

## КЛІНІЧНА ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89-008.454-57.024

О.О. Молчанова, Н.О. Дзеружинська

## НЕЙРОБІОЛОГІЯ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ШИЗОФРЕНІЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

molchanovae17@ukr.net

**Актуальність.** Функціональні наслідки шизофренії залишаються незадовільними, незважаючи на наявну ефективну терапію гострого психозу. Окрім позитивних та негативних симптомів хворі на шизофренію демонструють зниження когнітивних функцій, що, імовірно, відіграє більш важливу роль в обмеженні їхньої соціальної та професійної інтеграції. Тому вивчення причин і механізмів когнітивного дефіциту в цієї категорії пацієнтів є вкрай важливим.

**Мета.** Проаналізувати наукові публікації стосовно причин і механізмів виникнення когнітивних порушень при шизофренії, а також існуючі напрямки пошуку можливостей фармакологічної та психологічної корекції когнітивного дефіциту.

**Результати.** У статті представлений аналіз наукових даних щодо причин, механізмів і соціальних наслідків когнітивної дисфункції при шизофренії, а також актуальних напрямків пошуку можливостей фармакологічної та психологічної корекції когнітивного дефіциту у пацієнтів із шизофренією. Сучасна концепція когнітивного дефіциту при шизофренії об'єднує дані з клінічної психіатрії, експериментальної психології, нейронаук, епігенетики та суміжних дисциплін. Порушення когніції зумовлене взаємодією різних генетичних, епігенетичних факторів, умов розвитку та середовища проживання. Зміни відзначаються як на рівні нейронів та глії, так і на рівні нейронних мереж головного мозку. У спробах знайти нейробіологічне пояснення шизофренії була запропонована «гіпотеза роз'єднаності», згідно з якою патологічним ядром шизофренії є порушення функціональних зв'язків між нейронними мережами. Доказова база, сформована з різних напрямків досліджень, вказує на те, що роз'єднаність та пов'язані з нею когнітивні порушення зумовлені дисфункцією NMDA-рецепторів і порушеннями модуляції синаптичної пластичності. Сучасні концепції походження когнітивних симптомів шизофренії лягли в основу пошуку нових засобів фармакотерапії. У центрі уваги знаходяться три нейромедіаторні системи – дофамінергічна, глутаматергічна та холінергічна. На сьогодні у клінічних дослідженнях нових молекул (інгібітори зворотного захоплення гліцину та повні агоністи  $\alpha_7$ -нікотинових рецепторів – III фаза, інгібітори PDE10 – II фаза) отримано негативні результати. Разом з тим, активно розвивається напрямок немедикаментозної корекції когнітивного дефіциту при шизофренії. Тренінги когнітивних функцій демонструють обнадійливі практичні результати, імовірно, за рахунок стимуляції процесів нейропластичності, але нейробіологічні ефекти когнітивної терапії ще потребують вивчення в майбутніх дослідженнях.

**Висновки.** Порушення когнітивних функцій при шизофренії є результатом багатофакторного процесу, тому актуальним стає пошук нових можливостей його корекції та можливостей профілактики – раннього втручання для запобігання впливу на вразливі ланки.

**Ключові слова:**  
шизофренія, когнітивні порушення, гіпотеза роз'єднаності, нейропластичність.

**Актуальність.** Шизофренія є одним з найпоширеніших психічних розладів, який призводить до несприятливих соціальних та економічних наслідків [1]. Поширеність шизофренії в загальній популяції становить близько 1,0% [2]. На сьогодні можливості фармакотерапії

шизофренії обмежені усуненням позитивних симптомів, перериванням гострого психозу та запобіганням госпіталізаціям. Разом з тим, функціональний статус пацієнтів залишається незадовільним, хоча більшу частину часу вони проводять у соціумі. За результатами досліджен-

ня Harvey P.D. et al., лише 19% з обстежених пацієнтів за всю історію захворювання мали усі три ознаки соціальної адаптації – власну сім'ю, роботу та фінансову незалежність [3]. За даними інших авторів, дві третини пацієнтів із шизофренією ніколи не одружуються [4], менше 15% намагаються знайти роботу [5], 20% стають безхатченками [6].

