321.
19. DeLisi L.E., Sakuma M., Tew W., Kushner M., Hoff A.L., Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997. 74: 129–140.
20. Doricchi F., Perani D., Incoccia C., Grassi F., Cappa S.F., Bettinardi V., Galati G., Pizzamiglio L., Fazio F. Neural control of fast-regular saccades and antisaccades: an investigation using positron emission tomography. *Exp. Brain Res*. 1997. 116: 50–62.
21. Everling S., Krappmann P., Flohr H. Cortical potentials preceding pro- and anti-saccades in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1997. 102(4): 356–362.
22. Ford K.A., Goltz H.C., Brown M.R., Everling S. Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related fMRI. *J. Neurophysiol*. 2005. 94: 429–440.
23. Fuster J.M. The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe. 2nd ed. New York: Raven Press. 1989. 255 p.
24. Gaymard B., Ploner C.J., Rivaud S., Vermesch A.I., Pierrot-Deseilligny C. Cortical control of saccades. *Brain Res*. 1998. V. 123: 159–163.

25. Goldberg M.E., Segraves M.A. The visual and frontal cortex. *Neurobiology of saccadic eye movements. Reviews of oculomotor research.* 1989. 2: 283–310.
26. Goldberg T.E., Berman K.F., Fleming K., Ostrem J., Van Horn J.D., Esposito G., Mattay V.S., Gold J.M., Weinberger D.R. Uncoupling cognitive workload and prefrontal cortical physiology: A PET rCBF study. *Neuroimage.* 1998. 7: 296–303.
27. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I., Gallacher F., Cannon T., Bilker W., Gur R.C. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral outcomes. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. 55: 145–152.
28. Haraldsson H.M., Ettinger U., Magnúsdóttir B.B., Sigmundsson T., Sigurdsson E., Ingason A., Petursson H. Catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism and antisaccade eye movements in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2010. 36(1): 157–164.
29. Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulos P., Arndt S., Magnotta V., Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcomes: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. 60: 585–594.
30. Holzman P.S. On the trail of the genetics and pathophysiology of schizophrenia. *Psychiatry.* 1996. 59(2): 117–127.
31. Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. What happens after the first episode? A review of progressive brain changes in chronically ill patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2008. 34: 354–366.
32. Hutton S.B., Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology.* 2006. 43(3): 302–313.
33. Jansma J.M., Ramsey N.F., van der Wee N.J.A., Kahn R.S. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fmri study. *Schizophr Res.* 2004. 68: 159–171.
34. Karoumi B., Ventre-Dominey J., Vighetto A., Dalery J., d'Amato T. Saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1998. 77: 9–19.
35. Kirenskaya A.V., Myamlin V.V., Novototsky-Vlasov V.Yu., Pletnikov M., Kozlovskaya I.B. The CNV laterality and dynamics in antisaccade task in normal and unmedicated schizophrenic subjects. *Spain. J. Psychol.* 2011. 14(2): 869–883.
36. Kirenskaya A.V., Kamenskov M.Yu., Myamlin V.V., Novototsky-Vlasov V.Ju., Tkachenko A.A. The antisaccade task performance deficit and specific CNV abnormalities in patients with stereotyped paraphilia and schizophrenia. *J. Forensic Sci.* 2013. Sep. 58(5): 1219–1226.
37. Klein C., Heinks T., Andresen B., Berg P., Moritz S. Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2000. 47: 978–990.

38. Luu P, Tucker D.M. Self-regulation and the executive functions: electrophysiological clues. In: *The cognitive electrophysiology of mind and brain*. Elsevier Science (USA); 2002. 199–223.
39. Lynch J.C., Graibiel A.M., Lobeck L.J. The differential projection of two cytoarchitectural subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. *J. Comp. Neurol.* 1985. 235: 241–254.
40. Manoach D.S. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res.* 2003. 60: 285–298.
41. Manoach D.S., Gollub R.L., Benson E.S., Searl M.M., Goff D.C., Halpern E., Saper C.B., Rauch S.L. Schizophrenic subjects show aberrant fmri activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol. Psychiatry.* 2000. 48: 99–109.
42. Manoach D.S., Press D.Z., Thangaraj V., Searl M.M., Goff D.C., Halpern E., Saper C.B., Warach S. Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fmri. *Biol Psychiatry.* 1999. 45: 1128–1137.
43. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. 58: 148–157.
44. McDowell J.E., Brown G.G., Paulus M., Martinez A., Stewart S.E., Dubowitz D.J., Braff D.L. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol. Psychiatry.* 2002. 51(3): 216–223.
45. McDowell J., Clementz B. Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biol. Psychol.* 2001. 57(1-3): 5–22.
46. McDowell J.E., Myles-Worsley M., Coon H., Byerley W., Clementz B.A. Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. *Psychophysiology.* 1999. 36: 138–141.
47. O'Donnell P., Lewis B.L., Lerman D., Weinberger D.R., Lipska B.K. Effects of neonatal hippocampal lesions on prefrontal cortical pyramidal cell responses to VTA stimulation. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1999. 25: 1659.
48. O'Driscoll G.A., Alpert N.M., Matthyse S.W., Levy D.L., Rauch S.L., Holzman P.S. Functional neuroanatomy of antisaccade eye movements investigated with positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. 92: 925–929.
49. O'Driscoll G.A., Lenzenwerger M.F., Holzman P.S. Antisaccades and smooth pursuit eye tracking and schizotypy. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. 55: 837–843.
50. Olabi B., Ellison-Wright I., McIntosh A.M., Wood S.J., Bullmore E., Lawrie S.M. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol. Psychiatry.* 2011. 70(1): 88–96.

51. Paus T., Petrides M., Evans A.C., Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* 1993. 70(2): 453–469.
52. Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2003. 53: 25–38.
53. Radant A.D., Dobie D.J., Calkins M.E., Olincy A., Braff D.L., Cadenhead K.S., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Meichle S.P., Millard S.P., Mintz J., Nuechterlein K.H., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Tsuang D.W. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study. *Psychophysiology.* 2010. Sep. 47(5): 846–856.
54. Richards J. Cortical sources of event-related potentials in the prosaccade and antisaccade task. *Psychophysiology.* 2003. 40(6): 878–894.
55. Rushworth M.F., Johansen-Berg H., Gobel S.M., Devlin J.T. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage.* 2003. V. 20. Suppl. 1: 89–100.
56. Rushworth M.F., Walton M.E., Kennerley S.W., Bannerman D.M. Action sets and decisions in the medial frontal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 2004. 8(9): 410–417.
57. Salisbury D.F., Kuroki N., Kasai K., Shenton M.E., McCarley R.W. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. 64: 521–529.
58. Schall J.D. The neural selection and control of saccades by the frontal eye field. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2002. 357: 1073–1082.
59. Selemon L.D., Goldman-Rakic P.S. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 1999. 45(1): 17–25.
60. Smyrnis N., Karantinos T., Malogiannis I., Theleritis C., Mantas A., Stefanis N.C., Hatzimanolis J., Evdokimidis I. Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2009; 168(2): 129–136.
61. Sweeney J.A., Mintun M.A., Kwee S., Wiseman M.B., Brown D.L., Rosenberg D.R., Carl J.R. Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J. Neurophysiol.* 1996. 75(1): 454–468.
62. Technovnik E.J., Lee K., Schiller P.H. Stimulation-evoked saccades from the dorsomedial frontal cortex of the rhesus monkey following lesions of the frontal eye fields and superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 1994. 98: 179–190.
63. Thermenos H.W., Goldstein J.M., Buka S.L., Poldrack R.A., Koch J.K., Tsuang M.T., Seidman L.J. The effect of working memory performance on functional MRI in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005. 74: 179–194.

64. Tucker D.M., Williamson P.A. Asymmetric neural control system in human self-regulation. *Psychol. Rev.* 1984. 91(1): 185–215.
65. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 2007. 33(1): 69–94.
66. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2001. 50: 825–844.



# **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭНДОФЕНОТИПЫ: ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАТЕХОЛ-О-МЕТИЛ ТРАНСФЕРАЗЫ RS 4680**

**К**ак это ни парадоксально, но связь потенциальных эндофенотипов шизофрении с полиморфизмами генов-кандидатов риска заболевания изучена недостаточно. Причинами такого положения вещей являются, во-первых, отсутствие полной ясности относительно того, какие именно нейрофизиологические тесты можно считать эндофенотипами шизофрении, не определен уровень их специфичности; во-вторых, недостаточность убедительных данных относительно принадлежности того или иного гена к генам риска и, наконец, дефицит стратегий исследования. Последнее обстоятельство можно считать наиболее существенным, поскольку в принципе концепция эндофенотипов и была выдвинута в качестве инструмента исследования генетических механизмов шизофрении.

Как и при исследовании генетических механизмов заболевания в целом, при изучении эндофенотипов применяются два основных подхода: поиск ассоциаций отдельных эндофенотипов с отдельными генами и полногеномное сканирование с охватом возможно наибольшего числа потенциальных нейрофизиологических эндофенотипов. Примером второго подхода может являться работа Greenwood et al. (2011), в которой исследованы 1500 полиморфизмов 94 генов и 12 эндофенотипов. Как и при исследовании ассоциаций с риском заболевания, использование полногеномного сканирования значительно повышает требования к уровню статистической значимости эффектов (до  $p < 10^{-4}$ ). Использование нескольких эндофенотипов еще больше усложняет ситуацию. В итоге значимость эффектов многих генов-кандидатов не достигает требуемого уровня. В приведенной выше работе только 3 полиморфизма показали эффекты с необходимым уровнем значимости, при этом только для одного из них ранее была выявлена ассоциация с риском шизофрении. Применение более либерального подхода к уровню статистической значимости позволило выявить

значительное количество генов, определяющих особенности нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении, однако среди них было много генов с множественным эффектом (влияющих сразу на несколько эндофенотипов), т. е. с низким уровнем специфичности. Из 46 генов, для которых установлено влияние хотя бы на один из эндофенотипов, только для 6 выявлена ассоциация с риском развития шизофрении, при этом не обнаружено взаимосвязи между выраженностью эффектов полиморфизмов на нейрофизиологические показатели и ассоциацией с риском шизофрении. Таким образом, результаты работ с полногеномным сканированием зачастую весьма сложно интерпретировать. Очевидно, что более плодотворным может стать сочетание различных подходов, включающее исследование отдельных генов и отдельных эндофенотипов.

Представляется целесообразным также проведение исследований с одновременным участием сопоставимых групп здоровых и больных шизофренией испытуемых. Однако полноценные исследования такого плана относительно немногочисленны.

В качестве одного из генов-кандидатов, связанных с риском развития шизофрении, рассматривают ген катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) — фермента, принимающего участие в метаболизме катехоламинов. Особенный интерес вызывает полиморфизм *rs4680*, при котором наблюдается замена валина на метионин в положении 158 гена *КОМТ* (полиморфизм Val158Met), приводящая к понижению активности фермента в 3–4 раза. С высокой активностью КОМТ у гомозигот по валиновому аллелю связывают снижение дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре (ПФК). Известна важная роль дофамина в модуляции префронтальной активности через влияния на возбудимость пирамидных (глутаматергических) нейронов и локальных ГАМК-ергических нейронов. Существующие экспериментальные данные показывают, что фармакологические манипуляции активностью дофамина в ПФК улучшают соотношение сигнал/шум при реализации тестов на исполнительные функции, что проявляется в усилении активности, связанной с поддержанием релевантной информации и подавлении отвлекающих сигналов. Показано, что у приматов дофаминовые входы на ПФК критичны для формирования целенаправленного поведения на сигналы внешней среды (для обзора см. Weinberger et al., 2001). Принимая во внимание убедительные доказательства нарушения функций префронтальной коры и связанных с ней нервных сетей при

шизофрении (Weinberger et al., 2001; Eisenberg, Berman, 2010), было высказано предположение, что полиморфизм *rs4680*, оказывающий влияние на активность дофамина в ПФК, будет также влиять на когнитивные функции и поведение, опосредуемое ПФК.

