

Биомаркеры шизофрении и пути объективизации психофармакотерапии

С.А. Ягода

Ставропольская государственная медицинская академия

РЕЗЮМЕ Обзор посвящен наиболее обсуждаемой в современной научной психиатрии проблеме нейробиомаркеров. Представлена категоризация нейробиомаркеров в соответствии с их происхождением. Приведено понятие эндофенотипа, широко распространенное в клинических нейронауках. Рассмотрены некоторые генетические ассоциации, анатомо-морфологические, нейроанатомические и нейровизуализационные, нейрофизиологические аномальные характеристики, встречающиеся у больных шизофренией и их родственников – носителей шизофренического генотипа. Затронуты возможные пути объективизации психофармакотерапии на основе оценки нейрофизиологических биомаркеров.

Ключевые слова: биомаркеры шизофрении, эндофенотип, кандидатные гены, молекулярная психиатрия, нейровизуализация, потенциал P300, преимпульсное ингибирование, электродермальная активность.

Шизофрения – комплексное полигенно-наследуемое расстройство психики и головного мозга, манифестирующее в результате взаимодействия предрасполагающих факторов наследственности и среды (психогенных, социогенных, экзогенных), и проявляющееся дезорганизацией и диссоциацией психических функций с развитием спектра психотических симптомов в виде бреда и галлюцинаций, специфическими нарушениями мышления и постепенным формированием эмоционально-волевого и когнитивного дефицита [1, 2, 3, 4]. В 2001 году Всемирная организация здравоохранения внесла шизофрению в список десяти ведущих причин инвалидности [5]. Шизофренический процесс затрагивает уникальные человеческие функции – мышление, речь, социальную активность. Для большинства людей шизофрения остается в зоне неопределенности, ей все еще приписывается многообразие мистических свойств.

Диагностика шизофрении складывается преимущественно из вербального отчета пациента и его родственников, клинической интерпретации данных опроса и поведенческих паттернов, выявляемых в ходе наблюдения за пациентом. Объективных инструментальных, лабораторных и скрининговых методов для выявления данного расстройства не найдено, попытки диагностики шизофрении на основе рутинной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии, лабораторных анализов и психологических опросников не способны верифицировать диагноз.

Существующий психопатологический подход к диагностике шизофрении требует квалификации клинициста как в области психиатрии, так и в ряде смежных дисциплин в силу того, что некоторые клинические феномены болезни встречаются и при других нейробиопсихиатрических заболеваниях: психотических депрессиях и мании, делирии, инфекционных и травматических поражениях мозга, нейродегенерации, эпилепсии, интоксикации психоактивными веществами и пр. [6].

Перечисленные особенности объясняют активные поиски валидного стандартизованного высокоспецифичного диагностического инструмента, который смог бы выступить в роли биомаркера шизофрении (ген, последовательность генов, белок или другая макромолекула, морфологические,

метаболические, функциональные или лабораторные характеристики) [4], а также объективного критерия оценки эффективности психофармакотерапевтических интервенций.

Участие наследственных факторов в патогенезе шизофрении не вызывает сомнения [7]. Риск развития заболевания возрастает при сближении степени родства и составляет 0,4 – 1,4% в общей популяции, 3–10% у родственников первой линии, 8–10% при наличии больного сиблинга, 12% при наличии больного родителя, до 50%, если больны оба родителя, 15% у дизиготного и 40–50% у монозиготного близнеца больного [4, 8, 9, 10, 11]. За весь период генетических исследований шизофрении, расстройств шизофренического спектра и эндогенных аффективных расстройств было проанализировано более 1008 генов и 8785 генетических полиморфизмов. Данные получены в 1726 точечных, семейных исследованиях и мета-анализах и аккумулируются в базе данных Schizophrenia Gene Database [12]. Высокая частота выявляемых взаимосвязей поддерживает теорию комплексного полигенного наследования шизофрении, однако, однозначного гена-маркера шизофрении до настоящего времени не выявлено [13].

Генетические биомаркеры

Активно развивающаяся молекулярная психиатрия позволила выделить ряд генов-кандидатов. К наиболее перспективным из них относятся: catechol-O-methyltransferase (COMT), neuregulin 1 (NRG1), neuregulin 3 (NRG3), regulator of G-protein signaling 4 (RGS4), disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), dysbindin (DTNBP1), D-amino acid oxidase activator (DAOA) и пр. Рассмотрим некоторые из них.

Catechol-O-methyltransferase. Ген COMT, локализованный на длинном плече 22 хромосомы (22q11), отвечает за выработку фермента катехол-О-метилтрансферазы. Физиологическая роль фермента заключается в элиминации катехоламинов из синаптической щели путем реакции метилирования. Распространенный функциональный полиморфизм Val158Met играет существенную роль в метаболической активности фермента, влияет на деградацию дофамина в префронтальной коре и отражается на когнитивных свойствах индивида (рабочая память, исполнитель-

ские функции). Носительство валинового аллеля повышает активность катехол-О-метилтрансферазы на 40%, обуславливает низкий уровень дофамина в синаптической щели префронтальной коры, отражается на дофаминовой активности в передних отделах мозга [14, 15, 16, 17, 18]. Носители Val полиморфизма обладают более низкими показателями рабочей памяти [19], активности фронтальной коры и чаще заболевают шизофренией [20]. Последнее, однако, встретило ряд опровержений [21, 22, 23]. Изучение корреляций полиморфизма гена COMT и изменчивости нейрокогнитивных характеристик при шизофрении является важной частью дофаминергической гипотезы шизофрении.