Згідно з сучасними уявленнями, шизофренія характеризується трьома основними доменами розладів:

- позитивні симптоми (маячення, галюцинації);
- негативні симптоми (притуплення афекту, втрата мотивацій, апатія, ангедонія);
- когнітивний дефіцит (зниження робочої пам'яті, швидкості обробки інформації, дефіцит уваги).

З'являється все більше даних про те, що саме когнітивний дефіцит чинить значний негативний вплив на довготривалий прогноз та можливості соціалізації хворих на шизофренію, що зумовлює актуальність пошуку причин та механізмів їх розвитку.

**Мета** – на основі аналізу результатів сучасних досліджень щодо причин та механізмів виникнення когнітивної дисфункції при шизофренії визначити напрямки пошуку можливостей фармакологічної та психологічної корекції когнітивного дефіциту.

## Результати та їх обговорення

Сучасні уявлення про причини когнітивної дисфункції при шизофренії можна представити як синтез досягнень експериментальної психології, психіатрії, нейронаук та нейровізуалізації, генетики та суміжних дисциплін (геноміки, епігеноміки). Когнітивні процеси забезпечуються злагодженим функціонуванням центральної нервової системи на різних рівнях організації – від молекулярного, внутрішньоклітинного (генетичний матеріал, нейромедіатори, рецептори, вторинні меседжери тощо) до макроструктурного – рівня нейронних полів кори, підкоркових гангліїв і провідникових шляхів. Структури мозку, задіяні у процесах вищої нервової діяльності, утворюють між собою численні зв'язки різної стійкості та тривалості, формуючи динамічні робочі мережі. Основними причинами порушення когнітивних процесів вважають розрив функціонально важливих зв'язків між відділами мозку, утворення хибних зв'язків там, де їх у даний час не має бути, а також десинхронізацію роботи різних структур. Пошкодження або десинхронізація роботи нейромереж можуть бути викликані численними чинниками, які можна поділити на генетичні, епігенетичні (пов'язані з модифікаціями хроматину, які чинять регулюючий вплив на експресію певних генів, але не на послідовність ДНК), та фактори зовнішнього середовища, в тому числі соціальні. Дія перерахованих факторів (причин) не є ізольованою, вони можуть взаємодіяти між собою. Наприклад, експресія генів залежить від середовища проживання, харчування, рівня освіти індивіда тощо. Слід також враховувати, що наслідки дії вражаючих (модифікуючих) факторів можуть проявлятися у різних масштабах часу: від мілісекунд (генерація потенціалу дії на мембрані нейрона) та годин (синтез білків) до років (зміни синаптичної архітектури). Деякі з факторів (причин) когнітивного дефіциту мають спадковий

характер і передаються наступним поколінням, вплив інших можна припинити або компенсувати, хоча це не обов'язково приводить до повного відновлення порушених когнітивних функцій, оскільки не всі дефекти нейронних систем є зворотними [7].