Однако данные, полученные при изучении риска развития шизофрении и показателей когнитивных процессов у носителей различных аллелей, неоднозначны (McIntosh et al., 2007; Funke et al., 2005; Costas et al., 2011; Nunokawa et al., 2007; Wonodi et al., 2006). Нарушение распределения частот различных вариантов *rs4680* у больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми испытуемыми было показано в ряде работ (McIntosh et al., 2007; Funke et al., 2005; Costas et al., 2011), однако имеются и исследования с отрицательными результатами (Nunokawa et al., 2007; Wonodi et al., 2006).

Исследования нейрофизиологических эндофенотипов, которые позволяют оценить функциональное состояние ПФК, оказались несколько более информативными. Было показано, что у больных шизофренией, их здоровых сиблингов, а также психически здоровых лиц с валиновым полиморфизмом КОМТ качество выполнения таких тестов как «n-back» и Висконсинский тест было хуже, а активация префронтальной коры повышена по сравнению с нормативными, что указывает на неэффективность кортикальных процессов (Egan et al., 2001; Barnett et al., 2007; Meyer-Lindenberg et al., 2006). ФМРТ-исследования активации корковых и подкорковых областей мозга у здоровых носителей валинового полиморфизма КОМТ при выполнении тестов на рабочую память обнаружили изменения, сходные с наблюдающимися у больных шизофренией (Bertolino et al., 2006; de Frias et al., 2009; Tan et al., 2007; Ceaser et al., 2013). Вместе с тем противоречивые данные получены и при анализе влияния Val158Met полиморфизма гена КОМТ на характеристики другого нейрофизиологического эндофенотипа шизофрении — антисаккад (Haraldsson et al., 2010; Kattoulas et al., 2010; Ettinger et al., 2008). В единственной работе, одновременно исследовавшей здоровых и больных шизофренией испытуемых (Haraldsson et al., 2010), было обнаружено положительное влияние валинового аллеля на выполнение антисаккад, однако эффект выявлялся только при совокупном анализе больных и здоровых испытуемых. Мета-анализ совокупности проведенных исследований показал в целом слабое влияние полиморфизма Val158Met на выполнение когнитивных поведенческих тестов (Barnett et al., 2008).

Данные о влиянии Val158Met полиморфизма гена *КОМТ* на показатели сенсомоторной фильтрации также противоречивы. Показано, что среди здоровых испытуемых наибольший уровень ПСТ демонстрируют гомозиготы по метиониновому аллелю, однако эффект генотипа выявлялся только у испытуемых мужского пола (Roussos et al., 2008; Quednow et al., 2009). В смешанной по признаку пола выборке больных шизофренией также обнаружено, что самый высокий уровень ПСТ наблюдается у носителей аллельного варианта Met/Met (Quednow et al., 2010), однако величина эффекта генотипа была существенно меньше, чем выявленная ранее у здоровых испытуемых этой же группой исследователей (Quednow et al., 2009). У больных шизофренией женщин не было выявлено влияния Val158Met полиморфизма гена *КОМТ* на уровень ПСТ (Montag et al., 2008). В смешанной по признаку пола выборке китайской популяции больных шизофренией также не наблюдалось влияния *rs4680* на ПСТ, однако обнаружено влияние этого полиморфизма на величину латентного периода АСР (Liu et al., 2013). Следует отметить, что протоколы проведения описанных исследований различались между собой.

Таким образом, к настоящему времени нет ни одной работы, одновременно исследующей влияние Val158Met полиморфизма гена *КОМТ* на ПСТ и другие параметры АСР с использованием унифицированного протокола и в сопоставимых выборках здоровых и больных шизофренией испытуемых. Открытым остается вопрос о влиянии полиморфизма *rs4680* на латентный период АСР и ПСФ.

Открытым остается вопрос о влиянии полиморфизма *rs4680* на торможение волны Р50. В исследовании с участием достаточно представительных групп здоровых и больных шизофренией испытуемых (Shaikh et al., 2011) не было обнаружено влияния этого полиморфизма на параметры Р50. В то же время в работах Lu et al. (2007), а также Liu et al. (2013) показано, что у больных шизофренией с валиновым аллелем связано нарушение торможения потенциала Р50. Следует отметить, что эти исследования существенно различались между собой по этнической принадлежности испытуемых.

В Российской популяции изучения влияния полиморфизма *rs4680* на модификацию АСР, торможение Р50 и выполнение теста с антисаккадами до настоящего времени не проводилось.

Целью работы было изучение базовых показателей, угашения и предстимульной модификации АСР, торможения волны Р50, а также

выполнения теста с антисаккадами в российской популяции здоровых и больных шизофренией носителей различных вариантов Val158Met полиморфизма гена *КОМТ*. Планировалась также оценка уровня катехоламинов в плазме крови как косвенных показателей активности КОМТ.

### Данные генетического анализа

Генетический анализ был проведен у 48 здоровых испытуемых и у 51 больного шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10).

В группе нормы выявлено 14 носителей генотипа Met/Met, 22 носителя генотипа Val/Met и 12 носителей генотипа Val/Val. Это распределение соответствует уравнению Харди-Вайнберга при частоте метионинового аллеля, равной 0,41 ( $\chi^2 = 0,382, p = 0,536$ ).

В группе больных выявлено 17 носителей генотипа Met/Met, 16 носителей — Val/Met, 18 носителей — Val/Val. Анализ показал статистически значимое отклонение распределения от уравнения Харди-Вайнберга при частоте метионинового аллеля, равной 0,49 ( $\chi^2 = 5,78, p = 0,016$ ). Значимых различий в частоте аллелей между группами выявлено не было. В группе больных шизофренией обнаружена тенденция к снижению частоты гетерозиготных носителей по сравнению с нормой ( $\chi^2 = 5,04, p = 0,091$ ).

### Содержание моноаминов в плазме крови у носителей разных вариантов полиморфизма гена катехол-О-метил трансферазы

Статистически значимых эффектов факторов группы или генотипа на уровень адреналина не обнаружено. Дисперсионный анализ выявил значимый эффект группы ( $F_{1,97} = 4,1, p < 0,05$ ), а также взаимодействие эффектов генотипа и группы на уровень норадреналина ( $F_{1,2,95} = 4,9, p < 0,05$ ). В группе нормы у гомозиготных носителей по Met аллелю наблюдалась тенденция к повышению содержания норадреналина в плазме крови по сравнению с гетерозиготными ( $p = 0,093$ ) и гомозиготными по Val аллелю ( $p = 0,084$ ) носителями. Напротив, в группе шизофрении наименьший уровень норадреналина наблюдался у лиц с генотипом Met/Met, который был значимо ниже ( $p = 0,044$ ), чем у носителей генотипа Val/Val и на уровне тенденции ( $p = 0,051$ ) ниже, чем у гетерозиготных носителей (рис. 1).

Существенного влияния факторов группы и генотипа на содержание дофамина и ДОФУК обнаружено не было, однако выявлен статистически значимый эффект генотипа на отношение ДОФУК/дофамин

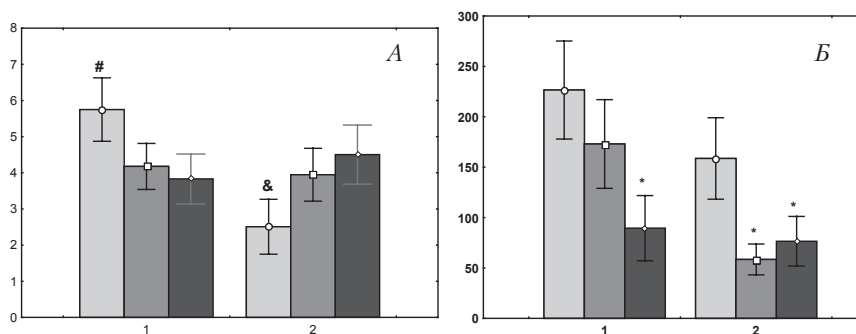


Рис. 26. А — содержание норадреналина, Б — показатель обмена дофамина в плазме крови у носителей различных полиморфных вариантов Val158/Met гена КОМТ

По оси абсцисс группы испытуемых: 1 — группа нормы, 2 — группа больных шизофренией; по оси ординат: А — содержание норадреналина, нМ; Б — отношение ДОФУК/ дофамин;  — Met/Met;  — Val/Met;  — Val/Val; # —  $p < 0,1$ ; & —  $p < 0,05$  по сравнению с носителями Val/Val генотипа; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с носителями Met/Met генотипа

(показатель обмена дофамина): наибольшее значение этого показателя наблюдалось у носителей генотипа Met/Met (рис. 26). Эффект группы (снижение отношения ДОФУК/ дофамин у больных по сравнению с нормой) наблюдался на уровне тенденции ( $F_{1,97} = 3,2$ ,  $p = 0,059$ ), а взаимодействие эффектов группы и генотипа не было статистически значимым ( $F_{1,2,95} = 1,23$ ,  $p > 0,1$ ).

### Влияние полиморфизма гена катехол-О-метил трансферазы на показатели обработки сенсомоторной информации на модели предстимульной модификации АСР

После удаления артефактных записей в анализ показателей АСР вошли 47 здоровых испытуемых и 46 больных шизофренией.

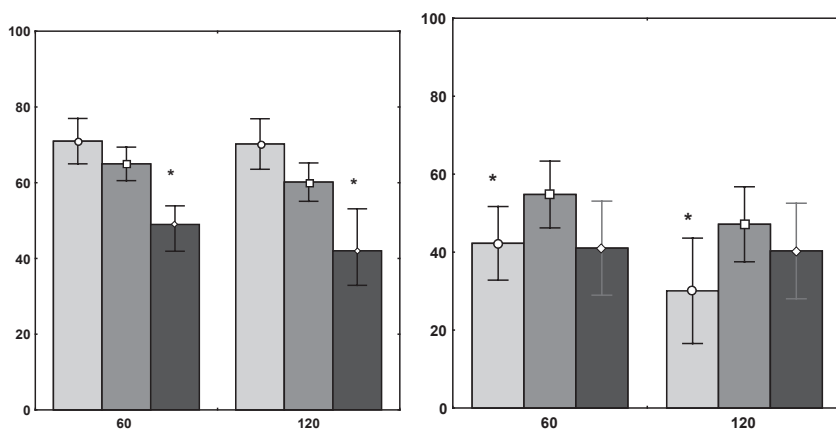
По показателям базовой амплитуды АСР статистически значимых различий между группами обнаружено не было (табл. 26). Базовые значения ЛП в группе больных были существенно увеличены по сравнению с нормой. У больных шизофренией также обнаружен статистически значимый дефицит предстимульного торможения при ИО = 60 мс и тенденция к снижению ПСТ при ИО = 120 мс в условиях регистрации с левого глаза. Межгрупповые различия ПСТ при регистрации с правого глаза отсутствовали.

Таблица 26.