Neuregulin 1. Ген NRG1 [24] расположен на коротком плече 8-й хромосомы (8p12), связанной с высокой концентрацией генов, ассоциированных с шизофренией [25, 26, 27, 28, 29]. Данный ген кодирует производство одноименного белка, представителя семейства нейрегулинов, участвующих в процессах дифференциации нервной, сосудистой ткани, пролиферации нейроглии (олигодендроцитов и Шванновских клеток). Во взрослой ЦНС нейрегулин 1 участвует в глутаматэргической нейротрансмиссии. Конкордантность полиморфизма NRG1 и шизофрении показана на примерах исландской [29], шотландской [30], китайской [31] и некоторых других популяций [32].

Neuregulin 3. В популяции больных шизофренией с картиной бредовых расстройств и продуктивных нарушений мышления обнаружены полиморфизмы другого представителя нейрегулинов – гена NRG3 (rs6584400 и rs10883866) [33]. Выявленные клиничко-генетические корреляты, вероятно, способны сблизить патофизиологические и психопатологические звенья болезни.

Regulator of G-protein signaling 4. RGS4, локализованный на коротком плече 1 хромосомы (1q21–22), участвует в каскадах внутриклеточной лиганд-зависимой сигнализации, кодируя выработку одноименного белка-активатора ГТФ-гидролазы, запускающей превращение гуанинтрифосфата (ГТФ) на Gα-субъединице G-белка в гуаниндифосфат и инактивацию белкового комплекса, что сокращает длительность действия нейромедиатора на мембрану постсинаптической клетки. Получены сведения о специфичном для шизофрении снижении экспрессии гена в префронтальной и супратемпоральной коре [34, 35, 36], что не только делает RGS4 перспективным геном-кандидатом, но и открывает новые перспективы понимания клеточной патофизиологии шизофрении.

Disrupted in schizophrenia gene (DISC1). В 1990 г. St Clair и соавт. [37] обнаружили в кариотипе шотландских пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством и рекуррентной депрессией, а также у их родственников наличие сбалансированной транслокации 1-й и 11-й хромосом (1;11)(q42.1;q14.3). Позднее в области транслокации идентифицированы гены с поврежденной структурой – DISC1 и DISC2 [38]. Кодируемый DISC1 белок участвует в процессах развития нервной ткани – как в эмбриогенезе при формировании предшественников нервных клеток [39], так и в онтогенезе, обеспечивая аксональный рост, транспорт, синаптогенез [40]. Генетические исследования подтвердили связь некоторых полиморфизмов DISC1 с развитием шизофрении и биполярного расстройства [41]. Полиморфизм rs3738401 ассоциирован с высокой психофармакотерапевтической резистентностью при шизофрении [42].

Dystrobrevin-binding protein 1. DTNBP1, дисбиндин, или дистробревин-связывающий белок-1 расположен на коротком плече 6 хромосомы (6p22.3). «Нокаут» данного гена в исследованиях на животных моделях привел к повышению

количества D2-дофаминовых рецепторов (DRD2) и избыточной DRD2-связанной активности. В посмертных исследованиях пациентов с шизофренией выявлено снижение уровня белка DTNBP1 в префронтальной коре, среднем мозге [43] и в гиппокампе [44]. Полиморфизмы rs2619522 и rs1018381 в значительной степени влияют на когнитивные способности индивида в норме и ассоциируются с рядом психических заболеваний (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, униполярная и психотическая депрессия) [45, 46]. Указывается на вовлеченность гена и его вариаций в процессы памяти в норме и при шизофрении [47].

Изучение кандидатных генов представляет важнейшее направление в исследовании шизофрении, проливая свет на молекулярные основы патологии психической деятельности.

Нейропсихиатрические биомаркеры менее частного порядка складываются из комбинаций генетических аномалий и представляются стойкими нейрокогнитивными, нейроанатомическими, нейрофизиологическими феноменами, выделяющими индивида – носителя аномального генотипа. Для характеристики фенотипических паттернов мультифакторных генетических заболеваний Gottesman и Shields (1967) предложили понятие «эндофенотип», обозначив его как простой, стабильный, наследуемый, имеющий доказанную связь с заболеванием и не зависящий от клинической стадии признак, выявляемый у больного, у его здоровых родственников и сохраняющийся в поколении параллельно с заболеванием [48].

Выделяют анатомо-морфологические, нейроанатомические, нейрофизиологические, нейропсихологические эндофенотипы, аномалии сенсорной фильтрации и аномалии вызванных ЭЭГ-потенциалов [3, 49, 50, 51, 52].

Анатомо-морфологические эндофенотипы – морфогенез, раннее развитие и малые аномалии строения

Попытки систематизации данных о телесном облике больного шизофренией начались в эпоху становления научной психиатрии. Обобщенные результаты о физиогномике и конституциологии представляет Jaspers (1913), существенный описательный материал и первая заметная систематизация накоплены в классических трудах Kretschmer (1921).

