

УДК 616.895.8:616.89-008.46:575.174.015.3

Для цитирования: Янушко М.Г., Сосин Д.Н., Шаманина М.В., Иванов М.В. Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 2 (99): 105–110. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-105-110](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-105-110)

Генетические корреляты когнитивных нарушений при шизофрении (обзор литературы)

Янушко М.Г., Сосин Д.Н., Шаманина М.В., Иванов М.В.

*Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева
Россия, 192919, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3*

РЕЗЮМЕ

Шизофрения представляет собой гетерогенное психическое расстройство с достаточно высокой степенью наследуемости. Наряду с позитивными, негативными и аффективными нарушениями когнитивный дефицит является одним из основных нарушений при шизофрении. В настоящее время активно разрабатывается направление поиска промежуточных фенотипов психических расстройств. Эндофенотип представляет собой промежуточный фенотип, лежащий между генетическими предпосылками психического расстройства и комплексом симптомов. Когнитивный дефицит при шизофрении можно рассматривать в качестве эндофенотипа. Учитывая тот факт, что когнитивные функции имеют высокую степень наследуемости, на сегодняшний день большое количество генов рассматривается в качестве кандидатов на роль ответственных за когнитивный дефицит при шизофрении. Дальнейшие исследования в этой области должны пролить свет на этиологию психически расстройств, механизм формирования когнитивного дефицита при шизофрении, а также помочь разработке новых препаратов, улучшающих когнитивные функции.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивный дефицит, эндофенотип, полиморфизмы генов, биомаркер, психическое расстройство.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой гетерогенное психическое расстройство с достаточно высокой степенью наследуемости [1, 2, 3]. Оценки наследственного риска при шизофрении хорошо обоснованы большим количеством исследований, в том числе в исследованиях монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [4, 5, 6, 7, 8]. В то же время паттерны наследуемости данного заболевания не соответствуют таковым при другой генетически обусловленной патологии [9]. Помимо генетических факторов риска для развития психического расстройства необходимы определенные факторы окружающей среды, такие, например, как инфекции; время года, в которое родился пациент; рождение и проживание в крупных городах; акушерский анамнез; употребление различных психоактивных веществ и т.д. [10]. Генетические исследования психических расстройств нацелены, прежде всего, на попытку выявления наследуемых фенотипов данных заболеваний.

ОБСУЖДЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В последние годы достаточно широкое распространение получила стратегия изучения эндофенотипов [11]. Под эндофенотипом или промежуточным фенотипом подразумевают нейрофизиологические, биохимические, эндокринологические, нейроанатомические, когнитивные, нейропсихологические определения, которые обнаруживаются независимо от психического состояния у пациентов и их здоровых родственников, причем с более высокой частотой, чем в общей популяции [12]. Определение механизма реализации фенотипа факторов риска при шизофрении поможет в значительной степени понять биологический механизм реализации от ДНК

до развития психического расстройства [13].

Начиная с первых крупных работ по описанию шизофрении когнитивный дефицит был выделен на одном уровне с позитивными, негативными и аффективными нарушениями [14, 15].

Способность решать когнитивные тесты в целом передается от матери к детям. Например, можно наблюдать схожие интеллектуальные способности у близких родственников. Существуют исследования, демонстрирующие схожий уровень интеллекта у кровных родственников, проживающих раздельно. Более того, многие элементы когнитивного функционирования оказались наследуемыми среди родственников как с психопатологическими проявлениями, так и без таковых [16].

В результате исследований были получены достоверные взаимоотношения между когнитивными нарушениями и заболеваемостью шизофренией. Выявлено, что родственники первой степени родства пациентов, страдающих шизофренией, имеют схожий с ними профиль когнитивного дефицита. Такой же когнитивный дефицит прослеживается у них даже при отсутствии других признаков психических расстройств, например, поведенческих нарушений [16, 17]. Когнитивный дефицит наблюдается при других расстройствах шизофренического спектра – например, шизотипическом личностном расстройстве, отличаясь от такового при шизофрении только степенью выраженности [18].