**Показатели АСР и ее предстимульной модификации в группах нормы и больных шизофренией (среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка)**

	Больные шизофренией (n = 46)	Норма (n = 47)	Значимость отличий от группы нормы
Амплитуда АСР, левый глаз (мкВ)	41,2 $\pm$ 10,3	58,7 $\pm$ 21,1	p = 0,48
Амплитуда АСР, правый глаз (мкВ)	49,4 $\pm$ 13,0	57,3 $\pm$ 17,1	p = 0,73
ЛП АСР, левый глаз (мс)	66,3 $\pm$ 1,9	60,0 $\pm$ 1,3	p = 0,006
ЛП АСР, правый глаз (мс)	68,4 $\pm$ 2,2	59,4 $\pm$ 1,2	p = 0,0004
ПСТ при ИО = 60 мс, левый глаз (%)	50,2 $\pm$ 4,4	62,3 $\pm$ 3,5	p = 0,0138
ПСТ при ИО = 60 мс, правый глаз (%)	57,8 $\pm$ 4,5	61,7 $\pm$ 4,2	p = 0,52
ПСТ при ИО = 120 мс, левый глаз (%)	43,2 $\pm$ 7,1	58,5 $\pm$ 4,6	p = 0,068
ПСТ при ИО = 120 мс, правый глаз (%)	53,3 $\pm$ 5,1	56,3 $\pm$ 5,3	p = 0,68

Дисперсионный анализ параметров АСР у носителей различных генотипов в исследуемых группах выявил значимые различия по показателям ПСТ при ИО = 60 мс с левого глаза ( $F_{5,91} = 2,8$ ,  $p < 0,05$ ), а также



**Рисунок 27. Предстимульное торможение АСР с левого глаза у носителей различных полиморфных вариантов Val158/ Met гена КОМТ в нормы (А) и у больных шизофренией (Б). По оси абсцисс — интервал опережения предстимула, мс; по оси ординат — ПСТ, %.**

— Met/Met; — Val/Met; — Val/Val. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с носителями Met/ Met генотипа; # —  $p < 0,05$  по сравнению с носителями Met/ Met генотипа из группы нормы

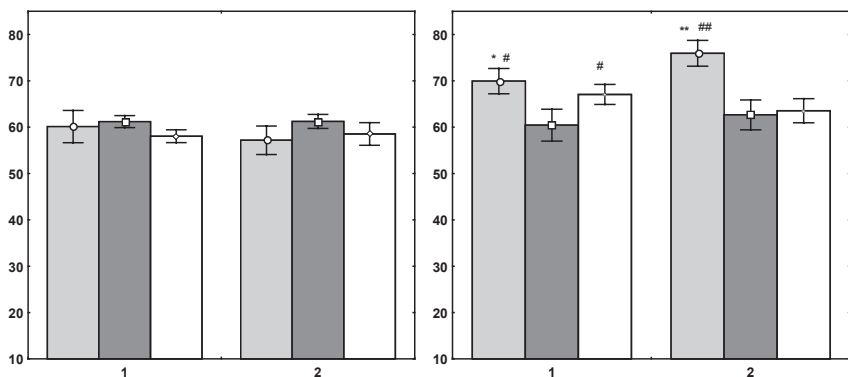


Рисунок 28. Базовый латентный период АСР у носителей различных полиморфных вариантов Val158/ Met гена КОМТ в группе нормы (А) и у больных шизофренией (Б). По оси абсцисс: 1 – левый глаз, 2 – правый глаз; по оси ординат – латентный период АСР, с.

□ – Met/Met; ■ – Val/Met; ■ – Val/Val. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с гетерозиготными носителями; # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$  по сравнению с носителями соответствующего генотипа из группы нормы

ЛП с левого ( $F_{5,91} = 3,7$ ,  $p < 0,01$ ) и правого ( $F_{5,91} = 8,6$ ,  $p < 0,0001$ ) глаза. В группе нормы наименьшие значения ПСТ наблюдались у носителей Val/Val генотипа. В группе больных существенного влияния генотипа на ПСТ не обнаружено. Однако при сравнении с нормой значимое снижение уровня ПСТ наблюдалось только у больных шизофренией с генотипом Met/Met (рис. 27).

Влияние фактора генотипа на величину ЛП обнаружено только в группе Ш. При регистрации с левого глаза этот показатель был наибольшим у гомозиготных по Met носителей, а наименьшим – у гетерозиготных носителей. Удлинение ЛП относительно уровня нормы наблюдалось у гомозиготных носителей как по Val, так и по Met. При регистрации с правого глаза удлинение ЛП в сравнении с нормой обнаружено только у больных с генотипом Met/Met (рис. 28).

### Корреляционные связи между нейрофизиологическими и биохимическими показателями

В группе нормы выявлена положительная корреляция между ПСТ при ИО = 60 мс и отношением ДОФУК/ дофамин ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,046$ ). В группе шизофрении эта связь не была достоверной ( $r = 0,21$ ,  $p > 0,1$ ),



однако наблюдалась положительная корреляция между ПСТ при ИО = 120 мс и уровнем адреналина ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,024$ ). В группе шизофрении обнаружена также отрицательная корреляция между величиной латентного периода АСР и уровнем норадреналина ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,025$  для левого глаза и  $r = -0,44$ ,  $p = 0,016$  — для правого), которой не наблюдалось в группе Н ( $r = 0,18$ ,  $p > 0,1$ ).

Таким образом, нами впервые проведено одновременное исследование предстимульной модификации АСР в сопоставимых по этнической принадлежности и полу группах здоровых и больных шизофренией носителей различных вариантов полиморфизма *rs4680* гена *КОМТ* и обнаружено, что влияние полиморфизма на ПСТ в этих условиях проявляется только у здоровых испытуемых. Результаты, полученные в группе нормы, согласуются с данными литературы (Roussos et al., 2008; Quednow et al., 2009). Данные, полученные в группе больных шизофренией, противоречат результатам Quednow et al. (2010), однако согласуются с данными Montag et al. (2008) и Liu et al. (2013).

В отличие от ПСТ влияние генотипа на другой потенциальный эндотип шизофрении — латентный период АСР — выявлено только у больных шизофренией. Эффект полиморфизма *rs4680* в отношении ЛП АСР у больных шизофренией был показан ранее (Liu et al., 2013). Однако в отличие от нашего исследования, возрастание времени ответа авторы наблюдали только у носителей генотипа Val/Val относительно объединенной выборки (Met/Met + Val/Met). Причины указанных расхождений предстоит исследовать, однако можно отметить, что латентные периоды, зарегистрированные Liu у носителей всех генотипов, были существенно выше, чем полученные нами и другими авторами (Сторожева и др., 2011; Swerdlow et al., 2007). Это противоречие может быть связано с этническими особенностями испытуемых, неоднородностью выборки по признаку пола и использованием для стимуляции чистого тона, а не широкополосного шума, рекомендованного Консорциумом по изучению генетики шизофрении (Swerdlow et al., 2007).

Различия эффектов полиморфизма гена *КОМТ* на когнитивные и психофизиологические показатели у здоровых и больных шизофренией испытуемых отмечаются и в других исследованиях (Barnett et al., 2007). Эти данные могут указывать на значение взаимодействия полиморфизмов гена *КОМТ* и других генов-кандидатов как для риска развития заболевания, так и для индивидуальных особенностей его патогенеза. Показанные нами различия влияния полиморфизма *rs4680*

на уровень норадреналина в крови у больных и здоровых испытуемых свидетельствуют, что патогенез заболевания может быть обусловлен взаимодействием продуктов полиморфных вариантов гена *КОМТ* и генов других ферментов, регулирующих метаболизм катехоламинов.

В пользу этого предположения свидетельствуют также изменение профиля корреляционных связей между уровнем ПСТ и содержанием различных моноаминов в крови. В частности, в группе больных шизофренией не было выявлено корреляции ПСТ с отношением ДОФУК/дофамин, которая наблюдалась у здоровых испытуемых.

### **Влияние полиморфизма гена катехол-О-метил трансферазы на характеристики антисаккад**

В анализ вошли данные 65 человек, выполнивших тест с антисаккадами, у которых был определен полиморфизм *КОМТ* (Val158/Met).

#### **Группа нормы**

В группу нормы включены данные 31 здоровых добровольцев, из которых у 8 чел. генотип определен как Met/Met гомозигота, у 15 чел. — Val/Met гетерозигота, у 8 чел. — Val/Val гомозигота.

Таблица 27

#### **Характеристики саккад для трех вариантов генотипа *КОМТ* в группе нормы**

Группа	Группа 1 Met/Met n = 8	Группа 2 Val/Met n = 15	Группа 3 Val/Val n = 8	Уровень значимости Манн-Уитни
Ошибки, %	5,36 ± 0,99	4,36 ± 0,84	5,17 ± 1,84	
Латентный период (ЛП), мс	284,3 ± 17,1	278,3 ± 10,0	296,9 ± 31,7	
Вариативность ЛП — сигма, мс	51,00 ± 5,71	53,19 ± 4,06	73,90 ± 13,36	p = 0,059 <sup>(1,3)</sup>

Анализ характеристик саккад не выявил значимых отличий между группами здоровых испытуемых с разным генотипом по показателям среднего процента ошибок, допускаемых при выполнении теста, и по латентному периоду правильных саккад (табл. 27). Отличия выявлены только по показателю вариативности латентных периодов, который в группе Val/Val был существенно выше, чем в группах Met/Met и Val/Met, и отличался на уровне статистически значимой тенденции от группы Met/Met (см. табл. 27).

При анализе медленных потенциалов ЭЭГ — условно-негативной волны (УНВ), развивающейся в период ожидания периферического

стимула, — оценивали амплитуду потенциалов в лобных (Fz, F3, F4), центральных (Cz, C3, C4) и теменных (Pz, P3, P4) областях коры, активность которых наиболее тесно связана с процессами преднастройки (Славущая, Шульговский, 2004). Анализировали только ранний этап УНВ (в интервале 1000–800 мс до ПС) как отражающий когнитивные аспекты преднастройки.

Дисперсионный анализ (ANOVA) амплитуды медленных потенциалов, проведенный для трех генотипов (Met/Met, Val/Met и Val/Val) по факторам «Генотип» ( $n = 3$ ), «Отведение» ( $n = 3$ ), «Латеральность» ( $n = 3$ ) не выявил значимых различий между группами с разным генотипом.

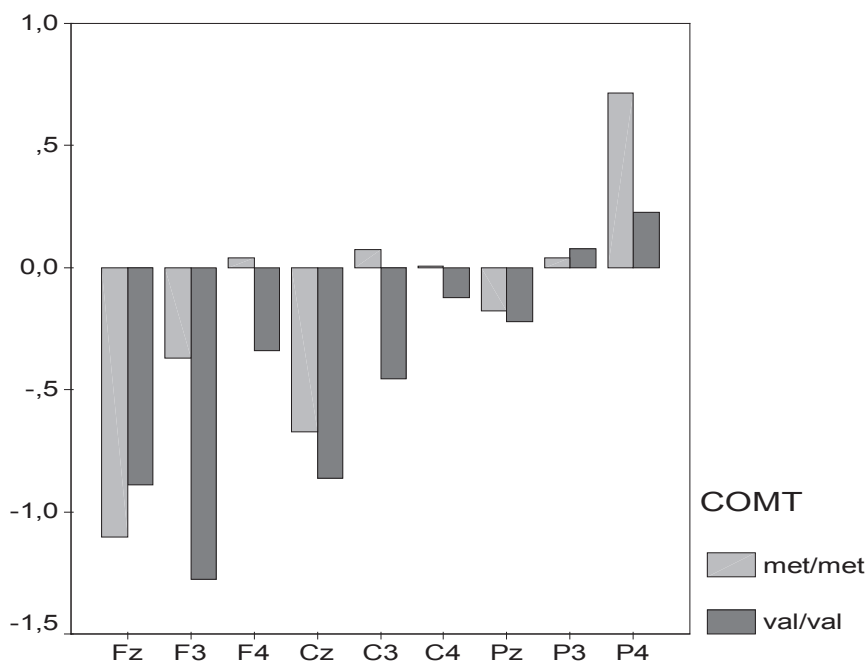


Рис. 29. Амплитуда потенциалов здоровых испытуемых в тесте с антисаккадами в группах с вариантами генотипа КОМТ — Met/Met (светлые столбы) и Val/Val (темные столбы) в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС). F3 ( $p = 0,067$ )

По оси ординат — амплитуда УНВ (мкВ), по оси абсцисс — отведения ЭЭГ

Определенные различия получены при сравнении групп Met/Met и Val/Val, в которых характеристики потенциалов различались в наибольшей степени, тогда как значения группы Val/Met были промежуточными. Сравнение групп Met/Met и Val/Val показало значимость фактора «Генотип» — ( $F(1,13) = 4,72, p = 0,049$ ), что было обусловлено более высокими амплитудами негативного отклонения, отражающего активацию коры, в группе с валиновым вариантом генотипа (рис. 29).

Ближкие результаты получены также при сравнении двух вариантов генотипа — объединенной группы Met с метиониновой аллелью (Met/Met + Val/Met) с группой Val/Val. При сравнении характеристик саккад в группе Val/Val также найдена повышенная вариативность ЛП (табл. 28). Наряду с этим, в группе Val/Val амплитуда УНВ была выше, чем в объединенной группе Met в лобно-центральной области. Фактор «Генотип» был значимым на уровне тенденции при проведении сравнения для отведений F3, F4, C3, C4 по факторам «Генотип» ( $n = 2$ ), «Отведение» ( $n = 2$ ) и «Полушарие» ( $n = 2$ ):  $F(1,28) = 3,87, p = 0,059$  (рис. 30).