Примерами малых аномалий строения являются: гипертелоризм (широкое расставленные глаза), низко посаженные уши, широкая зубная щель, раздвоенный кончик языка, низкий рост волос и пр. В настоящее время валидным методом оценки малых аномалий строения признается шкала Вальдропа (Waldrop and Halverson, 1971), в которой аномалии сгруппированы по региону происхождения – голова (волосы, уши, язык, небо), пальцы рук, ног, руки. Большинство исследований последнего десятилетия на статистически достоверном уровне подтверждают повышение общего числа аномалий строения у пациентов по сравнению с контролем. Региональная специфичность аномалий строения не подтверждается. [53, 54]

Имеются сведения о гендерспецифичных аномальных дерматоглифических характеристиках при шизофрении. Учитывая то, что дерматоглифический рисунок формируется с 10 по 22 неделю эмбриогенеза, делается вывод о пренатальном формировании аномальных дизэмбриогенетических черт строения у больных шизофренией [55].

Известны различия в двигательной и эмоциональной сфере детей, впоследствии заболевших шизофренией.

Walker и Lewine [56], проанализировав детские преморбидные видеозаписи больных шизофренией, обнаружили отличия от их здоровых сверстников. На основе крупных когортных исследований систематизированы данные об отличии детского периода: отставание навыков самостоятельной ходьбы и поддержания вертикальной позы в годовалом возрасте [57], задержки речевого развития (отсутствие речи до 2х лет), снижение способности к самоограничению, плохая координация и бедность воображения в 7-летнем возрасте, проблемы со спортом и ручным трудом в школьном возрасте [8].

Нейроанатомические и нейровизуализационные эндотипы

Период нейровизуализации в нейропсихиатрии связан с открытием Dandy в 1919 г. пневмоэнцефалографии. Ранние исследования выявили отклонения в контурах и объемных характеристиках мозга при деменциях и органических психозах. В 1935 г. Moore с соавт. выявили наличие корковой атрофии у большинства обследованных больных шизофренией. В 1963 г. Naug подтвердил наличие дилатации желудочков и расширения субарахноидальных пространств у 58% обследованных больных, что косвенно свидетельствует об атрофических изменениях в коре головного мозга [58]. Развитие компьютерной томографии, а затем – магнитно-резонансной томографии ускорило развитие нейроанатомии. Методы томографии позволили достичь визуализации на уровне клетки, синаптических соединений, нейромедиаторных систем [59].

В настоящее время получены результаты, свидетельствующие о расширении желудочковой системы и субарахноидальных пространств за счет снижения объема серого вещества в таламусе и в префронтальной (лобной) коре больных шизофренией, причем эти изменения слабо коррелируют с получаемой антипсихотической терапией [58, 60].

Аномалии мозолистого тела в виде снижения общего объема, более выраженного в переднем субрегионе (передний валик мозолистого тела), и нарушение возрастных закономерностей формирования (отсутствие возрастного увеличения объема переднего и заднего валика мозолистого тела) описаны у пациентов с шизофренией и у неподавленных ближайших родственников – носителей данного шизофренического эндотипа. Данные получены в магнитно-резонансных и посмертных исследованиях. Структурные изменения свидетельствуют о нарушении меж- и интрагемисферных аксональных связей, особенно во фронтально-париетальных областях головного мозга. [61, 62]

Нейрофизиологические биомаркеры

Вызванные ЭЭГ потенциалы. Потенциал Р300. Вызванный потенциал (ВП, evoked potential) — электрический аналог реакции нейронов в виде изменения вольтажа электроэнцефалограммы в ответ на внешний (зрительный, слуховой, тактильный) или внутренний (выполнение когнитивной задачи) стимул, позволяющий отслеживать реакцию нервных клеток в единстве временного и пространственного (топического) аспекта [63]. Реакция мозга на единичный стимул «теряется» в потоке фоновой электрической активности мозга, поэтому для выявления вызванного потенциала предъявляют многократные (обычно от 100 до 500)

стимулы, благодаря чему вычленяется искомый потенциал, а отрицательные и положительные «шумы» и артефакты удаляются из записи.

Временной период возникновения вызванных потенциалов лежит в диапазоне от нескольких до сотен миллисекунд, причем наиболее ранние потенциалы характеризуют процесс восприятия стимула периферическими рецепторами и нейронами первичных сенсорных зон коры, а наиболее поздние являются электрическим аналогом когнитивной обработки сигнала интегративной корой. Так, зрительный потенциал N1 (N100) возникает в виде отрицательной волны в результате реакции первичной зрительной коры на визуальный стимул. Когнитивный потенциал P3 (P300) определяется в виде положительного изменения вольтажа электроэнцефалограммы в диапазоне 300–600 миллисекунд после стимула [Рис. 1].

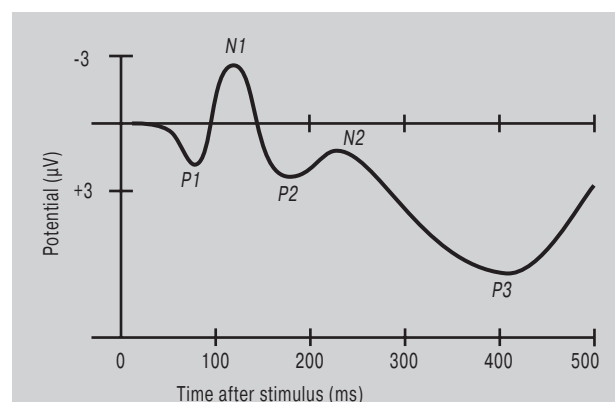


Рис. 1. Амплитудные (Potential) и временные (Time after stimulus) и характеристики вызванных ЭЭГ-потенциалов: P1, N1 – позитивный P100 в районе 100 мсек и негативный N100 в районе 150 мсек первичных сенсорных зон коры; P2, N2 – позитивный P200 в районе 200 мсек и негативный N200 в районе 250 мсек сенсорных зон; P3 – когнитивный потенциал P300 интегративной коры в виде позитивной волны через 300 мсек после стимула.

У пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (БАР) в систематических исследованиях показаны аномалии потенциала P300 (снижение амплитуды и увеличение латентности волны) [64], что приравнивается электрофизиологическому критерию дефицита внимания и рабочей памяти [65, 66, 67].

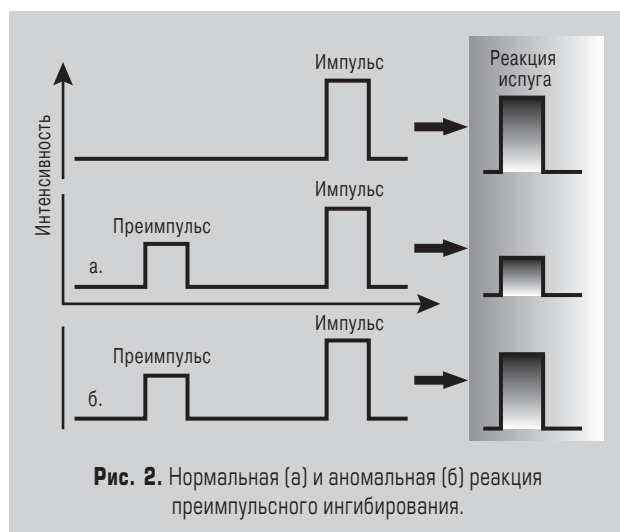
Сравнительный анализ потенциала P300 в норме (в подростковом и зрелом возрасте), у лиц с высоким риском психоза, у больных с недавней манифестацией острой шизофрении и при хронической форме шизофрении показал, что обе контрольные группы отличались сходными (с характерными возрастными различиями) потенциалами P300, в то время как в группах больных и лиц с высоким риском психоза обнаружилась задержка возникновения, снижение продолжительности и амплитуды потенциала P300. Худшие характеристики волны P300 зарегистрированы в группе пациентов, страдающих хронической шизофренией [68].

Генетическая наследуемость аномалий P300 [69], наличие аномалий P300 у ближайших родственников больных эндогенными психическими заболеваниями [70] и пациентов «шизофренического спектра» (шизоаффективное, шизотипическое расстройство и др.) [71], позволяют отнести аномалии P300 к эндотипам шизофрении и БАР [72].

Преимпульсное ингибирование (престимульное торможение, prepulse inhibition, PPI). Представляет собой нев-

рологический феномен, подсознательный акт, обеспечивающий снижение ответной реакции мозга на внезапный сильный стимул, если этому стимулу предшествует предупредительный импульс [Рис. 1]. Данный феномен отражает способность нервной системы адаптироваться к сильным и сверхсильным сенсорным раздражителям. РРІ неспецифичен для человека и выявляется у многих видов, позволяя проводить исследования на животных моделях [73].

Пациенты с шизофренией, расстройствами шизофренического спектра и их ближайшие родственники обнаруживают дефицит фильтрации сенсорной информации, что позволяет рассматривать аномалии РРІ как потенциальный биомаркер шизофрении. Экспериментальные наблюдения согласуются с клинической характеристикой. Еще на ранних стадиях изучения шизофрении отмечен дефицит пропускной способности в виде неспособности пациентов «отфильтровывать» второстепенные, незначимые стимулы.



Следящие движения глазных яблок. У пациентов с шизофренией выявлены аномалии плавных (следящих) движений глазных яблок. 40–80% пациентов и 25–40% родственников первой линии родства обнаруживают нарушения плавности взора при слежении за объектом с появлением корректурных саккад. В норме подобный эффект наблюдается у 10% популяции. Генетический базис данного феномена связывают с ролью полиморфизма рассмотренного выше гена нейрегулина-1 [74], однако, эти предположения встретили ряд опровержений [75].

Снижение кожной ниациновой реакции. Известны дермато- и вазотропные реакции в виде гиперемии, гипертермии и отека кожи в ответ на системное введение никотиновой кислоты (никотинамид, ниацин, витамин В₃ или РР), а также метилникотината на кожу [76]. Действие никотиновой кислоты направлено на G-белок-связанный рецептор GPR109A иммунных клеток Лангерганса, запускающий каскад превращений арахидоновой кислоты с образованием вазодилатирующих простагландинов [77]. У пациентов с шизофренией, а также их здоровых родственников в 49–90% случаев (8–23% в интактной популяции) кожная ниациновая проба «углощена» или негативная [78]. Механизмы, приводящие к данному феномену, изучены не до конца [77].

Электродермальная активность. Кожная электропроводность является динамическим индикатором функционального статуса нервной системы, отражая процессы физиологического и психологического возбуждения в норме и патологии. Эмоциогенная, стрессогенная и нозогенная из-

менчивость электродермальных характеристик находится в зависимости от активности симпатической нервной системы, холинергические нейроны которой запускают процесс потоотделения и повышают уровень кожной электропроводности [79]. Высший контроль над электродермальной активностью осуществляют префронтальная кора, базальные ганглии, гипоталамус, лимбическая система и ретикулярная формация ствола головного мозга [80].