### Від гіпофронтальності до теорії роз'єднаності

Тривалий час когнітивний дефіцит при шизофренії пов'язували з недостатньою активацією префронтальної кори (відомою під терміном «гіпофронтальність») [8], але результати останніх нейровізуалізаційних досліджень вказують на те, що при цьому психічному розладі порушується функціонування й інших коркових та підкоркових структур, причому патерн порушень є досить складним і мозаїчним – в одних ділянках спостерігається гіпоактивність, в інших – гіперактивність [7]. Так, мета-аналіз 41 контрольованого дослідження із застосуванням функціональної МРТ підтвердив, що у хворих на шизофренію і здорових осіб контрольних груп при виконанні когнітивних тестів активуються одні й ті ж робочі мережі, які включають таламус, дорсолатеральну та вентролатеральну зони префронтальної кори, передню поясну кору (участь дорсолатеральної зони префронтальної кори у цій системі є критично необхідною). Але у хворих на шизофренію, порівняно із здоровими особами, відзначена знижена активність у лівій дорсолатеральній зоні префронтальної кори, ростральній та дорсальній частинах поясної кори, лівому таламусі. Натомість зареєстрована підвищена активність у вентролатеральній зоні префронтальної кори. Підвищена активність одних ділянок може відображати спробу компенсації функціональної неспроможності інших [9].

У пошуках нейробіологічного пояснення цих спостережень була запропонована гіпотеза роз'єднаності, згідно з якою до функціональної дезінтеграції структур мозку призводить порушення синаптичної пластичності [10, 11]. Згодом гіпотеза отримала чимало нових експериментальних підтверджень, зокрема у генетичних дослідженнях.

У наш час все більше авторів вважають доречним і аргументованим розглядати шизофренію як синдром роз'єднаності [12–14], хоча трактують цей термін дещо по-різному. В англійській літературі термін має два варіанти написання – «disconnectivity» та «dysconnectivity». На перший погляд ці варіанти є взаємозамінними, але різняться етимологічно. Латинський префікс «dis» означає «окремо», «відділено», а грецький «dys» – «розлад». Stephan та співавтори вважають, що доречнішим є варіант «dysconnectivity», який відображає не просто дезінтеграцію мозку, а його аномальне функціонування, оскільки поряд зі зниженням щільності певних зв'язків може спостерігатися патологічно підвищена щільність інших зв'язків [12].

Запропоновано два можливих пояснення причин роз'єднаності – клітинні (анатомічні) та синаптичні (функціональні) порушення. Перше пояснення має на увазі аномалії розвитку, розподілення та галуження відростків нейронів, а конкретно стосовно шизофренії – порушення утворення анатомічних асоціативних зв'язків між відділами мозку в періоді розвитку нервової системи (спроба пов'язати теорію роз'єднаності з тео-

рією порушення нейророзвитку [15]). Друге пояснення базується на доказах функціональних порушень синаптичної нейропластичності при шизофренії, зокрема у тих відділах та системах мозку, які залучені до процесів навчання та пам'яті. Ці порушення можуть бути зумовлені як дисбалансом медіаторної модуляції рецепторів, так і порушеннями структурної організації останніх [11]. Згідно з цією гіпотезою, ключова роль належить дисрегуляції N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів через двосторонні зв'язки з дофамінергічною, холінергічною, серотонінергічною системами. NMDA-рецептори вважають основними регуляторами процесів нейропластичності, які лежать в основі пам'яті, набуття досвіду та навчання [12]. Роз'єднаність є результатом порушення регуляції NMDA-залежної синаптичної пластичності модулюючими нейротрансмітерами, такими як дофамін, ацетилхолін або серотонін. Ці нейротрансмітери можуть регулювати NMDA-залежну пластичність за різними механізмами. Наприклад, дофамінова та ацетилхолінова системи регулюють транспортування та вбудовування NMDA-рецепторів у клітинну мембрану. Пропускні властивості іонних каналів NMDA-рецепторів залежать від їхнього статусу фосфорилізації, а він, у свою чергу, перебуває під контролем дофамінових та 5-HT-рецепторів. Нарешті, ацетилхолін та серотонін також впливають на експресію різних субодиниць NMDA-рецептора, в результаті чого змінюється представленість на мембранах NMDA-рецепторів тієї чи іншої молекулярної структури, яка визначає їхні електрофізіологічні властивості [12].