Еще 20 лет назад Cornblatt et al. (1999) было показано, что более низкие показатели при выполнении тестов на удержание внимания у детей, чьи матери страдают шизофренией, являлись предиктором развития шизофрении в последующем [19]. Напротив, дети с минимальными нарушениями внимания

имели меньший риск развития шизофрении в будущем. Учитывая результаты подобных исследований, можно сделать вывод, что когнитивный дефицит имеет достаточно высокую степень наследуемости и может указывать на увеличенный риск развития заболевания у конкретного индивидуума.

Недавно опубликованное исследование Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) подтверждает эти факты [20]. В исследовании COGS было использовано несколько элементов когнитивного функционирования как потенциальных маркеров эндотипа: внимание, в особенности внимательность (инертность восприятия, проблемы при сосредоточении внимания), вербальная обучаемость, память, а также рабочая память. В дополнение к этим функциям при помощи компьютеризированной батареи тестов оценивались распознавание эмоций, исполнительские функции, пространственная память и стратегии пространственного мышления.

Обзор данных литературы об изучении когнитивного функционирования пациентов, страдающих шизофренией, позволил выделить некоторые важные аспекты. Например, наследуемость паттерна выполнения этих совершенно разных когнитивных функций составляет порядка $h=0,50$ (h – коэффициент наследуемости), данный факт свидетельствует о том, что уровень когнитивного функционирования у кровных родственников имеет схожий характер [21].

В результате проведенного проспективного исследования A.J. Giuliano с коллегами (2012) выделили потенциальные когнитивные эндотипы. В исследовании приняли участие 183 семьи кровных родственников, у которых семейный анамнез был отягощен шизофренией [22]. В каждой семье были обследованы оба родителя, член семьи, страдающий шизофренией, и хотя бы один здоровый полный сиблинг. Когнитивное функционирование всех участников было оценено с помощью соответствующих тестов. Уровень наследуемости параметров когнитивного функционирования составлял от 0,24 до 0,55, что позволило авторам сделать выводы о значительном уровне наследуемости когнитивного дефицита при шизофрении. Эти заключения становятся еще более интересными, если принять во внимание тот факт, что наиболее высоким уровнем наследуемости обладали когнитивные функции, оцениваемые при помощи стандартизированных нейропсихологических тестов, а не специализированных нейрофизиологических методов.

Таким образом, стандартизированные тесты для оценки когнитивных функций являются высоковоспроизводимыми и надежными как в научном эксперименте, так и в мультицентровых клинических исследованиях. Остается не до конца ясным, связана ли высокая степень наследуемости с тем, что тесты являются стандартизированными или с тем, что те функции, которые они оценивают, имеют высокую степень наследуемости. Дальнейшие исследования,

сфокусированные на идентификации полиморфных вариантов различных генов в соотношении с выполнением когнитивных тестов, должны пролить свет на данную проблему.

С появлением широкомасштабных популяционных геномных исследований не прекращаются попытки выявить специфический участок генома, связанный с определенными когнитивными функциями. Установление генетических факторов, определяющих когнитивный дефицит, сможет помочь в прогнозировании ответа на антипсихотическую терапию, а также в прогнозировании дальнейшего течения психического расстройства.

Учитывая тот факт, что когнитивные функции имеют высокую степень наследуемости, не удивительно, что на сегодняшний день большое количество исследований направлено на выявление генетических полиморфизмов, ассоциированных с когнитивными нарушениями при шизофрении.

Наиболее выраженную ассоциацию с носительством полиморфных вариантов различных генов обнаруживают рабочая память и интеллект. Дефицит рабочей памяти при шизофрении может быть во многом объяснен именно наследственным фактором [23].