Хотя сочетанный фактор «Генотип x Полушарие» не достиг уровня значимости, обращает внимание, что в объединенной группе Met, в отличие от группы Val/Val, в отведениях правого полушария негативное отклонение отсутствовало (см. рис. 30).

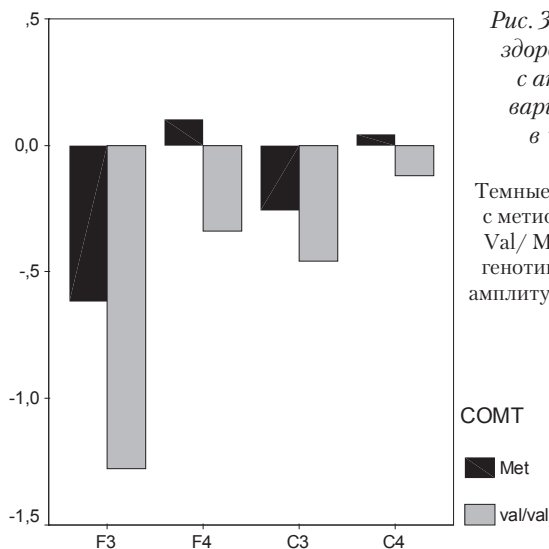


Рис. 30. Амплитуда потенциалов здоровых испытуемых в тесте с антисаккадами с разными вариантами генотипа COMT в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС).

Темные столбы — объединенная группа с метиониновой аллелью (Met/Met + Val/Met); светлые столбы — группа с генотипом Val/Val. По оси ординат — амплитуда УНВ (мкВ), по оси абсцисс — отведения ЭЭГ

Таблица 28

**Характеристики саккад для двух вариантов генотипа КОМТ в группе нормы**

Группа	Группа 1 Met/Met + Val/Met n = 23	Группа 2 Val/Val n = 8	Уровень значимости Манн-Уитни
Ошибки, %	4,71 ± 0,64	5,17 ± 1,84	
Латентный период (ЛП), мс	280,4 ± 8,6	296,9 ± 31,7	
Вариативность ЛП (в.ЛП), мс	52,42 ± 3,24	73,90 ± 13,36	p = 0,067

**Группа шизофрении**

В анализ вошли данные 34 больных шизофренией (рубрика F20 по МКБ-10), которые распределились по генотипу КОМТ следующим образом: Met/Met гомозигота — 9 чел., Val/Met гетерозигота — 12 чел., Val/Val гомозигота — 13 чел.

**Качество выполнения теста с антисаккадами больными шизофренией с разными вариантами генотипа КОМТ**

Таблица 29

**Характеристики саккад для трех вариантов генотипа КОМТ в группе больных шизофренией**

Группа	Группа 1 Met/Met n = 9	Группа 2 Val/Met n = 12	Группа 3 Val/Val n = 13	Уровень значимости Манн-Уитни
Ошибки, %	16,21 ± 5,37	14,06 ± 4,04	19,02 ± 4,20	
Латентный период (ЛП), мс	405,2 ± 27,0	345,5 ± 27,6	472,7 ± 41,6	Z = 2,34 <sup>(2,3)</sup> p = 0,019
Вариативность ЛП (в.ЛП), мс	108,83 ± 14,49	86,9 ± 8,57	173,75 ± 27,73	Z = 1,90 p = 0,057 <sup>(1,3)</sup> Z = 2,77 p = 0,005 <sup>(2,3)</sup>

Качество выполнения теста у больных было существенно снижено по сравнению с нормой — процент ошибок увеличен в 3 и более раз, длительность латентных периодов и их вариативность также были заметно выше значений группы нормы (табл. 4).

Сравнение групп больных с разными генотипами КОМТ показало, что процент допускаемых при выполнении теста ошибок в группах с разными генотипами был близким. Влияние генотипа обнаружено для показателей латентных периодов (ЛП) антисаккад и вариативности ЛП (табл. 29). По этим показателям качество выполнения теста было

наиболее высоким в группе Val/Met и наиболее низким — в группе Val/Val, в группе Met/Met все характеристики имели промежуточное значение. В группе Val/Met средний ЛП саккад составил  $345,5 \pm 27,6$  мс, в группе Val/Val —  $472,7 \pm 41,6$  мс, различия между этими группами были статистически значимыми ( $p = 0,019$ ) (табл. 29). Показатель вариативности ЛП в группе Val/Val также был достоверно увеличен по сравнению с группой Val/Met ( $p = 0,005$ ) и на уровне тенденции превышал значения этого показателя в группе Met/Met ( $p = 0,057$ ) (табл. 29). Значимые отличия между группами больных Met/Met и Val/Met не обнаружены.

Сходные результаты получены также при сравнении объединенной группы больных с Met аллелью (Met/Met + Val/Met,  $n = 21$ ) с группой больных Val/Val ( $n = 13$ ), которое обнаружило различия по характеристикам саккад: в группе Val/Val латентный период правильных саккад был значимо выше, чем в группе Met ( $472,7 \pm 41,6$  мс против  $371,1 \pm 20,2$  мс,  $p = 0,042$ ,  $Z = 2,04$ ), также как и показатель вариативности ЛП ( $173,75 \pm 27,73$  мс против  $96,30 \pm 8,06$  мс,  $p = 0,004$ ,  $Z = 2,82$ ).

Таким образом, в группе больных шизофренией, также как и у здоровых испытуемых вариант полиморфизма КОМТ Val/Val ассоциировался с наиболее низким качеством выполнения антисаккад. Однако самые высокие показатели выполнения теста выявлены для полиморфизма Val/Met, а не Met/Met, как в группе нормы.

Анализ амплитуды медленных потенциалов в группе больных шизофренией выявил определенные отличия по показателям активности лобно-центрально-теменных областей коры, обусловленные разными вариантами полиморфизма гена КОМТ. Значимость взаимодействия «Генотип  $\times$  Полушарие» (схема  $3 \times 3$ ) обнаружена при сравнении трех генотипов (Met/Met, Val/Met и Val/Val):  $F(4,53) = 3,63$ ,  $p = 0,011$ ), при сравнении генотипов Val/Met и Val/Val:  $F(2,40) = 9,25$ ,  $p = 0,001$  и при сравнении объединенной группы Met (Met/Met + Val/Met) с группой Val/Val:  $F(2,56) = 7,30$ ,  $p = 0,007$ ). При сравнении средних в группах Met и Val/Val различия найдены в отведениях F4 ( $p = 0,09$ ) и P3 ( $p < 0,05$ ). Эти результаты обусловлены тем, что только в группе Val/Val негативное отклонение зарегистрировано в лобных и центральных отведениях как левого, так и правого полушария, а в группах Met/Met и Val/Met в правом полушарии, также как и в группе нормы, наблюдалась зона позитивности (рис. 31). В левом теменном отведении P3, напротив, в группах Met/Met и Val/Met регистрировалось негативное отклонение, а в группе Val/Val — позитивное (рис. 31).

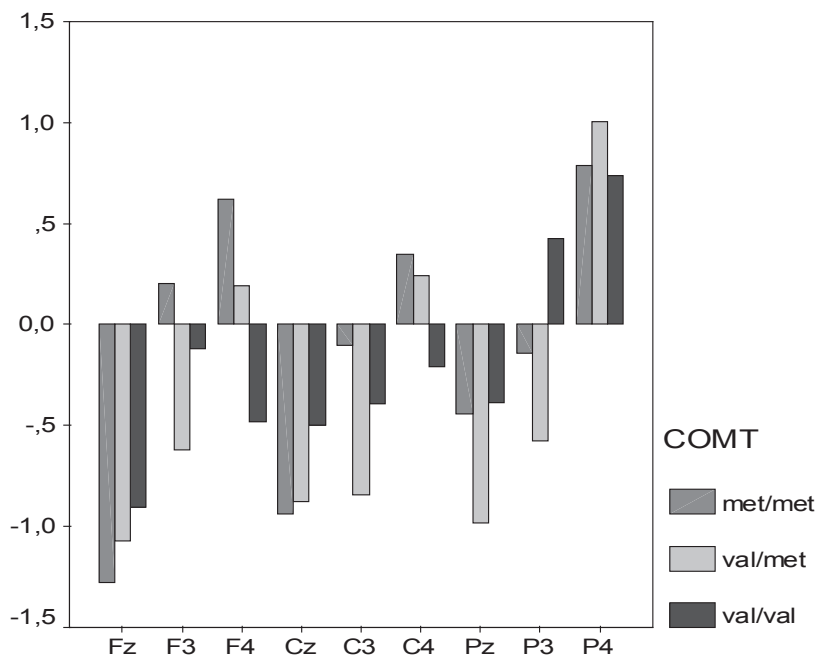


Рис. 31. Амплитуда потенциалов больных шизофренией в тесте с антисаккадами с разными вариантами генотипа КОМТ в 1-ом интервале анализа (1000–800 мс до ПС).

По оси ординат — амплитуда УНВ (мкВ), по оси абсцисс — отведения ЭЭГ

Максимальная амплитуда негативного отклонения зарегистрирована в группе Val/Met в медиальном лобном отведении Fz. В группе Val/Val амплитуда негативности была низкой, особенно в отведении F3 (рис. 31).

### Сравнительный анализ групп нормы и шизофрении

Попарное сравнение групп нормы и шизофрении с разными вариантами генотипа КОМТ во всех случаях обнаружило достоверное снижение качества выполнения антисаккад у больных по сравнению с нормой — увеличение процента ошибок, удлинение латентных периодов и увеличение вариативности их длительности ( $p < 0,05$ ).

Сравнение групп нормы и больных с учетом генотипа по гену КОМТ не обнаружило взаимодействия факторов «Группа» и «Генотип».

Вместе с тем для объединенной выборки здоровых испытуемых и больных шизофренией была найдена значимость сочетанного фактора «Генотип x Латеральность» при анализе по факторам «Генотип» ( $n = 3$ ), «Область» ( $n = 3$ ), «Латеральность» ( $n = 3$ ):  $F(4,88) = 2,90$ ,  $p = 0,032$ . Близкие результаты получены также при сравнении двух вариантов генотипа — объединенной группы Met (Met/Met + Val/Met) с группой Val/Val: «Генотип x Латеральность» —  $F(2,92) = 3,62$ ,  $p = 0,037$ .

Сравнение средних значений амплитуды потенциалов ЭЭГ у носителей одинаковых генотипов показало в группе Val/Val достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение амплитуды негативности в левом лобном отведении (F3) у больных шизофренией по сравнению с группой нормы ( $-0,12 \pm 0,38$  мкВ против  $-1,28 \pm 0,35$  мкВ соответственно). Следует отметить, что среди здоровых испытуемых амплитуда негативного отклонения в группе Val/Val была наиболее высокой, а среди больных шизофренией — наиболее низкой.

В группе Met/Met отличия на уровне тенденции найдены также в 1-м интервале анализа для правого лобного отведения (F4,  $p = 0,06$ ). В группе Val/Met амплитуда УНВ в группах нормы и больных существенно не отличалась, что наряду со сравнительно хорошими показателями выполнения теста также свидетельствует в пользу предположения о протекторной роли гетерозиготы в отношении выраженности нейрофизиологических нарушений при шизофрении.

### Обсуждение

Таким образом, полученные данные показали отчетливое влияние полиморфизма гена КОМТ на показатели выполнения теста с антисаккадами как в группе нормы, так и в группе больных шизофренией. В целом результаты свидетельствуют об относительно сниженном качестве выполнения АС (по показателям латентности саккад и ее вариативности) и сниженной функциональной эффективности префронтальной активации у здоровых испытуемых и больных шизофренией с валиновым полиморфизмом КОМТ.