Термін «функціональні» стосовно порушень синаптичної пластичності теж є неточним. Звичайно, синдром роз'єднання, зумовлений аномаліями синаптичної пластичності, також повинен мати структурні кореляти, такі як зміни морфології та галуження дендритів, кількості та складу рецепторів на мембранах нейронів, їхнього статусу фосфорилізації тощо. Більше того, аномалії розвитку на клітинному рівні та порушення синаптичної пластичності, імовірно, є співіснуючими та взаємозалежними процесами, і навіть мають спільні генетичні причини [12]. Наприклад, вивчається поліморфізм генів, що кодують трофічний фактор неурегулін 1 (NRG1), який відіграє важливу роль у встановленні довготривалих комунікацій у період розвитку мозку, і, разом з тим, бере участь у регуляції короткотривалої синаптичної пластичності, зокрема стимулюючи експресію рецепторів до глутамату, ГАМК і ацетилхоліну [16].

Сила функціонального зв'язку між нейронами, яка регулюється через досвід-залежну синаптичну пластичність NMDA-рецепторами, визначає, чи буде збережений цей зв'язок у процесі онтогенетичної оптимізації нейромережі шляхом скорочення числа синапсів (pruning), або ж їх збільшення (sprouting). Тому будь-які порушення синаптичної пластичності не сприяють збереженню довготривалих зв'язків у мозку, що розвивається, а значить обумовлюють і результуючий патологічний патерн анатомічних комунікацій зрілого мозку [17, 18].

Гіпотеза про гіпофункцію NMDA-рецепторів бере початок від спостережень індукованих психотичних симптомів у здорових осіб, яким вводили NMDA-антагоністи (фенциклідин, кетамін) [19–21]. При цьому введення

NMDA-антагоністів провокувало розвиток не тільки позитивних симптомів, а й негативних та когнітивного дефіциту, подібних до тих, які спостерігаються в клінічній картині шизофренії, тому NMDA-дефіцитна модель шизофренії в експериментах на гризунах і приматах швидко набула популярності [22].

Більшість генів-кандидатів, пов'язаних з шизофренією (COMT, DISC1, RGS4, GRM3, G72), також відіграють важливу роль у процесах NMDA-залежної пластичності або їх регуляції з боку дофамінергічної та холінергічної систем мозку. Для жодного з генів не доведена первинна етіологічна роль, йдеться швидше про конвергенцію генетичних факторів, яка може зумовлювати порушення синаптичної нейропластичності [23].

Сукупність генетичних факторів може також спричинити гіпофункцію NMDA-рецепторів через зниження продукції ко-агоністів – гліцину, D-серину, підвищення продукції ендogenous антагоністів, наприклад кінуренової кислоти, зміни редокс-статусу каналів NMDA-рецепторів або зниження їх експресії [23].

### **Нейробіологія когнітивних порушень при шизофренії та перспективи терапії**

Сучасні концепції походження когнітивних симптомів шизофренії лягли в основу пошуку нових специфічних засобів фармакотерапії. В центрі уваги знаходяться три нейромедіаторні системи – дофамінергічна, глутаматергічна та холінергічна.

Намагання знайти відповідь у добре обґрунтованій дофаміновій гіпотезі шизофренії виглядали цілком логічними. Усі зареєстровані антипсихотики тією чи іншою мірою є блокаторами D<sub>2</sub>-рецепторів, і доведено, що саме блокада D<sub>2</sub>-рецепторів є критично необхідною для усунення позитивних симптомів шизофренії. Але антипсихотики, як першого покоління, так і атипіві, незначно впливають на когнітивний дефіцит при шизофренії, що було переконливо доведено в дослідженні CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [24].