Ген «нарушенный при шизофрении» (*DISC1* – Disrupted in schizophrenia 1) влияет на нейропластичность, поскольку именно он регулирует процесс роста и развития нейритов в ЦНС [24]. Было доказано влияние данного гена на кратковременную и долговременную память, а также способность к обучению [25, 26]. При анализе влияния гаплотипа *DISC1* Her3 (rs751229, rs3738401) была показана его ассоциация со снижением краткосрочной зрительной памяти и вниманием [27]. Полиморфизм rs2255340 *DISC1* ассоциирован с быстрым зрительным поиском («rapid visual search») и вербальной рабочей памятью [28], носители аллеля Ser/Ser полиморфизма rs821616 имели более низкий балл по Висконсинскому тесту сортировки карточек [29], а полиморфный вариант rs12133766 ассоциирован с дефицитом словесной беглости при шизофрении [30].

Еще одним геном-кандидатом, участвующим в патогенезе, является ген нейригулина 1 (*NRG1* – Neuregulin 1), отвечающий за регуляцию синаптической пластичности. Учитывая тот факт, что данный ген может приводить к нарушению нейропластичности, он также может быть причиной когнитивного дефицита [31].

Другой ген, играющий важную роль в нейрогенезе гиппокампа – *AKT1* (RAC – alpha serine/three onine-protein kinase). На постмортальных образцах головного мозга было показано, что у пациентов с шизофренией уровень фосфорилированного фермента АКТ был значимо снижен. В этом же исследовании выявили, что носительство *AKT1* –/– по результатам исследования было значимо ассоциировано с нарушением условно-рефлекторного замирания, пространственной памяти, а также со снижением предимпульсного торможения у лабораторных

мышей [32]. Таким образом, данный ген может быть рассмотрен в качестве гена-кандидата при поиске связей с когнитивными нарушениями при шизофрении.

J.P. Zhang et al. (2010) показали связь гена дистробревин-связывающий белок-1 (*DTNBPI* – dystrobrevin-binding-protein 1) с патогенезом шизофрении в общем, а также с нарушением когнитивных способностей у этих пациентов [33]. Авторами было показано, что полиморфные варианты rs1018381 и rs2619522 данного гена были ассоциированы с когнитивными нарушениями у пациентов с шизофренией.

M.L. Hamshere с коллегами (2013) выявили ассоциацию генов *ITIH3/4* (inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain 3), *CACNA1C* (calcium voltage gated channel subunit alpha 1 C) и *SDCCAG8* (serologically defined colon cancer antigen 8) с заболеваемостью шизофренией. Данные гены задействованы в механизмах нейрорегуляции, а также оказывают влияние на когнитивные функции [34].

Исследования последних лет выявили влияние нейронального гликопротеина М6а на стимуляцию нейритов, синаптогенез и нейропластичность [35]. Большую роль при нарушении синаптической пластичности играют такие нейротрансмиттеры, как дофамин, ацетилхолин и серотонин. У пациентов, страдающих шизофренией, синаптическая пластичность нарушена, в результате чего у них появляется рассогласованность в работе нейрональной сети, что приводит к нарушениям в обучении и обработке информации [36].

Нарушения в дофаминергической, глутаматергической и гамма-аминомасляной системах также могут быть напрямую связаны с дефицитом рабочей памяти при шизофрении [36].

Учитывая вышеописанное, перспективным геном-кандидатом является ген катехол-О-метилтрансферазы (*COMT* – Catechol-O-methyltransferase) – фермента, участвующего в распаде дофамина, адреналина и норадреналина [37].

Результаты исследований показали, что носители аллеля Val полиморфизма Val158 Met гена *COMT* имели худшие показатели при прохождении Висконсинского теста сортировки карточек по сравнению с носителями аллеля Met [38]. Подобные данные были получены в другой работе, где было показано, что носители аллеля Met имели лучшие способности к обучению, абстрагированию, а также более хорошие показатели при выполнении тестов на память [39]. Другой группой авторов были опубликованы результаты об ассоциации данного полиморфизма с вербальной памятью и искажениями памяти («false memory») [40].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF – brain-derived neurotrophic factor) связан с нейропластичностью гиппокампа, который, в свою очередь, участвует в когнитивной обработке поступающей информации [41, 42].

