

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ ИМЕНИ В. П. СЕРБСКОГО

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 эндотипы 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 *эндотипов*. Нейрофизиологические эндотипы, 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 эндотипов. Далее представлены результаты исследований трех тестов, включенных в список наиболее валидных кандидатов в эндотипы шизофрении, — теста с антисаккадами, предстимульной модификации акустической стартл-реакции и торможения вызванной позитивной волны P50. В заключительной части на примере полиморфизма rs4680 гена катехол-О-метил трансферазы (КОМТ) показано, что выявление генетической обусловленности конкретных эндотипов 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^{1/16}
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

Введение	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 P50 ...	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
Заключение	329
Список сокращений	335

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения 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 нейрофизиологические 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 патобиологической 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 патобиологических 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 клинично-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 дилетанса.

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 патобиологические 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-

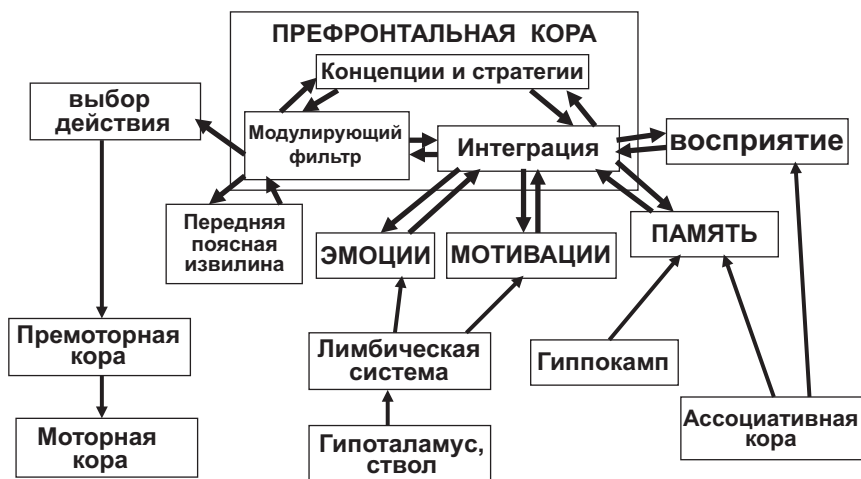


Рис. 1. Схема функционального взаимодействия ПФК с другими структурами мозга

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 (НАА) — метаболита, синтезирующегося в митохондриях и отражающего объем и жизнеспособность нейронов (Ugenjak et al., 1993). В здоровом мозге наиболее высокие концентрации НАА найдены в пирамидных глутаматных нейронах (Moffett, Namboodiri, 1995), а также в ГАМК-эргических нейронах.

НАА рассматривают как неспецифический, хотя и очень чувствительный маркер нейрональной патологии. Практически для всех изученных неврологических состояний, связанных с нейрональной патологией, найдены изменения НАА. При этом показано, что изменения НАА 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 НАА (при эпилепсии, болезни Альцгеймера, шизофрении), эти параметры слабо коррелировали между собой. Исследования концентрации НАА в мозге больных шизофренией обнаружили ее снижение в ДЛПФК и гиппокампе (Bertolino et al., 1998a, 1998b; Weinberger et al., 2001; Ohmann 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, Bergman, 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 явора (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, Bergman, 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 неспособности 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 парагиппокаммальную 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-гиппокаммального 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 гиппокаммальных 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 NAA, дисрегуляция метаболизма дофамина) напоминали аналогичные нарушения у больных шизофренией (Lipska, Weinberger, 2000). Особенно интересно, что снижение у животных концентрации NAA 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; Vergan, 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 (СПЕКТ – 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

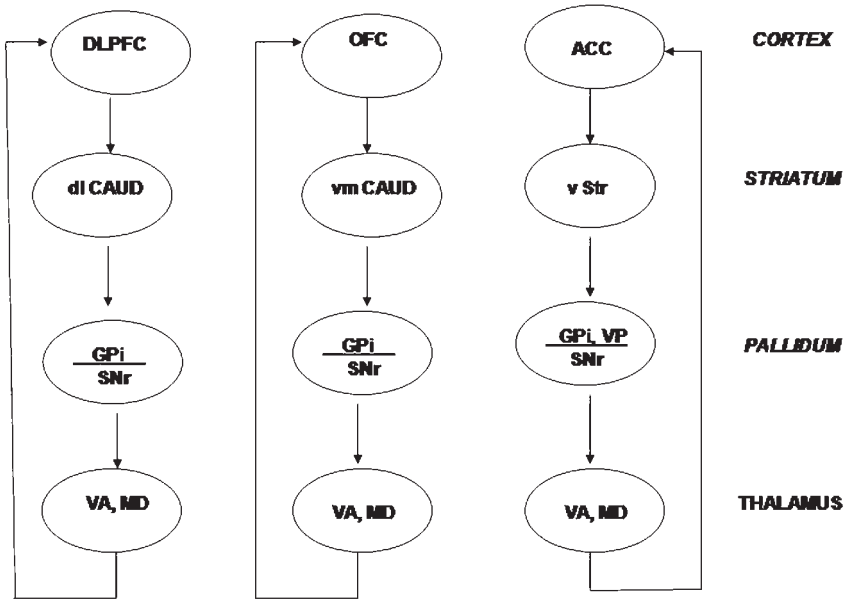


Рис. 2. Схема ассоциативных стрио-таламо-кортикальных нервных контуров (no Alexander et al., 1986).

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, Verman, 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