Натомість, згідно з третьою, і останньою на сьогоднішній день версією дофамінової гіпотези шизофренії, порушення, які зумовлюють розвиток психозу, негативних і когнітивних симптомів, пов'язані не з дисфункцією власне дофамінових рецепторів, а із пресинаптичними та постсинаптичними процесами – синтезом, вивільненням та сигнальними шляхами дофаміну [25]. Звідси походить ідея впливати на постсинаптичні ефекти дофаміну, наприклад, шляхом застосування інгібіторів фосфодіестерази 10 типу (PDE10). Цей фермент регулює синтез циклічного аденозинмонофосфату – вторинного внутрішньоклітинного месенджера, який, зокрема, є ланкою дофамінового сигнального шляху. Клінічні випробування інгібіторів PDE10 для лікування шизофренії були припинені після отримання негативних результатів у дослідженнях II фази [26].

Паралельно велася розробка препаратів, що впливають на глутаматергічну та холінергічну передачу. Один із шляхів модуляції глутаматергічної трансмісії пов'язаний із застосуванням інгібіторів зворотного захоплення гліцину (ко-агоніста NMDA-рецепторів). Випробування цих молекул досягли III фази клінічних досліджень, але результати також виявилися негативними [26].

Одним із перспективних напрямків холінергічної модуляції нейропластичності вважали активацію  $\alpha_7$ -нікотинних рецепторів [27]. Але клінічні випробування III фази повних агоністів  $\alpha_7$ -нікотинних рецепторів не підтвердили їхньої ефективності. Окрім винайдення нових ліків, спеціалісти галузі за кордоном активно впроваджують психологічне лікування, зокрема тренування когнітивних функцій при шизофренії. Включення когнітивних тренувань у програму реабілітації пацієнтів із шизофренією також базується на гіпотезі про нейропластичність – сукупність процесів ремоделювання синаптичних зв'язків, що спрямовані на оптимізацію нейрональних мереж. За даними мета-аналізу, когнітивні тренінги чинять помірний позитивний ефект на успішність виконання пацієнтами когнітивних тестів (0,41; ДІ від 0,29 до 0,52;  $p < 0,001$ ) і дещо менший ефект на покращення соціальної адаптації (0,35; ДІ від 0,07 до 0,62;  $p < 0,05$ ) [28].

Вплив немедикаментозних методів корекції когнітивного дефіциту на конкретні процеси нейропластичності наразі не має прямого експериментального підтвердження. Доступні лише непрямі методи вимірювання активності структур головного мозку, такі як функціональна МРТ, позитронно-емісійна томографія, магнітоенцефалографія тощо, які дозволяють зафіксувати зміни нейрональної активності під впливом втручання і припустити, що ці зміни відображають динаміку процесів нейропластичності, які лежать в основі пам'яті, набуття і використання досвіду. Нещодавно опублікований систематичний огляд досліджень нейробіологічних ефектів когнітивних тренінгів при шизофренії із застосуванням різних функціональних та структурних нейровізуалізаційних методів до та після втручань підтвердив позитивні нейрональні зміни, які найчастіше фіксувалися у префронтальній та середній фронтальній ділянках [29]. У деяких дослідженнях також показані зміни в парієтальних, скроневих, парагіпокампульних ділянках та у лімбічній системі. Явища посилення нейрональної активності у зазначених ділянках мозку супроводжувалися покращенням нейрокогнітивного функціонування пацієнтів, що свідчить на користь позитивного впливу тренувань на процеси нейропластичності.

## Висновки

Нейробіологічні процеси, що забезпечують когнітивні функції, є динамічними і багаторівневими, а когнітивний дефіцит у певний момент часу є сумарним результатом впливу як ендогенних факторів, так і зовнішнього середовища, які діяли або продовжують діяти на різних рівнях організації головного мозку. У пошуках нейробіологічного пояснення спектра симптомів шизофренії, в тому числі когнітивних, була запропонована гіпотеза роз'єднаності, згідно з якою до функціональної дезінтеграції структур мозку призводить порушення синаптичної пластичності. Ці порушення можуть бути зумовлені як дисбалансом медіаторної модуляції рецепторів, так і порушеннями їх структурної організації. Ключова роль належить дисрегуляції N-метил-D-аспартатних (NMDA) рецепторів через двосторонні зв'язки з дофамінергічною, холінергічною, серотонінергічною системами. NMDA-рецептори вважають основними регуляторами процесів нейропластичності, які лежать в основі пам'яті, набуття