Шизофрения вызывает изменения в развитии

нервной системы, что приводит к изменению нейропластичности гиппокампа, опосредованной BDNF, что является, по мнению исследователей, одной из причин когнитивного дефицита. В связи с этим авторы большого количества исследований пытались найти взаимосвязь гена *BDNF* с когнитивными функциями. Так, различными авторами было установлено, что полиморфный вариант Val66 Met гена *BDNF* значимо ассоциирован с когнитивным дефицитом в целом [43, 44, 45]. Носители одного либо двух аллелей Met имели более сниженные показатели при выполнении заданий на обучение, внимание [46] и вербальную память [47], носители аллеля Val/Val, напротив, показывали лучшие результаты при выполнении заданий на внимание [48] и зрительно-пространственную ориентировку [49].

Существуют данные о том, что нарушения в системе обмена серотонина играют роль в патогенезе шизофрении, также широко известно, что рецепторы серотонина (5-HT₂) являются мишенью при реализации терапевтического эффекта антипсихотических препаратов второй генерации [50, 51, 52]. Кроме того, как было описано ранее, система серотонина играет роль в нарушениях синаптической пластичности [36].

R.Y. Chen с коллегами (2001) показали значимую ассоциацию полиморфного варианта гена *HTR2A* (5-Hydroxytryptamine Receptor 2A) T102C с когнитивным дефицитом при шизофрении [53]. В другом исследовании было представлено, что носители аллеля T данного полиморфизма тратили большее количество времени на выполнение тестов [64], а также имели более низкий коэффициент попадания при выполнении теста непрерывной производительности (continuous perform an cetask) [55, 56], а гомозиготные носители аллеля T демонстрировали худшие результаты по словесной беглости, как в группе пациентов, так и в группе здорового контроля [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что когнитивное функционирование является доменом с высокой степенью наследования нейropsychологического профиля индивидума. Наиболее распространенные когнитивные нарушения, встречающиеся у пациентов с шизофренией, обнаруживают высокую степень наследуемости и отвечают критериям генетически индуцированных эндофенотипов [58]. Исследовательская работа по идентификации когнитивных эндофенотипов в настоящее время находится в состоянии активного поиска, направленного на выявление генов, играющих важную роль в развитии психических расстройств [20]. Дальнейшие исследования в этой области должны пролить свет на этиологию психических расстройств, механизм формирования когнитивного дефицита при шизофрении, а также помочь разработке новых препаратов, улучшающих когнитивный дефицит [59]. Учитывая этнический фактор, необходимо проводить более широкомасштабные исследования для выявления генетических основ эндофенотипов на кон-