В современной психофизиологии и психиатрии исследования электродермальной активности сфокусированы на эндогенных психозах (шизофрении, аффективных расстройствах) [81], органических, личностных и невротических расстройствах (постстрессовых, панических, тревожных) [82, 83].

Продромальный период шизофренического психоза может сопровождаться психопатологическими, феноменологическими и поведенческими реакциями в виде аффективных переживаний тревоги, беспокойства, подавленности, соматических жалоб, диссомнии, фрагментарных бредовых или галлюцинаторных переживаний. На психофизиологическом уровне психотическим экзacerbациям может предшествовать повышение кожной электропроводности, уровень которой восстанавливается перед наступлением ремиссии [81]. Среди больных шизофренией выявлен большой процент нонреспондеров (лиц, у которых внешний стимул не вызывает ответного повышения электропроводности) – 40–50% против 10–25% в норме [84]. Развернутая позитивная симптоматика сопровождается более высокими уровнями электропроводности [85], что в свою очередь является предиктором благоприятной терапевтической эффективности [86]. Преобладание негативной психопатологической симптоматики, неблагоприятное в плане клинического прогноза, напротив, сопровождается низкой электродермальной активностью [87]. Изучение электродермальной активности у пациентов с большим депрессивным расстройством позволило дифференцировать группы пациентов со средним и высоким суицидальным риском [88, 89].

В случае личностных расстройств определяется электродермальная гипореактивность, свидетельствующая об эмоциональной уплощенности и высоком пороге возникновения тревоги и страха [90]. Склонные к психопатизации подростки также демонстрируют электродермальную гипореактивность и часто являются нонреспондерами [91]. Характерной чертой посттравматического стрессового и панического расстройства является повышенный уровень кожной электропроводности и электродермальная гиперреактивность [83, 92].

Объективизация психофармакотерапевтической эффективности

Нейропсихиатрические биомаркеры принято считать относительно стабильными характеристиками. В приведенном выше понятии «эндофенотип» фигурируют критерии стабильности и семейной генетической пенетрантности, что предполагает количественную устойчивость аномальных черт под воздействием среды. Однако в обозреваемой литературе присутствует достаточное число свидетельств качественных изменений биомаркеров в результате экзогенных воздействий. В практическом смысле наибольший интерес представляет изучение психофармакотерапевтически-обусловленной динамики аномальных характеристик, которая может быть связана как с эффектами, вызванными непосредственным воздействием препарата на специфическую

нейротрансмиттерную систему, так и с терапевтическим влиянием на активность шизофренического процесса.

Наиболее доступными для этих целей представляются нейрофизиологические биомаркеры. Например, терапия нейролептиками снижает уровень кожной электропроводности [93, 94], что связывают с антихолинергическими эффектами препаратов [87]. В то же время, как уже упоминалось выше, редукции острого психоза предшествует восстановление показателей электродермальной активности, что потенциально может служить психофизиологическим критерием наступающей ремиссии [81].

У больных шизофренией отмечено корректирующее влияние антипсихотической терапии второго поколения на выраженность реакции преимпульсного ингибирования [95]. Обратный эффект в экспериментах на животных достигнут при использовании агонистов d2-дофаминовых рецепторов [96]. Полученные результаты подтверждают участие дофаминовой системы в регуляции сенсорной фильтрации и косвенно свидетельствуют в пользу дофаминергической концепции шизофрении.

При шизофрении было изучено модулирующее влияние психофармакотерапии на когнитивный ЭЭГ-потенциал P300. Терапия оланзапином увеличивала амплитуду, но не влияла на латенцию волны P300 [97]. На фоне трехмесячного приема кветиапина зарегистрировано увеличение амплитуды и снижение латенции волны P300 [98].

Однако не все биомаркеры подвержены влиянию терапии. Так, например, на показатели ниациновой кожной реакции влияют ингибиторы циклооксигеназы (ацетил-

салициловая кислота), но не психофармакотерапия [77]. Дальнейшее изучение патофизиологических и психофармакотерапевтических взаимосвязей позволит выделить фармакозависимые маркеры и перейти от объективизации шизофренического процесса к объективизации эффективности лечения.