досвіду та навчання. Сучасні концепції походження когнітивних симптомів шизофренії лягли в основу пошуку нових специфічних засобів фармакотерапії. В центрі уваги знаходяться три нейромедіаторні системи – дофамінергічна, глутаматергічна та холінергічна. Розробка нових препаратів для лікування шизофренії (дія яких не пов'язана із  $D_2$ -рецепторами) ведеться у трьох основних напрямках: інгібітори зворотного захоплення гліцину, інгібітори фосфодіестерази 10 типу (PDE10) та повні агоністи  $\alpha_7$ -нікотинних рецепторів. На сьогодні у клінічних дослідженнях цих молекул отримано негативні результати. Разом з тим, активно розвивається напрямок немедикаментозної корекції когнітивного дефіциту при шизофренії. Тренінги когнітивних функцій демонструють обнадійливі практичні результати, імовірно, за рахунок стимуляції процесів нейропластичності, але нейробіологічні ефекти когнітивної терапії ще потребують уточнення в майбутніх дослідженнях.

## Список використаної літератури / References

1. Jobe T. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review / T. Jobe, M. Harrow. // *Can. J. Psychiatry*. – 2005. – № 50. – P. 892–900.
2. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality / [J. McGrath, S. Saha, D. Chant etc.] // *Epidemiol. Rev.* – 2008. – № 30. – P. 67–76.
3. Functional milestones and clinician ratings of everyday functioning in people with schizophrenia: overlap between milestones and specificity of ratings / [P. Harvey, S. Sabbag, D. Prestia etc.] // *Psychiatr Res.* – 2012. – № 46. – P. 1546–52.
4. Tandon R. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization / R. Tandon, H. Nasrallah, M. Keshavan // *Schizophr Res.* – 2009. – № 110. – P. 1–23.
5. CATIE Study Investigators Group Barriers to employment for people with schizophrenia / [R. Rosenheck, D. Leslie, R. Keefe etc.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2006. – № 163. – P. 411–417.
6. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system / [D. Folsom, W. Hawthorne, L. Lindamer etc.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – № 162. – P. 370–376.
7. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy / [M. Millan, Y. Agid, M. Brüne etc.] // *Nat Rev Drug Discov.* – 2011. – № 11. – P. 141–168.
8. Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: Search for a pathophysiological mechanism / [J. Ragland, J. Yoon, M. Minzenberg etc.] // *Int Rev Psychiatry*. – 2007. – № 19. – P. 417–427.
9. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia / [M. Minzenberg, A. Laird, S. Thelen etc.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2009. – № 66. – P. 811–822.
10. Friston K. Schizophrenia: a disconnection syndrome? / K. Friston, C. Frith // *Clin Neurosci.* – 1995. – № 3. – P. 89–97.
11. Friston K. The disconnection hypothesis / K. Friston // *Schizophr Res.* – 1998. – № 30. – P. 115–125.
12. Stephan K. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring / K. Stephan, K. Friston, C. Frith // *Schizophr Bull.* – 2009. – № 35. – P. 509–527.
13. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia / [M. Lynall, D. Bassett, R. Kerwin etc.] // *J. Neurosci.* – 2010. – № 14. – P. 9477–9487.
14. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? / [W. Pettersson-Yeo, P. Allen, S. Benetti etc.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2011. – № 35. – P. 1110–1124.
15. Bullmore E. The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia / E. Bullmore, S. Frangou, R. Murray // *Schizophr Res.* – 1997. – № 28. – P. 143–156.
16. Mei L. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia / L. Mei, W. Xiong // *Nat Rev Neurosci.* – 2008. – № 9. – P. 437–452.
17. Zhang L. Electrical activity and development of neural circuits / L. Zhang, M. Poo // *Nat. Neurosci.* – 2001. – № 4. – P. 1207–1214.
18. Hua J. Neural activity and the dynamics of central nervous system development / J. Hua, S. Smith // *Nat Neurosci.* – 2004. – № 7. – P. 327–332.
19. Javitt D. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia / D. Javitt, S. Zukin. // *Am J Psychiatry*. – 1991. – № 148. – P. 1301–1308.
20. Halberstadt L. The phencyclidine-glutamate model of schizophrenia / L. Halberstadt // *Clin. Neuropharmacol.* – 1995. – № 18. – P. 237–249.
21. Umbricht D. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia / Umbricht // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – № 57. – P. 1139–1147