кредитной этнической выборке. Выделение генов, связанных с когнитивным дефицитом, позволит более точно прогнозировать риск развития психического расстройства, в результате чего можно будет проводить меры профилактики. Идентификация биомаркеров также может быть полезна при проведении терапии психических расстройств, в частности ее интенсивности, продолжительности и непосредственно при выборе фармакотерапевтической стратегии и мер психосоциальной реабилитации пациентов, страдающих шизофренией [60, 61, 62].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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 Dec; 60 (12): 1187–92. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Moskvina V., Craddock N., Holmans P. et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: Evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry*. 2009 Mar; 14 (3): 252–60. doi: 10.1038/mp.2008.133
- Schulze T.G., Akula N., Breuer R. et al. Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2014 Apr; 15 (3): 200–8. doi: 10.3109/15622975.2012.662282
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011 Sep 18; 43 (10): 969–76. doi: 10.1038/ng.940
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature*. 2014 Jul 24; 511 (7510): 421–7. doi: 10.1038/nature13595
- International Schizophrenia Consortium. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009 Aug 6; 460 (7256): 748–52. doi: 10.1038/nature08185
- Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K. et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*. 2013 Oct; 45 (10): 1150–9. doi: 10.1038/ng.2742
- Shi J., Levinson D.F., Duan J. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*. 2009 Aug 6; 460 (7256): 753–7. doi: 10.1038/nature08192
- Lazar N.L., Neufeld R.W., Cain D.P. Contribution of nonprimate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Jul; 36 (4): E5–29. doi: 10.1503/jpn.100054
- Nimgaonkar V.L., Prasad K.M., Chowdari K.V. et al. The complement system: a gateway to gene-environment interactions in schizophrenia pathogenesis. *Mol Psychiatry*. 2017 Nov; 22 (11): 1554–1561. doi: 10.1038/mp.2017.151
- Киренская А. В., Сторожева З. И., Мямлин В. В., Ткаченко А.А. Концепция эндотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2013, 63; 625–642. Kirenskaya A.V., Storozheva Z.I., Myamlin V.V., Tkachenko A.A. Kontsepsiya endotipov v neirofiziologicheskikh issledovaniyakh shizofrenii [Concept of endophenotypes in neurophysiologic studies of schizophrenia]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti – Journal of Higher Nervous Activity*. 2013, 63; 625–642 (in Russian).
- Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr; 160 (4): 636–45.
- Blokland G.A.M., Mesholam-Gately R.I., Touloupoulou T. et al. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017 Jul 1; 43 (4): 788–800. doi: 10.1093/schbul/sbw146
- Kaneko Y., Keshavan M. Cognitive remediation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2012 Dec; 10 (3): 125–35. doi: 10.9758/cpn.2012.10.3.125
- APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). 5th ed. Washington: DC: American Psychiatric Press; 2013.
- Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 2012 Jun 20; 12: 64. doi: 10.1186/1471-244X-12-64
- Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul; 12 (3): 426–45.
- Hazlett E.A., Rothstein E.G., Ferreira R. et al. Sensory Gating Disturbances in the Spectrum: Similarities and Differences in Schizotypal Personality Disorder and Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 Feb; 161 (2–3): 283–90. doi: 10.1016/j.schres.2014.11.020
- Cornblatt B., Obuchowski M., Roberts S. et al. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999; Summer; 11 (3): 487–508.
- Swerdlow N.R., Gur R.E., Braff D.L. Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia: An introduction to this Special Issue of schizophrenia research. *Schizophr Res*. 2015 Apr; 163 (1–3): 9–16. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.047
- Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R. et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun; 69 (6): 562–71. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592
- Giuliano A.J., Li H., Mesholam-Gately R.I. et al. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Curr Pharm Des*. 2012; 18 (4): 399–415.
- Touloupoulou T., Picchioni M., Rijdsdijk F. et al. Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Dec; 64 (12): 1348–55.
- Chandran J.S., Kazanis I., Clapcote S.J. et al. DISC1 variation leads to specific alterations in adult neurogenesis. *PLoS One*. 2014 Oct 1; 9 (10): e108088. doi: 10.1371/journal.pone.0108088
- Cannon T.D., Hennah W., van Erp T.G. et al. Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Nov; 62 (11): 1205–13.
- Millar J.K., Pickard B.S., Mackie S. et al. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science*. 2005 Nov 18; 310 (5751): 1187–91.
- Hennah W., Tuulio-Henriksson A., Paunio T. et al. A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2005 Dec; 10 (12): 1097–103.
- Burdick K.E., Hodgkinson C.A., Szeszko P.R. et al. DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport*. 2005 Aug 22; 16 (12): 1399–402.
- Callicott J.H., Straub R.E., Pezawas L. et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; Jun 14; 102 (24): 8627–32.
- Nicodemus K.K., Elvevag B., Foltz P.W. et al. Category fluency, latent semantic analysis and schizophrenia: a candidate gene approach. *Cortex*. 2014 Jun; 55: 182–91. doi: 10.1016/j.cortex.2013.12.004
- Tripathi A., Kar S.K., Shukla R. Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018 Feb 28; 16 (1): 7–17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7
- Balu D.T., Carlson G.C., Talbot K. et al. Akt1 deficiency in schizophrenia and impairment of hippocampal plasticity and function. *Hippocampus*. 2012 Feb; 22 (2): 230–40. doi: 10.1002/hipo.20887
- Zhang J.P., Burdick K.E., Lencz T., Malhotra A.K. Meta-analysis of genetic variation in DTNBP1 and general cognitive ability. *Biol Psychiatry*. 2010 Dec 15; 68 (12): 1126–33. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.016