Заключение

Изучение биомаркеров шизофрении представляет собой чрезвычайно сложную мультидисциплинарную задачу, одновременно накладывая высокую моральную ответственность на исследователей. Как указывает S.E. Lakhani с соавт. [99], практическое внедрение концепции биомаркеров в диагностическую практику связано не только с существенными финансовыми затратами (оценочная стоимость генетического скрининга одного пациента составляет \$100–\$3000), но и со спектром тяжелых этических проблем – дискриминации и стигматизации пациентов по генетическому признаку, избирательных абортов. Очевидно, что в современном виде при отсутствии систематизации, унификации и одобрения международным профессиональным сообществом биомаркеров шизофрении, последние не могут быть широко использованы в качестве диагностического инструмента. Однако столь же очевидна необходимость дальнейшей разработки проблемы с тем, чтобы на доказательном уровне приблизиться к объективной диагностике и объективизации терапии психиатрических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 6. – С. 4–11.
2. Руководство по психиатрии / под ред. А.С. Тиганова, Том. 1. М.: «Медицина», 1999.
3. Gottesman II, Gould T. D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am J Psychiatry. – 2003. – Т. 160. – № 4. – С. 636–645.
4. Tamminga C.A., Holcomb H.H. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation // Mol Psychiatry. – 2005. – Т. 10. – № 1. – С. 27–39.
5. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview // Schizophr Res. – 2008. – Т. 100. – № 1–3. – С. 4–19.
6. Lakhani S. E., Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? // Behav Brain Funct. – 2009. – Т. 5. – С. 2.
7. Owen M. J., Williams N. M., O'Donovan M. C. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights // Mol Psychiatry. – 2004. – Т. 9. – № 1. – С. 14–27.
8. Джонс П. Б., Бакли П. Ф. / Шизофрения : клиническое руководство // Под ред. С.Н. Мосолов: М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 192 с.
9. Laura T. N. et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies // Schizophrenia research. – 2003. – Т. 60. – № 2. – С. 239–258.
10. Robins L. N., Regier D. A. / Psychiatric disorders in America : the epidemiologic catchment area study. – New York, Toronto: Free Press ; Collier Macmillan Canada; Maxwell Macmillan International, 1991.
11. Sadock B. J., Kaplan H. I., Sadock V. A. / Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. – Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 129 с.
12. Allen N. C. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // Nat Genet. – 2008. – Т. 40. – № 7. – С. 827–834.
13. Sanders A. R. et al. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics // Am J Psychiatry. – 2008. – Т. 165. – № 4. – С. 497–506.
14. Chen J. et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain // Am J Hum Genet. – 2004. – Т. 75. – № 5. – С. 807–821.
15. Gogos J. A. et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1998. – Т. 95. – № 17. – С. 9991–9996.
16. Lachman H. M. et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // Pharmacogenetics. – 1996. – Т. 6. – № 3. – С. 243–250.
17. Papaleo F. et al. Genetic Dissection of the Role of Catechol-O-Methyltransferase in Cognition and Stress Reactivity in Mice // J. Neurosci. – 2008. – Т. 28. – № 35. – С. 8709–8723.
18. Weinberger D. R. et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia // Biol Psychiatry. – 2001. – Т. 50. – № 11. – С. 825–844.
19. Goldberg T. E. et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. – 2003. – Т. 60. – № 9. – С. 889–896.
20. Egan M. F. et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2001. – Т. 98. – № 12. – С. 6917–6922.
21. Costas J. et al. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: New data and meta-analysis // J Psychiatr Res. – 2010.
22. Fan J. B. et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis // Biol Psychiatry. – 2005. – Т. 57. – № 2. – С. 139–144.
23. 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. – Т. 160. – № 3. – С. 469–476.
24. Li D., Collier D. A., He L. Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia // Hum Mol Genet. – 2006. – Т. 15. – № 12. – С. 1995–2002.
25. Blouin J. L. et al. Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21 // Nat Genet. – 1998. – Т. 20. – № 1. – С. 70–73.
26. Kendler K. S. et al. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families // Am J Psychiatry. – 1996. – Т. 153. – № 12. – С. 1534–1540.
27. Pulver A. E. et al. Schizophrenia: a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes // Am J Med Genet. – 1995. – Т. 60. – № 3. – С. 252–260.
28. Pulver A. E. et al. Genetic heterogeneity in schizophrenia: stratification of genome scan data using co-segregating related phenotypes // Mol Psychiatry. – 2000. – Т. 5. – № 6. – С. 650–653.
29. Stefansson H. et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia // Am J Hum Genet. – 2002. – Т. 71. – № 4. – С. 877–892.
30. Stefansson H. et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population // Am J Hum Genet. – 2003. – Т. 72. – № 1. – С. 83–87.
31. Tang J. X. et al. Polymorphisms within 5' end of the Neuregulin 1 gene are genetically associated with schizophrenia in the Chinese population // Mol Psychiatry. – 2004. – Т. 9. – № 1. – С. 11–12.