Есть основания полагать (см. раздел «Исследование эффективности контроля поведения и функционального состояния префронтальной коры в норме и при шизофрении»), что показатели латентного периода и его вариативности отражают функциональное состояние нервных сетей префронтальной коры, отвечающих за исполнительные функции. Увеличение ЛП антисаккад у больных по сравнению с нормой,



по-видимому, обусловлено нарушениями в нейронных сетях ПФК, которые обеспечивают реализацию последовательности когнитивных операций, необходимых для выполнения АС (Levy et al., 2004). Показано, что вариативность ЛП отражает специфичный и независимый от длительности ЛП функциональный дефицит (Smyrnis et al. 2009), который, по крайней мере отчасти, обусловлен флуктуациями во времени нарастания нейрональной активности во фронтальном поле глаз до порогового для генерации саккады уровня (Schall et al., 2002). Таким образом, согласно полученным данным, полиморфизм гена КОМТ оказывает влияние на показатели, отражающие функциональное состояние ПФК, и это согласуется с особой ролью КОМТ в работе ПФК (Ira et al., 2013).

Известно, что катехол-О-метилтрансфераза отвечает за инактивацию дофамина (ДА) в ПФК, при этом замена метионина на валин в гене КОМТ повышает активность фермента в 3-4 раза. Т.е. можно ожидать снижение уровня дофамина в ПФК у лиц с валиновой мутацией. ДА модуляция нейронных сетей ПФК стабилизирует их активность и участвует в обеспечении рабочей памяти, концентрации внимания на выполнении текущей задачи, поддержании оптимального соотношения сигнал/ шум. На животных моделях было показано, что нарушения дофаминэргических влияний на ПФК приводят к дезорганизации импульсной активности ее нейронов (O'Donnell et al., 1999). Можно предположить, что недостаточная ДА модуляция нейронных сетей ПФКу лиц с полиморфизмом Val/Val приводит к снижению стабильности нейрональной активности, что может быть причиной увеличения латентности АС и повышения ее вариативности.

Влияние генотипа по КОМТ в группах нормы и шизофрении несколько отличалось при большей выраженности эффектов в группе больных.

Так, удлинение латентного периода и увеличение его вариативности было характерно как для здоровых носителей полиморфизма Val/Val, так и для больных шизофренией. Однако наилучшие показатели в группе нормы наблюдались для носителей полиморфизма Met/Met, а в группе больных — Met/Val. Соответственно, среди здоровых испытуемых максимальные отличия наблюдались между группами Met/Met и Val/Val, при этом удлинение ЛП не достигло уровня значимости, а увеличение вариативности ЛП было значимым только на уровне тенденции. В группе больных оба показателя достоверно различались между носителями полиморфизмов Met/Val и Val/Val.

В обеих группах также обнаружено влияние полиморфизма гена КОМТ на характеристики УНВ, главным образом в лобно-центральной области коры.

В группе нормы для генотипа Val/Val амплитуда УНВ, отражающая уровень активации коры, была достоверно выше по сравнению с генотипом Met/Met, особенно в левых лобных и центральных отведениях (F3, C3). Эти результаты можно рассматривать как проявление снижения эффективности лобной активации в группе с генотипом Val/Val (Callicott et al, 1999), обусловленное сравнительно низким уровнем дофамина.

У больных шизофренией наиболее существенным оказалось влияние полиморфизма КОМТ на межполушарные особенности активации коры (фактор «Генотип x Латеральность»). Для больных с генотипом Val/Val было характерно симметричное распределение зоны УНВ низкой амплитуды в лобно-центральной области, при этом в отведениях средней линии и левого полушария амплитуда негативности была заметно ниже, чем в группе Met/Val, а в правом полушарии, напротив, выше, т.к. у носителей генотипов Met/Met и Met/Val в правых отведениях регистрировалось позитивное отклонение. Интересным представляется также тот факт, что в группе Met/Met негативное отклонение наблюдалось только в отведениях средней линии и отсутствовало в отведениях левого и правого полушарий (рис. 6). Таким образом, нарушения топографии УНВ при шизофрении обнаружены для всех вариантов генотипа КОМТ, и это, очевидно, отражает характерную для заболевания дисфункцию ПФК (Eisenberg, Berman, 2010; Weinberger et al., 1986; 2001).

Влияние полиморфизма гена КОМТ на межполушарный баланс активации коры, которое обнаружено для объединенной группы нормы и больных и для группы больных шизофренией, можно интерпретировать как проявление влияния уровня активности дофамина на межполушарный баланс в сторону доминирования активации левого полушария. Известно, что дофаминэргическая система более тесно связана с левым полушарием и обеспечивает тоническую активацию мозга, связанную с подготовкой и поддержанием моторной деятельности (Tucker, Williamson, 1984).

Результаты проведенного исследования согласуются с данными других авторов о влиянии генотипа КОМТ на выполнение когнитивных тестов на исполнительные функции (Висконсинский тест, n-back

и др.), согласно которым качество выполнения задач ниже у носителей валинового генотипа (Egan et al., 2001; Barnett et al., 2007, 2008; Wirgene et al., 2010). Данные, полученные в группе здоровых испытуемых по активации коры в период подготовки АС, также соотносятся и с результатами фМРТ исследований, в которых было показано, что полиморфизм Val/Val гена КОМТ ассоциируется со сниженным качеством выполнения тестов и повышенной активацией ПФК (Egan et al., 2001; deFrias et al., 2009; Meyer-Lindenberg et al., 2006; Ceaser et al., 2013).

### Заключение

Совокупность полученных результатов свидетельствует об избирательности влияния полиморфизма rs4680 на различные нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении. Так, влияние указанного полиморфизма на показатели фильтрации сенсомоторной информации в модели АСР (нарушение ПСТ у носителей валиновой гомозиготы) проявляется только у здоровых испытуемых. В то же время эффект rs4680 на снижение скорости обработки сенсомоторной информации, оцениваемой по латентному периоду АСР, наблюдается только у больных шизофренией — носителей гомозиготных генотипов Met/Met и Val/Val.

Анализ антисаккад показал сходный характер влияния генотипа КОМТ на качество выполнения теста у здоровых испытуемых и больных шизофренией, которое было существенно снижено у носителей валиновой гомозиготы. Однако характер взаимосвязи между генотипом КОМТ и параметрами активации коры мозга в группах нормы и шизофрении отличался. Наиболее близкие к оптимальным характеристики активации коры наблюдались у здоровых носителей метиониновой гомозиготы и у больных шизофренией — носителей гетерозиготы.

В целом полученные данные свидетельствуют о протекторной роли гетерозиготности по rs4680 в отношении риска возникновения и развития шизофренического процесса.

Обнаруженные особенности влияния полиморфизма rs4680 на исследованные нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении создают предпосылки использования комплексных генетических и нейрофизиологических подходов для изучения патобиологических механизмов заболевания и создания специализированных диагностических тест-систем.

### Литература

1. Славущая М.В., Шульговский В.В. Потенциалы головного мозга человека перед антисаккадами. Журн. высш. нервн. деят. 2004. 54(3): 320–330.
2. Сторожева З.И., Киренская А.В., Лазарев И.Е., Новотоцкий-Власов В.Ю., Самылкин Д.В., Фастовцов Г.А. Исследования предстимульной модификации акустической стартл-реакции в российской популяции психически здоровых лиц и больных шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. 111(2): 72–75.
3. Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Müller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. Mol. Psychiatry. 2007, May. 12(5): 502–509.
4. Barnett J.H., Scoriels L., Munafo M.R. Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. Biol. Psychiatry. 2008. 64: 137–144.
5. Bertolino A., Rubino V., Sambataro F., Blasi G., Latorre V., Fazio L., Caforio G., Petruzzella V., Kolachana B., Hariri A., Meyer-Lindenberg A., Nardini M., Weinberger D.R., Scarabino T. Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by comt val158met genotype. Biol. Psychiatry. 2006. 60: 1250–1258.
6. Callicott J.H., Mattay V.S., Bertolino A., Finn K., Coppola R., Frank J.A., Goldberg T.E., Weinberger D.R. Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. Cereb. Cortex. 1999. 9: 20–26.
7. Ceaser A., Csernansky J.G., Barch D.M. COMT influences on prefrontal and striatal blood oxygenation level-dependent responses during working memory among individuals with schizophrenia, their siblings, and healthy controls. Cogn. Neuropsychiatry. 2013, Jul. 18(4): 257–283.
8. Costas J., Sanjuán J., Ramos-Ríos R., Paz E., Agra S., Ivorra J.L., Páramo M., Brenlla J., Arrojo M. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val-158Met and schizophrenia: new data and meta-analysis. J. Psychiatr. Res. 2011, Jan. 45(1): 7–14. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.04.021. Epub 2010. May. 20.
9. De Frias C.M., Marklund P., Eriksson E., Larsson A., Oman L., Annerbrink K., Bäckman L., Nilsson L.G., Nyberg L. Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. J. Cogn. Neurosci. 2009. 22: 1614–1622.
10. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R. Effect of comt val108/158 met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. 98: 6917–6922.

11. Eisenberg D.P., Berman K.F. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010. 35: 258–277.
12. Funke B., Malhotra A.K., Finn C.T., Plocik A.M., Lake S.L., Lencz T., DeRosier P., Kane J.M., Kucherlapati R. KMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav. Brain Funct.* 2005, Oct. 18. 1:19–23.
13. Greenwood T.A., Lazzaroni L.C., Murray S.H., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J., Green M.F. et al. Analysis of 94 genes and 12 endophenotypes of schizophrenia from Consortium of genetics of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2011. 168. 9: 930–946.
14. Hallett P.E. Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision Res.* 1978. 18: 1279–1296.
15. Liu X., Hong X., Chan R.C., Kong F., Peng Z., Wan X., Wang C., Cheng L. Association study of polymorphisms in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit and catechol-o-methyl transferase genes with sensory gating in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013, Oct. 30. 209(3): 431–438.
16. Lu B.Y., Martin K.E., Smith A.K., Lewis S.F., Escamilla M.A., Miller C.A., Caffe J.M. Effect of catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on h50 gating endophenotype in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2007. 62: 822–825.
17. McIntosh A.M., Baig B.J., Hall J., Job D., Whalley H.C., Lymer G.K., Moorhead T.W., Owens D.G., Miller P., Porteous D., Lawrie S.M., Johnstone E.C. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol. Psychiatry*. 2007, May 15. 61(10): 1127–1134. Epub. 2006. Oct. 2.
18. Meyer-Lindenberg A., Nichols T., Callicott J.H., Ding J., Kolachana B., Buckholz J., Mattay V.S., Egan M., Weinberger D.R. Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Mol. Psychiatry*. 2006. 11: 867–877.
19. Montag C., Hartmann P., Merz M., Burk C., Reuter M. D2 receptor density and prepulse inhibition in humans: negative findings from a molecular genetic approach. *Behav. Brain Res.* 2008, Mar. 5. 187(2): 428–432.
20. Nunokawa A., Watanabe Y., Muratake T., Kaneko N., Koizumi M., Someya T. No associations exist between five functional polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci. Res.* 2007, Jul. 58(3): 291–296. Epub. 2007, Apr. 7.
21. Quednow B.B., Schmechtig A., Ettinger U., Petrovsky N., Collier D.A., Vollenweider F.X., Wagner M., Kumari V. Sensorimotor gating depends on polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase, but not on neuregulin-1 Arg38Gln genotype: a replication study. *Biol. Psychiatry*. 2009, Sep 15. 66(6): 614–620.

22. Quednow B.B., Wagner M., Mössner R., Maier W., Kühn K.U. Sensorimotor gating of schizophrenia patients depends on Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism. *Schizophr. Bull.* 2010, Mar. 36(2): 341–346.
23. Roussos P., Giakoumaki S.G., Rogdaki M., Pavlakis S., Frangou S., Bitsios P. Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychol. Med.* 2008, Nov. 38(11): 1651–1658.
24. Sanders A.R., Duan J., Leinson D.F., Shi J., He D., Hou C., Burrell G.I. et al. No association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implication for psychiatric genetics. *Am. J. Psychiatry.* 2008. 165: 497–506.
25. Shaikh M., Hall M.H., Schulze K., Dutt A., Walshe M., Williams I., Constante M. et al. Do KOMT, BDNF and NRG1 polymorphisms influence P50 sensory gating in psychosis? *Psychol. Med.* 2011. 41: 263–276.
26. Smyrnis N., Karantinos T., Malogiannis I., Theleritis C., Mantas A., Stefanis N.C., Hatzimanolis J., Evdokimidis I. Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2009. 168: 129–136.
27. Swerdlow N.R., Sprock J., Light G.A., Cadenhead K., Calkins M.E., Dobie D.J., Freedman R. Multi-site studies of acoustic startle and prepulse inhibition in humans: initial experience and methodological considerations based on studies by the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007, May. 92(1–3): 237–251.
28. Tan H.-Y., Chen Q., Sust S., Buckholtz J.W., Meyers J.D., Egan M.F., Mattay V.S., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Callicott J.H. Epistasis between catechol-o-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. 104: 12536–12541.
29. Tucker D.M., Williamson P.A. Asymmetric neural control system in human self-regulation. *Psychol. Rev.* 1984. 91(1): 185–215.
30. Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 2001, Dec. 1. 50(11): 825–844.
31. Wonodi I., Mitchell B.D., Stine O.C., Hong L.E., Elliott A., Kirkpatrick B., Carpenter W.T. Jr., Thaker G.K., Buchanan R.W. Lack of association between KOMT gene and deficit/nondeficit schizophrenia. *Behav. Brain Funct.* 2006, Dec 15. 2:42.