34. Hamshere M.L., Walters J.T., Smith R. et al. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun; 18 (6): 708–12. doi: 10.1038/mp.2012.67
35. Formoso K., Billi S.C., Frasch A.C., Scorticati C. Tyrosine 251 at the C-terminus of neuronal glycoprotein M6a is critical for neurite outgrowth. *J Neurosci Res*. 2015 Feb; 93 (2): 215–29. doi: 10.1002/jnr.23482
36. Stephan K.E., Friston K.J., Frith C.D. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull*. 2009 May; 35 (3): 509–27. doi: 10.1093/schbul/sbn176
37. Singh J.P., Volavka J., Czobor P., Van Dorn R.A. Meta-Analysis of the Val158Met COMT Polymorphism and Violent Behavior in Schizophrenia. *PLoS One*. 2012 7 (8): e43423. doi: 10.1371/journal.pone.0043423
38. Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Muller U. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158 Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry*. 2007 May; 12 (5): 502–9.
39. Twamley E.W., Hua J.P., Burton C.Z. et al. Effects of COMT genotype on cognitive ability and functional capacity in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Oct; 159 (1): 114–7. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.041
40. Greenwood T.A., Lazzeroni L.C., Murray S.S. et al. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011 Sep; 168 (9): 930–46. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10050723
41. Gorski J.A., Zeiler S.R., Tamowski S., Jones K.R. Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J Neurosci*. 2003 Jul 30; 23 (17): 6856–65.
42. Nieto R., Kukuljan M., Silva H. BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory. *Front Psychiatry*. 2013 Jun 17; 4: 45. doi: 10.3389/fpsy.2013.00045
43. Rybakowski J.K., Borkowska A., Skibinska M. et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Feb; 60 (1): 70–6.
44. Ho B.C., Andreasen N.C., Dawson J.D., Wassink T.H. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec; 164 (12): 1890–9.
45. Chung S., Chung H.Y., Jung J. et al. Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. 2010 Jul-Aug; 51 (4): 367–72. doi: 10.1016/j.comppsy.2009.10.003
46. Egan M.F., Weinberger D.R., Lu B. Schizophrenia, III: brain-derived neurotrophic factor and genetic risk. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul; 160 (7): 1242. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1242
47. Ho B.C., Milev P., O'Leary D.S. et al. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66 Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul; 63 (7): 731–40. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.731
48. Alfimova M.V., Lezheiko T.V., Golimbet V.E. et al. Investigation of association of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a serotonin receptor 2A (5-HTR2A) genes with voluntary and involuntary attention in schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova*. 2008; 108 (4): 62–9.
49. Zhang X.Y., Chen D.C., Xiu M.H. et al. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum Genet*. 2012 Jul; 131 (7): 1187–95. doi: 10.1007/s00439-012-1150-x
50. Meltzer H.Y., Alphas L.D., Bastani B. et al. Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 1991 Mar; 24 (2): 44–5.
51. Goldberg T.E., Weinberger D.R. The effects of clozapine on neurocognition: An overview. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 88–90.
52. Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y. Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994 Sep; 55 Suppl B: 82–7.
53. Chen R.Y., Sham P., Chen E.Y. et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Res*. 2001 Dec 31; 105 (3): 175–85.
54. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Korovaitseva G.I. et al. The modulatory influence of polymorphism of the serotonin transporter gene on characteristics of mental maladaptation in relatives of patients with endogenous psychoses. *Neurosci Behav Physiol*. 2008 Mar; 38 (3): 253–8. doi: 10.1007/s11055-008-0037-8
55. Uocok A., Alpsan H., Cakir S. et al. Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Jul 5; 144B (5): 704–7. doi: 10.1002/ajmg.b.30463
56. Polesskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res*. 2002 Mar 15; 67 (6): 812–22. doi: 10.1002/jnr.10173
57. Alfimova M.V., Golimbet V.E., Mitiushina N.G. Polymorphism of the serotonin receptor (5-HTR2A) gene and verbal fluency in normalcy and schizophrenia. *Mol Biol (Moskwa)*. 2003 Jan–Feb; 37 (1): 68–73.
58. David N., Schneider T. R., Peiker I. et al. Variability of cortical oscillation patterns: A possible endophenotype in autism spectrum disorders? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Dec; 71: 590–600. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.031
59. Chisolm K., Lin A., Abu-Akela A., Wood S.J. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug; 55: 173–83. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.012
60. Harvey P.D. The Genetics of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Jun; 5 (6): 65–7.
61. Zai G., Robbins T.W., Sahakian B.J., Kennedy J.L. A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Jan; 72: 50–67. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.024
62. DiLalla L.F., McCrary M., Diaz E.A. A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: The next phase for understanding genetic etiologies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017 Sep; 175 (3): 354–361. doi: 10.1002/ajmg.c.31566