32. Gong Y. G. et al. A two-method meta-analysis of Neuregulin 1 (NRG1) association and heterogeneity in schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2009. – Т. 111. – № 1. – С. 109–114.
33. Morar B. et al. Neuregulin 3 (NRG3) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition // *Mol Psychiatry*. – 2010.
34. Bowden N. A., Scott R. J., Tooney P. A. Altered expression of regulator of G-protein signalling 4 (RGS4) mRNA in the superior temporal gyrus in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2007. – Т. 89. – № 1–3. – С. 165–168.
35. Mirnics K. et al. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2001. – Т. 6. – № 3. – С. 293–301.
36. Volk D. W., Eggan S. M., Lewis D. A. Alterations in metabotropic glutamate receptor 1alpha and regulator of G protein signaling 4 in the prefrontal cortex in schizophrenia // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Т. 167. – № 12. – С. 1489–1498.
37. St Clair D. et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness // *The Lancet*. – 1990. – Т. 336. – № 8706. – С. 13–16.
38. Millar J.K. et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia // *Human Molecular Genetics*. – 2000. – Т. 9. – № 9. – С. 1415–1423.
39. Mao Y. et al. Disrupted in Schizophrenia 1 Regulates Neuronal Progenitor Proliferation via Modulation of GSK3 β /I-Catenin Signaling // *Cell*. – 2009. – Т. 136. – № 6. – С. 1017–1031.
40. Hennah W., Porteous D. The DISC1 pathway modulates expression of neurodevelopmental, synaptogenic and sensory perception genes // *PLoS One*. – 2009. – Т. 4. – № 3. – С. e4906.
41. Hennah W. et al. DISC1 association, heterogeneity and interplay in schizophrenia and bipolar disorder // *Mol Psychiatry*. – 2009. – Т. 14. – № 9. – С. 865–873.
42. Mouaffak F. et al. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia // *Pharmacogenomics J*. – 2010.
43. Weickert C. S. et al. Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Т. 61. – № 6. – С. 544–555.
44. Weickert C. S. et al. Reduced DTNBP1 (dysbindin-1) mRNA in the hippocampal formation of schizophrenia patients // *Schizophr Res*. – 2008. – Т. 98. – № 1–3. – С. 105–110.
45. Domschke K. et al. Dysbindin (DTNBP1) – A role in psychotic depression? // *J Psychiatr Res*. – 2010.
46. Zhang J. P. et al. Meta-analysis of genetic variation in DTNBP1 and general cognitive ability // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Т. 68. – № 12. – С. 1126–1133.
47. Алфимова М. В. с соавт. Полиморфизм генов серотонинового рецептора (5-HTR2A) и дисбидина (DTNBP1) и отдельные компоненты процессов кратковременной слухоречевой памяти при шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2009. – Т. 7. – С. 70–75.
48. Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1967. – Т. 58. – № 1. – С. 199–205.
49. Ключник Т. П. с соавт. Связь иммунологических и нейрофизиологических показателей при активации шизофренического процесса // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2005. – Т. 10. – № 105. – С. 42–45.
50. Allen A. J. et al. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review // *Schizophr Res*. – 2009. – Т. 109. – № 1–3. – С. 24–37.
51. Thermenos H. W. et al. The effect of working memory performance on functional MRI in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2005. – Т. 74. – № 2–3. – С. 179–194.
52. Ritsner M. S. / *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes, and genes*. – Dordrecht: Springer, 2009.
53. Euler M. et al. The impact of developmental instability on Voxel-Based Morphometry analyses of neuroanatomical abnormalities in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2009. – Т. 115. – № 1. – С. 1–7.
54. Weinberg S. M. et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr Res*. – 2007. – Т. 89. – № 1–3. – С. 72–85.
55. Sinkov S. T., Akabaliyev V. H., Kaleva N. N. Comparative dermatoglyphic study of schizophrenic patients: evidence of the neurodevelopmental model of schizophrenia // *Folia Med (Plovdiv)*. – 2009. – Т. 51. – № 3. – С. 25–30.
56. Walker E., Lewine R. J. Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients // *Am J Psychiatry*. – 1990. – Т. 147. – № 8. – С. 1052–1056.
57. Isohanni M. et al. Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort // *Schizophr Res*. – 2001. – Т. 52. – № 1–2. – С. 1–19.
58. Reite M. et al. Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness // *BMC Psychiatry*. – 2010. – Т. 10. – С. 79.
59. Micheva K. D. et al. Single-synapse analysis of a diverse synapse population: proteomic imaging methods and markers // *Neuron*. – 2010. – Т. 68. – № 4. – С. 639–653.
60. Schuster C. et al. Gray Matter Volume Decreases in Elderly Patients with Schizophrenia: A Voxel-based Morphometry Study // *Schizophrenia Bulletin*. – 2011. – Т. 37. – № 1.
61. Francis A. N. et al. Abnormalities of the corpus callosum in non-psychotic high-risk offspring of schizophrenia patients // *Psychiatry Res*. – 2011. – Т. 191. – № 1. – С. 9–15.
62. Wang Q. et al. Abnormalities in connectivity of white-matter tracts in patients with familial and non-familial schizophrenia // *Psychol Med*. – 2010. – Т. 1–10.
63. Handy T. C. / *Event-related potentials: a methods handbook*. – Cambridge, Mass.: MIT Press, 2005. – 3–17 c.
64. Squires K. C. et al. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential // *Science*. – 1976. – Т. 193. – № 4258. – С. 1142–1146.
65. Bramon E. et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2004. – Т. 70. – № 2–3. – С. 315–329.
66. Donchin E., Coles M. G. H. Is the P300 component a manifestation of context updating? // *Behavioral and Brain Sciences*. – 1988. – Т. 11. – С. 357–427.
67. Jeon Y. W., Polich J. P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis // *Psychiatry Res*. – 2001. – Т. 104. – № 1. – С. 61–74.