# **Возможности и перспективы использования эндофенотипов как диагностических инструментов риска шизофрении**

## **1. Оценка корреляционных связей между исследованными эндофенотипами**

**В** представленном исследовании была проведена оценка потенциальных нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении в российской популяции больных и здоровых испытуемых. Было обнаружено, что у больных шизофренией наблюдается дефицит предстимульного торможения, предстимульной фасилитации и возрастание базового латентного периода акустической стартл-реакции; снижение показателя торможения потенциала P50, а также возрастание количества ошибок и показателя вариативности латентного периода реакций в тесте с антисаккадами. Таким образом, получены свидетельства в пользу предположения о валидности предстимульной модификации АСР, торможения потенциала P50 и теста с антисаккадами как нейрофизиологических эндофенотипов шизофрении в российской популяции испытуемых. Вместе с тем эндофенотипы по определению должны отражать избирательные нарушения активности дискретных функциональных систем (Gottesman, Gould, 2003). В связи с этим отсутствие существенных корреляционных связей между характеристиками эндофенотипов свидетельствует об их эффективности как инструмента исследования и диагностики.

Данные относительно корреляционных связей между параметрами модификации АСР, торможения P50 и антисаккад противоречивы, однако в большинстве работ не выявлено ни положительных, ни отрицательных ассоциаций между основными показателями этих тестов (Louchart de la Chapelle et al., 2005; Price et al., 2006; Martin et al., 2007; Brenner et al., 2004; Schwarzkopf et al., 1993; Braff et al., 2007). В работе Cadenhead et al. (2002), проведенной с участием лиц с шизотипическим личностным расстройством, была найдена корреляция между торможением P50 и количеством ошибок в тесте с антисаккадами. В исследовании Hong et al. (2007) была выявлена положительная корреляция между показателем предстимульной фасилитации АСР

и торможением волны P50, которая наблюдалась только у здоровых испытуемых.

Нами был проведен анализ данных, полученных с участием 35 здоровых испытуемых и 38 больных шизофренией.

Обнаружено, что у здоровых испытуемых наблюдаются отрицательные корреляции показателей предстимульной фасилитации АСР с амплитудой потенциала P50 в ответ на предъявление первого стимула (табл. 30). В этой группе наблюдалась также отрицательная корреляция между величиной латентного периода АСР и изменением латентного периода P50 в ответ на второй стимул по сравнению с первым.

Таблица 30

**Корреляционные связи между показателями АСР и торможения потенциала P50 у здоровых испытуемых**

Параметры волны P50	Параметры АСР	Коэффициент корреляции Спирмена
Амплитуда ответа на первый стимул	Предстимульная фасилитация при ИО = 2500 мс, 2 серия, левый глаз.	$R = -0,31$ , $p = 0,049$
	Предстимульная фасилитация при ИО = 2500 мс, 2 серия правый глаз	$R = -0,47$ , $p = 0,002$
Изменение латентного периода ответа на второй стимул	Базовый латентный период АСР, правый глаз	$R = -0,49$ , $p = 0,0012$

У больных шизофренией значимых корреляций между показателями АСР и торможения потенциала P50 обнаружено не было.

Также не было выявлено существенных корреляционных связей между характеристиками антисаккад и предстимульной модификации АСР у здоровых испытуемых.

У больных шизофренией наблюдалась отрицательная корреляция между показателем вариабельности латентного периода антисаккад и величиной угашения АСР ( $R = -0,41$ ,  $p = 0,021$ ).

Таким образом, наблюдаемые корреляции немногочисленны и в основном выявляются для показателя предстимульной фасилитации АСР. В работе Hong et al. (2007) также обнаружены корреляции показателей длиннolatентной предстимульной фасилитации АСР, однако не с исходным уровнем амплитуды, а с показателем торможения P50. Природу наблюдаемых ассоциаций еще только предстоит исследовать. В целом можно утверждать, что такие нейрофизиологические эндотипы, как латентный период АСР, предстимульное торможение АСР, угашение потенциала P50, а также характеристики антисаккад



не демонстрируют значимых корреляционных связей между собой ни у здоровых, ни у больных шизофренией испытуемых. Это обстоятельство позволяет предполагать эффективность использования комбинации исследованных нами эндофенотипов в качестве инструмента диагностики шизофрении.

## **2. Использование комплекса нейрофизиологических эндофенотипов для диагностики шизофрении**

Повышение эффективности диагностических методов для раннего выявления шизофрении, оценки риска развития и течения заболевания является одной из актуальных проблем современной психиатрии. Эндофенотипы как генетически детерминированные маркеры предрасположенности представляют в этом отношении огромный интерес. Очевидно, что в качестве диагностических инструментов целесообразно использовать те маркеры, которые можно выявить на ранних стадиях, а по возможности, до начала заболевания. Кроме того, наибольшей валидностью будут обладать нейрофизиологические эндофенотипы, не демонстрирующие значимых корреляционных связей друг с другом. С учетом данных литературы (Clementz et al., 1998; Waldo et al., 1994; Cadenhead et al., 2000; Swerdlow et al., 2008; Braff, Freedman, 2002; Holzman, 1996; Turetsky et al., 2007) и результатов собственных исследований, нами были выбраны для анализа следующие параметры:

- показатель торможения потенциала P50,
- величина предстимульного торможения АСР при ИО = 60 мс с левого глаза,
- относительное количество ошибочных реакций в тесте с антисаккадами,
- показатель вариабельности латентного периода в тесте с антисаккадами.

Для оценки прогностической валидности выбранных биомаркеров и их комплексов применяли метод бинарной логистической регрессии, который позволяет вычислить вероятность принадлежности отдельного испытуемого к группе риска по формуле

$$y = \exp (A + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n) / [1 + \exp (A + b_1 * x_1 + \dots + b_n * x_n)].$$

При значении  $y > 0,5$  для больного испытуемого диагноз считается успешным, а при значениях  $y < 0,5$  — ложно-отрицательным. Соответственно, при значении  $y < 0,5$  для здорового испытуемого диагноз

считается успешным, а при значениях  $y > 0,5$  — ложно-положительным. Относительное (в % от числа испытуемых в группе) количество успешных диагнозов у больных характеризует чувствительность метода, а соответствующий показатель для группы нормы — его специфичность. Параметры А и  $b_1 \div b_n$  вычислялись автоматически при помощи соответствующих опций программного статистического пакета STATISTICA6.

В таблице 31 приведены данные, характеризующие качество моделей, полученных при использовании в качестве предикторов каждого из выбранных показателей и при их комплексном использовании. В анализ вошли 39 здоровых испытуемых и 31 больной шизофренией.

Как видно из таблицы, наилучшее качество модели в условиях одностороннего предиктора дает величина варибельности латентного периода антисаккад.

Таблица 31

**Показатели качества моделей логистической регрессии, используемых в качестве предикторов различные нейрофизиологические маркеры риска шизофрении**

Предикторы	Уравнение	Характеристики модели	Специфичность, %	Чувствительность, %
Торможение Р50 ( $x_1$ ) (%)	$y = \exp(0,501 - 0,018 * x_1) / [1 + \exp(0,501 - 0,018 * x_1)]$	$\chi^2 = 9,81$ df = 1 p = 0,0018	83,3	33,3
ПСТ, ИО = 60 мс, левый глаз ( $x_2$ ), %	$y = \exp(0,11 + 0,08 * x_2) / [1 + \exp(0,11 + 0,08 * x_2)]$	$\chi^2 = 3,96$ df = 1 p = 0,046	95,8	23,1
Антисаккады, количество ошибок ( $x_3$ ) (%)	$y = \exp(0,11 + 0,08 * x_3) / [1 + \exp(0,11 + 0,08 * x_3)]$	$\chi^2 = 19,6$ df = 1 p = 0,00002	83,3	53,5
Антисаккады, варибельность латентного периода ( $x_4$ ) (мс)	$y = \exp(-1,9 + 0,022 * x_4) / [1 + \exp(-1,9 + 0,022 * x_4)]$	$\chi^2 = 25,6$ df = 1 p = 0,00001	81,7	64,3
Торможение Р50( $x_1$ ) + ПСТ( $x_2$ ) + антисаккады, количество ошибок( $x_3$ ) +антисаккады, варибельность латентного периода ( $x_4$ )	$y = \exp(-1,8 + 0,04483 * x_1 + 0,009 * x_2 + 0,12x_3 + 0,02x_4) / [1 + \exp((-1,8 + 0,04483 * x_1 + 0,009 * x_2 + 0,12x_3 + 0,02x_4)]$	$\chi^2 = 33,5$ df = 4 p = 0,000007	90,48	81,4

Вместе тем использование комплекса из 4-х показателей существенно повышает чувствительность и специфичность модели. При использовании других комплексов эндофенотипов наилучший результат был получен для сочетания ПСТ, торможения P50 и показателя вариабельности латентного периода (чувствительность — 85%, специфичность — 71%).

Безусловно, данные исследования являются пилотными. Создание валидной модели с высоко достоверными коэффициентами требует проведения исследований на гораздо более многочисленных выборках. Остается также открытым вопрос о возможностях описанного метода для дифференциальной диагностики нервно-психических заболеваний. Одним из направлений совершенствования способов диагностики шизофрении может стать комплексное исследование нейрофизиологических показателей и генетического полиморфизма.

### **3. Диагностическая валидность нейрофизиологических эндофенотипов у носителей разных полиморфных вариантов гена *КОМТ***

Данные литературы свидетельствуют, что эффекты одного и того же генетического полиморфизма на нейрофизиологические показатели могут проявляться по-разному у здоровых и больных шизофренией испытуемых (Barnett et al., 2007, Quednow et al., 2009, 2010). Полученные нами результаты также указывают, что влияние различных вариантов Val158/Met гена *КОМТ* на параметры АСР и выполнения теста с антисаккадами различаются в группе нормы и у больных шизофренией. Исходя из этого представляется целесообразным включение оценки генетического полиморфизма в тест-системы, создаваемые на основе нейрофизиологических эндофенотипов. При помощи метода логистической регрессии была проведена оценка валидности ПСТ (60 мс, левый глаз) и латентного периода (правый глаз) как предикторов риска шизофрении.

В исследовании приняли участие 47 здоровых испытуемых и 46 больных шизофренией. Результаты генотипирования и показатели тестирования в модели предстимульной модификации АСР приведены в таблице 32.

При анализе групп без учета генотипа *КОМТ* чувствительность модели (количество правильных диагнозов в группе больных) составила 57,5%, а специфичность (процент отнесения здоровых лиц в группу

нормы) — 73,7%. Применение бинарной логистической регрессии с учетом полиморфизма *КОМТ* выявило зависимость эффективности модели от генотипа. Наилучшие результаты получены для носителей генотипа Met/Met, у которых чувствительность составила 82,3% (14 из 17), а специфичность — 93% (14 из 15). В то же время у носителей генотипа Val/Val эти показатели составили 60% и 66% соответственно; а у гетерозиготных носителей — 10% и 100%. Аналогичные результаты были получены с использованием дискриминантного анализа. Построенная по результатам анализа выборки носителей метиониновой гомозиготы из двух групп кривая соотношения чувствительности и специфичности свидетельствует об удовлетворительном качестве модели (рис. 32).