22. NMDA receptors, cognition and schizophrenia: testing the validity of the NMDA receptor hypofunction hypothesis / [G. Gilmour, S. Dix, L. Fellini etc.] // *Neuropharmacology*. – 2012. – № 62. – P. 1401–1412.
23. Harrison P. Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence / P. Harrison, D. Weinberger // *Mol Psychiatry*. – 2005. – № 10. – P. 40–68.
24. Keefe R. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial / R. S. Keefe, R. M. Bilder, S. M. Davis // *Arch Gen Psychiatry*. – 2007. – № 64. – P. 633–647.
25. Howes O. D. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway / O. D. Howes, S. Kapur // *Schizophrenia Bulletin*. – 2009. – № 35. – P. 549–562.
26. Kapur S. The future of non-dopaminergic treatments-part 2 of 2 [video lecture] / Shitij Kapur // Elsevier – Retrieved from <http://schizophrenia.elsevierresource.com/videos/future-of-non-dopaminergic-treatments-part-2-2>.
27. Nicotinic  $\alpha 7$  receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex / [Y. Yang, C. Paspalas, L. Jin etc.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2013. – № 110. – P. 12078–12083.
28. A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia / [S. R. McGurk, E. W. Twamley, D. I. Sitzer etc.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2007. – № 164. – P. 1791–1802.
29. Thorsen A. L. Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review / A. L. Thorsen, K. Johansson, E. Løberg // *Frontiers in Psychiatry*. – 2014. – № 5. – P. 103.

#### НЕЙРОБИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Е.А. Молчанова, Н.А. Дзеружинская

**Актуальность.** Функциональные исходы шизофрении остаются неудовлетворительными, несмотря на доступную эффективную терапию острого психоза. Помимо позитивных и негативных симптомов пациенты с шизофренией демонстрируют снижение когнитивных функций, которое, вероятно, играет более важную роль в ограничении их социальной и профессиональной интеграции. Поэтому изучение причин и механизмов когнитивного снижения у этой категории пациентов является крайне важным.

**Цель.** Проанализировать научные публикации относительно причин и механизмов развития когнитивных нарушений при шизофрении, а также существующих направлений поиска возможностей фармакологической и психологической коррекции когнитивного дефицита.

**Результаты.** В статье представлен анализ научных публикаций относительно причин и механизмов развития когнитивной дисфункции при шизофрении, а также существующих направлений поиска возможностей фармакологической и психологической коррекции когнитивного дефицита.