68. Van der Stelt O., Lieberman J. A., Belger A. Auditory P300 in high-risk, recent-onset and chronic schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2005. – Т. 77. – № 2–3. – С. 309–320.
69. Saitoh O. et al. Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 1984. – Т. 19. – № 3. – С. 293–303.
70. Blackwood D. H. et al. Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees // *Arch Gen Psychiatry*. – 1991. – Т. 48. – № 10. – С. 899–909.
71. Salisbury D. F. et al. Topographic abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder // *Biol Psychiatry*. – 1996. – Т. 40. – № 3. – С. 165–172.
72. Голимбет В.Е. с соавт. Связь полиморфизма генов серотонинергической и дофаминергической систем с вызванными потенциалами (компонент P300) у больных шизофренией и их родственников // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2005. – Т. 105. – № 10. – С. 35–41.
73. Joobor R. et al. Genetics of schizophrenia: from animal models to clinical studies // *J Psychiatry Neurosci*. – 2002. – Т. 27. – № 5. – С. 336–347.
74. Smyrnis N. et al. Schizophrenia-Related Neuregulin-1 Single-Nucleotide Polymorphisms Lead to Deficient Smooth Eye Pursuit in a Large Sample of Young Men // *Schizophr Bull*. – 2009.
75. Haraldsson H. M. et al. Neuregulin-1 genotypes and eye movements in schizophrenia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2010. – Т. 260. – № 1. – С. 77–85.
76. Dunbar R. L., Gelfand J. M. Seeing red: flushing out instigators of niacin-associated skin toxicity // *J Clin Invest*. – 2010. – Т. 120. – № 8. – С. 2651–2655.
77. Messamore E., Hoffman W. F., Yao J. K. Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2010. – Т. 122. – № 1. – С. 248–256.
78. Chang S. S. et al. Impaired flush response to niacin skin patch among schizophrenia patients and their nonpsychotic relatives: the effect of genetic loading // *Schizophr Bull*. – 2009. – Т. 35. – № 1. – С. 213–221.
79. Физиология человека: Учеб. для студентов мед. вузов / Смирнова В. М. – М.: Медицина, 2002. – С. 608.
80. The electrodermal system / Dawson M. E., Schell A.M., Filion D.L.; J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, G. G. Berntson. // *Handbook of psychophysiology*. – Cambridge England; New York: Cambridge University Press, 2007. – С. 898.
81. Dawson M. E. et al. Psychophysiological prodromal signs of schizophrenic relapse: A pilot study // *Schizophrenia research*. – 2010. – Т. 123. – № 1. – С. 64–67.
82. Jensen H. H., Hasle N., Birket-Smith M. Electrodermal lability in anxiety disorders // *Scand J Psychol*. – 1996. – Т. 37. – № 1. – С. 103–108.
83. Blechert J. et al. Autonomic and Respiratory Characteristics of Posttraumatic Stress Disorder and Panic Disorder // *Psychosom Med*. – 2007. – Т. 69. – № 9. – С. 935–943.
84. Venables P. H., Mitchell D. A. The effects of age, sex and time of testing on skin conductance activity // *Biol Psychol*. – 1996. – Т. 43. – № 2. – С. 87–101.
85. Zahn T. P., Pickar D. Autonomic activity in relation to symptom ratings and reaction time in unmedicated patients with schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2005. – Т. 79. – № 2. – С. 257–270.
86. Lindström E. M. et al. Symptomatology and electrodermal activity as predictors of neuroleptic response in young male schizophrenic inpatients // *Psychiatry Research*. – 1992. – Т. 42. – № 2. – С. 145–158.
87. Green M. F., Nuechterlein K. H., Satz P. The relationship of symptomatology and medication to electrodermal activity in schizophrenia // *Psychophysiology*. – 1989. – Т. 26. – № 2. – С. 148–157.
88. Jandl M., Steyer J., Kaschka W. P. Suicide risk markers in major depressive disorder: a study of electrodermal activity and event-related potentials // *J Affect Disord*. – 2010. – Т. 123. – № 1–3. – С. 138–149.
89. Thorell L. H. Valid electrodermal hyporeactivity for depressive suicidal propensity offers links to cognitive theory // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Т. 119. – № 5. – С. 338–349.
90. Fowles D. C. Electrodermal hyporeactivity and antisocial behavior: does anxiety mediate the relationship? // *J Affect Disord*. – 2000. – Т. 61. – № 3. – С. 177–189.
91. Fung M. T. et al. Reduced electrodermal activity in psychopathy-prone adolescents // *J Abnorm Psychol*. – 2005. – Т. 114. – № 2. – С. 187–196.
92. Doberenz S. et al. Twenty-four hour skin conductance in panic disorder // *J Psychiatr Res*. – 2010. – Т. 44. – № 16. – С. 1137–1147.
93. Schnur D. B. Effects of neuroleptics on electrodermal activity in schizophrenic patients: a review // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1990. – Т. 102. – № 4. – С. 429–437.
94. Lim C. L. et al. Electrodermal activity in schizophrenia: a quantitative study using a short interstimulus paradigm // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Т. 45. – № 1. – С. 127–135.
95. Hamm A. O., Weike A. I., Schupp H. T. The effect of neuroleptic medication on prepulse inhibition in schizophrenia patients: current status and future issues // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2001. – Т. 156. – № 2–3. – С. 259–265.
96. Weber M. et al. The effects of the dopamine D2 agonist sumanirole on prepulse inhibition in rats // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2010. – Т. 20. – № 6. – С. 421–425.
97. Gonul A. S. et al. Effects of olanzapine on auditory P300 in schizophrenia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – Т. 27. – № 1. – С. 173–177.
98. Park E. J., Han S. I., Jeon Y. W. Auditory and visual P300 reflecting cognitive improvement in patients with schizophrenia with quetiapine: a pilot study // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2010. – Т. 34. – № 4. – С. 674–680.
99. Lakhan S. E., Vieira K., Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse // *Int Arch Med*. – 2010. – Т. 3. – С. 1.