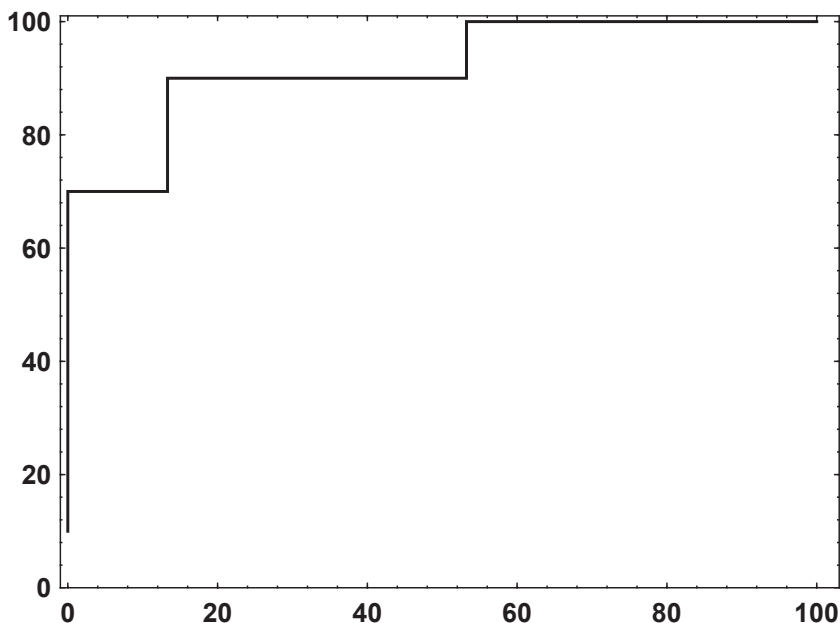


Рис. 32. Кривая, характеризующая специфичность и чувствительность модели диагностики шизофрении с использованием показателей предстимульного торможения и базового латентного периода АСР

По оси абсцисс — количество ложных диагнозов в группе нормы (% от общего количества в группе), по оси ординат — количество правильных диагнозов в группе больных шизофренией (% от общего количества в группе)

Таким образом, включение результатов генетического анализа в диагностическую тест-систему, основанную на использовании нейрофизиологических методов, значительно повышает ее валидность.

Аналогичная модель была построена для показателя вариабельности латентного периода реакций в тесте с антисаккадами. В анализ вошли 32 испытуемых группы нормы (распределение по генотипам: 9 Met/Met: 14 Val/Met : 9 Val/Val) и 34 больных шизофренией (распределение по генотипам: 9 Met/Met : 12 Val/Met : 13 Val/Val).

Значения показателя вариабельности латентного периода у носителей различных генотипов из разных групп приведены в таблице 32.

Таблица 32

**Значения показателя вариабельности латентного периода в тесте с антисаккадами, а также параметров АСР у здоровых и больных шизофренией носителей различных генотипов *COMT***

Генотип	Группа	Показатель вариабельности латентного периода, мс	ПСТ (ИО = 60 мс, левый глаз), %	Базовый латентный период, мс
Met/Met	Больные шизофренией	108,8 ± 14,5 (n = 9)	53,74 ± 9,3 (n = 17)	75,58 ± 4,3 (n = 17)
	Норма	50,3 ± 5,1 (n = 9)	72,46 ± 3,93 (n = 15)	58,51 ± 2,1 (n = 15)
Val/Met	Больные шизофренией	86,9 ± 8,6 (n = 12)	60,40 ± 9,0 (n = 15)	58,82 ± 3,3 (n = 15)
	Норма	53,7 ± 4,3 (n = 14)	65,27 ± 3,8 (n = 20)	61,03 ± 2,0 (n = 20)
Val/Val	Больные шизофренией	173,7 ± 27,7 (n = 13)	54,31 ± 6,6 (n = 17)	64,21 ± 2,5 (n = 17)
	Норма	70,7 ± 12,2 (n = 9)	48,45 ± 7,3 (n = 12)	57,91 ± 3,3 (n = 12)

При использовании показателя вариабельности латентного периода антисаккад в качестве предиктора наилучшие результаты получены у носителей метиониновой гомозиготы (по 89 % чувствительности и специфичности соответственно). У носителей валиновой гомозиготы чувствительность составила 77 % (9 из 13), а специфичность — 89 % (8 из 9).

У носителей гетерозигот чувствительность составила 58,3 %, а специфичность — 78,5 %.

Поскольку у носителей метиониновой гомозиготы гена *COMT* было выявлено также наилучшее качество модели при использовании в качестве предикторов параметров ПСТ и латентного периода АСР, мы

исследовали качество модели в аналогичной по генотипу выборке с использованием в качестве предикторов комплекса из показателей АСР и вариабельности латентного периода антисаккад.

В этих условиях как специфичность, так и чувствительность модели составили по 100 % (в каждом случае 9 верных диагнозов из 9 возможных). Как видно из рис. 33, индивидуальные значения вероятности верных диагнозов в группе больных шизофренией выше 70 %, а индивидуальные значения вероятности ложно-положительных диагнозов в группе нормы менее 40 %.

Совокупность полученных результатов указывает, что комплексный подход, основанный на данных генетического анализа и оценке нейрофизиологических эндофенотипов, обладает значительным потенциалом в плане решения проблемы ранней диагностики шизофрении.

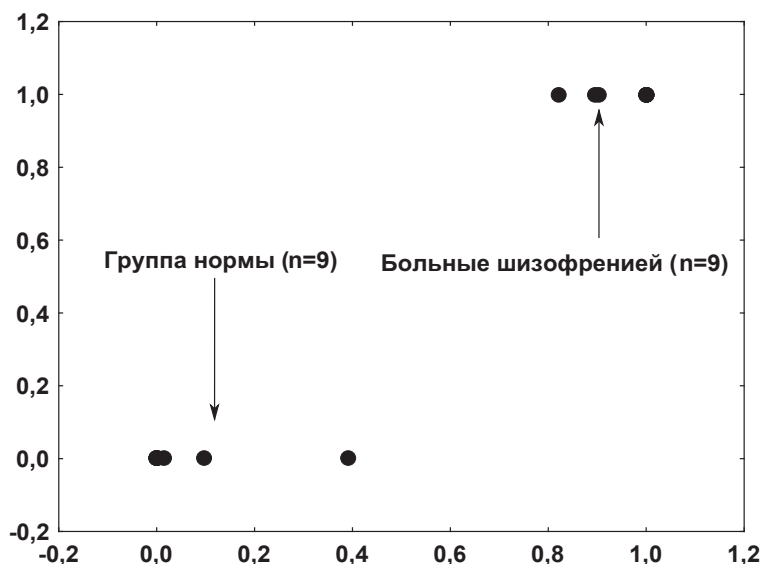


Рисунок 33. Вероятности верных диагнозов в группе шизофрении и ложно-положительных диагнозов в группе нормы. По оси абсцисс — вероятность отнесения в группу больных шизофренией, вычисленная в модели логистической регрессии у носителей метиониновой гомозиготы гена КОМТ с использованием в качестве предикторов показателя ПСТ и латентного периода АСР, а также вариабельности латентного периода антисаккад

По оси ординат: 0 — группа нормы, 1 — больные шизофренией

### **Литература**

1. Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Müller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol. Psychiatry*. 2007, May. 12(5): 502–509.
2. Braff D.L., Freedman R. Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology: the Fifth Generation of Progress*. Eds. Davis K.L., Charney D.S., Coyle J.T., Nemeroff C. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins. 2002. 703–716.
3. Braff D.L., Light G.A., Swerdlow N.R. Prepulse inhibition and P50 suppression are both deficient but not correlated in schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry*. 2007. 61(10): 1204–1207.
4. Brenner C.A., Edwards C.R., Carroll C.A., Kieffaber P.D., Hetrick W.P. P50 and acoustic startle gating are not related in healthy participants. *Psychophysiology*. 2004. 41: 702–708.
5. Cadenhead K.S., Light G.A., Geyer M.A., McDowell J.E., Braff D.L. Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype? *Am. J. Psychiatry*. 2002. 159: 869–871.
6. Cadenhead K.S., Swerdlow N.R., Shafer K.M., Diaz M., Braff D.L. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory deficits. *Am. J. Psychiatry*. 2000. 157: 1660–1668.
7. Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *Am. J. Psychiatry*. 1998. 155: 1691–1694.
8. Gottesman I., Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am. J. Psychiatry*. 2003. 160 (4): 636–645
9. Holzman P.S. On the trail of the genetics and pathophysiology of schizophrenia. *Psychiatry*. 1996. 59: 117–127.
10. Louchart-de la Chapelle S., Nkam I., Houy E., Belmont A., Menard J.F., Rousignol A.C., Siwek O., Mezerai M., Guillermou M., Fouldrin G., Levillain D., Dollfus S., Campion D., Thibaut F. A concordance study of three electrophysiological measures in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2005. 162: 466–474.
11. Martin L.F., Hall M.H., Ross R.G., Zerbe G., Freedman R., Olincy A. Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2007. 164(12): 1900–1906.
12. Price G.W., Michie P.T., Johnston J., Innes-Brown H., Kent A., Clissa P., Jablensky A.V. A multivariate electrophysiological endophenotype, from a unitary cohort, shows greater research utility than any single feature in the Western Australian family study of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2006. 60: 1–10.

13. Schwarzkopf S.B., Lamberti J.S., Smith D.A.. Concurrent assessment of acoustic startle and auditory P50 evoked potential measures of sensory inhibition. *Biol. Psychiatry*. 1993. 33: 815–828.
14. Swerdlow N.R., Weber M., Qu Y., Light G.A., Braff D.L. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. 199(3): 331–388.
15. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr. Bull.* 2007. 33 (1): 69–94.
16. Waldo M.C., Cawthra E., Adler L.E., Dubester S., Staunton M., Nagamoto H., Baker N., Madison A., Simon J., Scherzinger A., Drebing C., Gerhardt G., Freedman R. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr. Res.* 1994. 12: 93–106.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования биологических основ нервно-психических заболеваний не вызывает сомнений. Шизофрения в этом плане представляет особый интерес, так как задача формализации понятия основного расстройства не решена и эта неопределенность является одной из основных проблем своевременной диагностики и профилактики заболевания.

Роль неблагоприятных факторов внешней среды для патогенеза заболевания бесспорна, однако накапливается все больше данных в пользу существования «генотипа предрасположенности» (Sullivan, 2003). Результаты наиболее современных исследований позволяют высказать предположение о существовании достаточно большого числа вариантов «генотипов предрасположенности» (Schwab, Wildenauer, 2013). Очевидно, эти генотипы представляют сочетание генетических полиморфизмов, имеющих относительно небольшой размер эффекта. Но на определенном уровне различные варианты системного взаимодействия продуктов генов риска по принципу «общего конечного пути» могут приводить к возникновению специфического для шизофрении дефекта ментальных процессов, на который наслаиваются индивидуальные адаптивные и компенсаторные реакции организма. Концепция эндофенотипов направлена на выявление генетически обусловленных узловых звеньев последовательности метаболических и нейрофизиологических процессов в рамках патогенеза шизофрении: генотип → структура или экспрессия протеина → активность нейромедиаторных систем → активность специализированных нейронных сетей → когнитивные функции и поведение.

Поиск валидных эндофенотипов направлен не только на изучение механизмов патогенеза шизофрении, одной из основных целей разработки этой концепции является создание эффективных диагностических тест-систем.

Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении составляют отдельную группу количественных проб, позволяющих выявлять специфичные для шизофрении когнитивные нарушения, которые в этом контексте рассматриваются как признаки фенотипа. Нейрофизиологические эндофенотипы наиболее тесно связаны с особенностями ментальных процессов, однако вклад средовых влияний, компенсаторных механизмов, а также полиморфизмов генов, не являющихся генами риска шизофрении, здесь может быть существенно выше, чем в отношении, например, биохимических маркеров заболевания. В связи с этим необходимой представляется комплексная оценка по возможности наибольшего числа параметров в соответствующих нейрофизиологических моделях с выявлением профиля нарушений, специфичных для конкретной психопатологии, анализ их динамики на фоне развития заболевания, влияние сопутствующих психопатологий, корреляций с клиническими проявлениями и биохимическими показателями.