Современная концепция когнитивного дефицита при шизофрении объединяет данные из клинической психиатрии, экспериментальной психологии, нейронаук, эпигенетики и смежных дисциплин. Нарушение когниции обусловлено взаимодействием различных генетических, эпигенетических факторов, условий развития и среды проживания. Изменения обнаруживаются как на уровне нейронов и глии, так и на уровне нейронных сетей головного мозга. В попытках найти нейробиологическое объяснение шизофрении была предложена «гипотеза разобщенности», согласно которой патологическим ядром шизофрении являются нарушения функциональных связей между нейронными сетями. Доказательная база, сформированная из разных направлений исследований, указывает на то, что разобщенность и связанные с ней когнитивные нарушения вызваны дисфункцией NMDA-рецепторов и нарушением модуляции синаптической пластичности. Современные концепции происхождения когнитивных симптомов шизофрении легли в основу поиска новых средств фармакотерапии. В центре внимания находятся три нейромедиаторные системы – дофаминергическая, глутаматергическая и холинергическая. На сегодня в клинических исследованиях новых молекул (ингибиторы обратного захвата глицина и полные агонисты  $\alpha_7$ -никотиновых рецепторов – III фаза, ингибиторы PDE10 – II фаза) получены негативные результаты. Вместе с тем, активно развивается направление немедикаментозной коррекции когнитивного дефицита при шизофрении. Тренинги когнитивных функций демонстрируют обнадеживающие практические результаты, вероятно за счет стимуляции процессов нейропластичности, но нейробиологические эффекты когнитивной терапии еще требуют изучения в будущих исследованиях.

**Выводы.** Нарушения когнитивных функций при шизофрении являются результатом многофакторного процесса, поэтому актуальным становится поиск новых возможностей его коррекции и профилактики – раннего вмешательства для предупреждения влияния на уязвимые звенья патогенеза.

**Ключевые слова:** шизофрения, когнитивные нарушения, гипотеза разобщенности, нейропластичность.

#### NEUROBIOLOGY OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

O.O. Molchanova, N.O. Dzeruzhinskaya

**Background.** Functional outcomes remain poor in patients with schizophrenia despite the currently available efficient treatment for acute psychosis. Beyond the positive and negative symptoms schizophrenia sufferers demonstrate impairment in cognitive functions, which probably play more important role in their social and professional disintegration. Thus, it is crucial to study causes and mechanisms of cognitive decline in this setting.

**Objective.** To review scientific publications concerning causes and mechanisms of cognitive dysfunction in schizophrenia and current directions of research toward the opportunities of pharmacological and psychological correction of cognitive impairment.

**Results.** The article presents the analysis of scientific publications concerning causes and mechanisms of cognitive dysfunction in schizophrenia and current directions of research in pharmacological and psychological correction of cognitive impairment. The current concept of cognitive impairment in schizophrenia includes data from clinical psychiatry, experimental psychology, neuroscience, epigenetics and related fields of science. Disruption of cognition is provoked and countered by various interacting genetic, epigenetic, developmental and environmental factors. Changes are expressed both at the level of neurons and glia and at the level of neural brain networks. In an attempt to provide a neurobiological explanation of schizophrenia the ‘dysconnectivity hypothesis’ was introduced, which suggests that the core pathology of schizophrenia is an impaired functional integration of neural circuits. Converging evidence from multiple lines of research suggests that the dysconnectivity and related cognitive impairment in schizophrenia are caused by NMDA-receptor dysfunction and abnormal modulation of synaptic plasticity. Modern concepts of the origin of cognitive symptoms of schizophrenia provide the basis for developing new approaches to pharmacotherapy. There are three neurotransmitter systems in the focus of research: dopaminergic, glutamatergic, and cholinergic. Nowadays clinical trials of the new molecules (inhibitors of glycine reuptake,  $\alpha_7$ -nicotinic receptors full agonists – phase III, PDE10 inhibitors – phase II) show negative results. However, nonpharmacologic approaches to correction of cognitive deficit in schizophrenia are actively developing. Trainings of cognitive functions show highly promising practical results due to the stimulation of neuroplasticity processes but neurobiological effects of cognitive therapy require further investigations.

**Conclusions.** Cognitive dysfunctions in schizophrenia are the result of a multifactorial process, so pressing is the search for new possibilities of its correction and prevention – early intervention to prevent effects on vulnerable stages of pathogenesis.

**Key words:** schizophrenia, cognitive impairment, dysconnectivity hypothesis, neuroplasticity.