Поступила в редакцию 2.02.2018
Утверждена к печати 2.04.2018

Янушко Мария Григорьевна, к.м.н., в.н.с. отделения биологической терапии психически больных.
Сосин Дмитрий Николаевич, м.н.с. отделения биологической терапии психически больных.
Шаманина Мария Валерьевна, к.м.н., с.н.с. отделения биологической терапии психически больных.
Иванов Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных.

✉ Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru

УДК 616.895.8:616.89-008.46:575.174.015.3

For citation: Yanushko M.G., Sosin D.N., Shamanina M.V., Ivanov M.V. Cognitive-specific genetic correlates in schizophrenia (review). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 2 (99): 105–110. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-105-110](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-105-110)

Cognitive-specific genetic correlates in schizophrenia (review)

Yanushko M.G., Sosin D.N., Shamanina M.V., Ivanov M.V.

*V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation*

ABSTRACT

Schizophrenia is a heterogeneous mental disorder with a high degree of heritability. Cognitive deficiency is one of the main disturbances in schizophrenia as well as positive, negative and affective symptoms. Finding of mental disorders' intermediate phenotypes is an actively developed field. Endophenotype is a genetic epidemiology term which is used to separate behavioral symptoms into more stable phenotypes with a clear genetic association. So, cognitive deficiency refers to endophenotypes. According to the fact, that cognitive functions are highly heritable, today many genes are considered as related to cognitive deficit in schizophrenics. Further studies in this field will shed light on mental disorders etiology and pathogenesis of cognitive deficiency in schizophrenia; moreover, they will help with developing of new drugs to improve cognitive functions.

Keywords: schizophrenia, cognitive deficiency, endophenotype, gene polymorphisms, biomarker, mental disorder.

Received February 2.2018

Accepted April 2.2018

Yanushko Maria G., PhD, lead researcher of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.

Sosin Dmitry N., junior researcher of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.

Shamanina Maria V., PhD, senior researcher assistant of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.

Ivanov Mikhail V., MD, Prof., Head of the Unit of Biological Therapy of Mental Patients, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russian Federation.



Yanushko Maria G., yanushko@list.ru