Сравнение влияния отдельных генетических полиморфизмов на выполнение соответствующих тестов у здоровых и больных испытуемых позволит дифференцировать специфичные для шизофрении нейрофизиологические особенности организации ментальных процессов от биологического разнообразия в рамках нормы.

В представленной работе были исследованы нейрофизиологические эндофенотипы, характеризующие особенности процессов внимания и обработки информации (предстимульная модификация АСР и торможение вызванного потенциала Р50), а также произвольного контроля поведения, связанного с функциями лобной коры (тест с антисаккадами).

Исследования в модели предстимульной модификации акустической стартл-реакции (АСР) выявили у больных шизофренией (диагноз F20 по МКБ-10) следующие особенности обработки сенсомоторной информации:

- возрастание базового латентного периода АСР, регистрируемое билатерально и свидетельствующее о снижении скорости сенсомоторных процессов;
- нарушение фильтрации сенсомоторной информации (предстимульного торможения АСР) на стадии предвнимания (интервал опережения предстимула 60 мс) и раннего внимания (интервал опережения предстимула 120 мс),

- снижение устойчивости внимания к индифферентным стимулам (по показателям предстимульной фасилитации АСР при интервале опережения предстимула 2500 мс).

У больных шизофренией наблюдалась положительная корреляция между дефицитом предстимульного торможения АСР и нарушениями абстрактного мышления (по шкале PANSS).

У больных с шизотипическим личностным расстройством (диагноз F21 по МКБ-10) профиль нарушений обработки сенсомоторной информации отличался от наблюдаемого у больных шизофренией. В частности, не было обнаружено дефицита предстимульного торможения (основного нарушения, свойственного больным шизофренией), возрастание латентного периода наблюдалось только при регистрации с правого глаза, а характер нарушений предстимульной фасилитации АСР был изменен.

Было также выявлено существование специфичных для каждой из групп испытуемых профилей корреляционных связей между параметрами обработки сенсомоторной информации и показателями активности нейромедиаторных систем. В частности, у здоровых испытуемых показатели сенсомоторной фильтрации демонстрировали корреляции с показателем активности дофаминергической системы, в то время как у больных шизофренией — с уровнем адреналина, а при шизотипическом расстройстве значимых корреляций ПСТ с нейрохимическими показателями не наблюдалось.

Фактор длительности заболевания не оказывал существенного влияния на особенности обработки сенсомоторной информации, наблюдаемые при шизофрении. Обнаружено, однако, что у больных с первым эпизодом шизофрении профиль корреляционных связей параметров АСР с нейрохимическими показателями имеет больше сходства с наблюдающимся у здоровых испытуемых, чем с аналогичным профилем, характерным для длительного заболевания.

При оценке процессов сенсорной фильтрации на модели торможения вызванного потенциала P50 дефицит механизмов раннего внимания был выявлен во всех исследованных группах пациентов — у больных шизофренией, перенесших первый психотический эпизод, у хронических больных и при шизотипическом личностном расстройстве. При этом выраженность нарушений у больных шизотипическим расстройством в среднем была почти вдвое меньше, чем у больных шизофренией. Анализ клинических коррелятов нарушений компонента P50

в исследуемых группах больных показал важную роль дефицита торможения P50 в генезе продуктивной симптоматики, что согласуется с предположением, что дефицит сенсорной фильтрации сопровождается сенсорной перегруженностью и развитием психотической симптоматики (Freedman et al., 1987).

Тест с антисаккадами позволяет оценивать произвольный контроль поведения по таким показателям как процент ошибочных ответов, длительность латентных периодов саккад и их вариабельность. Кроме того, на этой модели были исследованы особенности активности коры мозга (по характеристикам медленных потенциалов, связанных с событиями) в период подготовки (преднастройки) антисаккады. Во всех группах больных вне зависимости от фактора нозологии и длительности выявлено существенное снижение качества выполнения теста, которое проявилось в увеличении процента ошибок, удлинении латентных периодов саккад и повышении их вариабельности.

Вместе с тем уровень лобной активности при подготовке антисаккад у больных с первым психотическим эпизодом не отличался от здоровых испытуемых, хотя высокий процент ошибочных ответов свидетельствовал о сниженной эффективности активации префронтальной коры. У хронических больных шизофренией с длительностью заболевания более 5 лет дисфункция лобной коры проявилась как выраженный дефицит лобной активации. Кроме того, обнаруженные в группе хронических больных многочисленные корреляции между клиническими шкалами PANSS и амплитудой потенциалов ЭЭГ во фронтальных отделах коры свидетельствовали о важной роли дисфункции префронтальной коры в патогенезе шизофрении. У больных с шизотипическим расстройством, среди которых преобладала длительность заболевания более 5 лет, уровень активации лобной коры также был значительно снижен по сравнению с нормой и не отличался от показателей, наблюдавшихся у хронических больных шизофренией. Эти результаты указывают, с одной стороны, на сходство патогенетических механизмов шизотипического личностного расстройств с шизофренией и на его процессуальную прогрессиентность, с другой.

Таким образом, все три исследованные эндофенотипа позволяют выявить значимые нарушения нейрофизиологических механизмов ментальных процессов при шизофрении. При этом отсутствие выраженного дефицита активации лобной коры отличает пациентов с первым эпизодом шизофрении от лиц с длительностью заболевания более

5 лет, в то время как относительная сохранность процессов фильтрации сенсомоторной информации позволяет дифференцировать шизотипическое расстройство от шизофрении.

Корреляционный анализ выявил относительную независимость исследованных эндофенотипов. Согласно современным представлениям, это служит предпосылкой для конструирования комплексного эндофенотипа, который может обладать высокой диагностической валидностью.

При помощи метода бинарной логистической регрессии показано, что комплексный эндофенотип, включающий в качестве предикторов показатели предстимульного торможения АСР, торможения Р50, количество ошибок и величину вариабельности латентного периода антисаккад, обладает достаточно высоким диагностическим потенциалом (чувствительность — 81,4%, специфичность — 91,5%).

На примере полиморфизма *rs4680* гена *КОМТ* — одного из потенциальных генов риска шизофрении — нами показано, что выявление генетической обусловленности конкретных эндофенотипов предоставляет новые возможности не только для изучения механизмов патогенеза шизофрении, но и для создания диагностического инструментария.

Так, обнаружено, что носительство валиновой гомозиготы приводит к снижению уровня фильтрации сенсомоторной информации только у здоровых испытуемых. В то же время для другого потенциального эндофенотипа шизофрении — возрастания латентного периода АСР — эффект генотипа *КОМТ* обнаружен только у больных шизофренией. При этом носители обеих гомозигот демонстрировали снижение скорости обработки сенсомоторной информации по сравнению с нормой, а наиболее выраженный дефект наблюдался у носителей *Met/Met* генотипа при регистрации с правого глаза.

В то же время наиболее низкое качество выполнения антисаккад наблюдалось у носителей валиновой гомозиготы по сравнению с другими генотипами в обеих группах, однако различия между нормой и больными шизофренией были статистически значимыми у носителей всех трех гаплотипов. Анализ амплитуды и топографии медленных потенциалов, связанных с событиями, в группах с разными вариантами генотипа *КОМТ* показал относительно сниженную функциональную эффективность активации префронтальной коры как в группе здоровых испытуемых, так и у больных шизофренией, гомозиготных по валину.

Влияния полиморфизма *rs4680* на торможение потенциала P50 не было выявлено ни в одной группе испытуемых.

Таким образом, у гомозиготных по метионину здоровых испытуемых наблюдался самый высокий уровень предстимульного торможения и самые низкие значения латентного периода АСР, а также вариабельности латентного периода антисаккад. Проведение сравнения по этим показателям между группами здоровых и больных испытуемых только в выборке носителей Met/Met генотипа позволяет уменьшить вариабельность предикторов в группе нормы, исключая ту ее часть, которая обусловлена полиморфизмом *rs4680*, но является, по всей видимости, не составляющей патологического процесса, а элементом биологического разнообразия. Действительно, применение логистической регрессии у носителей метиониновой гомозиготы с использованием в качестве предикторов показателей латентного периода и предстимульного торможения АСР, а также показателя вариабельности латентного периода антисаккад позволило получить модель, чувствительность и специфичность которой составили 100 %.

Логично предположить, что ген *КОМТ* не является исключением и эффекты полиморфизмов некоторых других генов в отношении нейрофизиологических показателей также могут проявляться по-разному у здоровых и больных испытуемых. В этом случае предложенная стратегия диагностики, с опорой на комплексный эндофенотип и определение генетического полиморфизма, может оказаться чрезвычайно плодотворной.

Следует отметить, что данное исследование во многих отношениях является пилотным. Вместе с тем полученные результаты указывают на перспективность развития концепции эндофенотипов как инструмента диагностики и исследования механизмов патогенеза шизофрении.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 5HT — серотонин (5-гидрокситриптамин)  
5ОИУК — 5-оксииндолилуксусная кислота  
АМРА-рецептор — рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты  
BDNF — нейротрофический фактор мозга  
BOLD — система кодирования и хранения данных о ДНК (Barcode of Life Data)  
CEN — центральная исполнительная сеть (central executive network)  
CNV — число копий одного и того же гена (copy number variants)  
CNV — условная негативная волна (contingent negative variation)  
COGS — Консорциум по генетике шизофрении (Consortium on the Genetics of Schizophrenia)  
DAO — оксидаза D-аминокислот  
DISC1 — «нарушенный при шизофрении» (Disrupted In Schizophrenia)  
DMN — сеть режима холостого хода (default mode network)  
M50 — компонент вызванного ответа МЭГ с латентностью 50 мс  
N40 — негативный компонент ВП с латентностью 40 мс (у крыс)  
NAA — N-ацетиласпартат  
NMDA — N-метил-D-аспартат  
OR — отношение шансов (odds ratio)  
P300 — позитивный компонент ВП с латентностью 300 мс  
P50 — позитивный компонент ВП с латентностью 50 мс  
SLC — транспортер растворённых веществ (solute carrier)  
SN — сеть значимости (salience network)  
VMAT1, VMAT2 — везикулярные моноаминовые транспортеры 1 и 2  
VNTR — число tandemных повторов 1–4 пар нуклеотидов, образующихся в результате «персевераций» при удвоении ДНК  
АГК — амигдаларно-гиппокампальный комплекс  
АС — антисаккады  
АСР — акустическая стартл-реакция  
АХ — ацетилхолин  
БГ — базальные ганглии  
ВЛПФК — вентролатеральная префронтальная кора

- ВОП — вентральная область покрышки  
ВП — вызванные потенциалы  
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота  
ГВК — гомованилиновая кислота  
ГКРЯ — гигантоклеточное каудальное ретикулярное ядро моста  
ДА — дофамин  
ДАТ — дофаминовый транспортер  
ДЛПФК — дорзолатеральная префронтальная кора  
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
ДОФА — диоксифенилаланин  
ДОФУК — диоксифенилуксусная кислота  
дППК — дорзальная передняя поясная кора  
КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза  
ЛСД — диэтиловый амид лизергиновой кислоты  
МД — медиодорзальное ядро таламуса  
мРНК — матричная РНК  
МРС — магнитно-резонансная спектроскопия  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
М-холинорецепторы — мускариновые холинорецепторы  
МЭГ — магнитоэнцефалограмма  
НА — норадреналин  
НР — негативность рассогласования  
Н-холинорецепторы — никотиновые холинорецепторы  
ППК — передняя поясная кора  
ПСТ — предстимульное торможение (стартл-реакции)  
Пт — подушка таламуса  
ПФК — префронтальная кора  
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография  
РНК — рибонуклеиновая кислота  
рППК — ростральный отдел ППК  
СДГ — следящие движения глаз  
Сзс — саккады на зрительные стимулы  
СПЕКТ — однофотонная компьютерная эмиссионная томография (SPECT — single-photon emission computed tomography)  
ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция  
фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография  
ФПГ — фронтальное поле глаз  
ЦАМФ — циклический аденозинмонофосфат  
ЦНС — центральная нервная система  
ЭЭГ — электроэнцефалограмма