

А.Н.Нестерович,<sup>1</sup> В.В.Голубович,<sup>2</sup> А.П.Гелда<sup>1</sup>

## ДЕФИЦИТ ИНГИБИТОРНЫХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАМКАХ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ

ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»<sup>1</sup>,  
ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров ГСМСЭ экспертиз»<sup>2</sup>

---

*В статье приводится обзор современной литературы, посвященной гипотезе дефицита ингибиторных систем головного мозга в патогенезе шизофрении; освещаются вопросы электрофизиологических эндофенотипов заболевания, а также функционирования ГАМКергической ингибиторной системы головного мозга в норме и при патологии.*

**Ключевые слова:** шизофрения, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), ингибиторная система, нейротрансмиссия, эндофенотип.

**A.N. Nestsiarovich<sup>1</sup>, V.V. Golubovich<sup>2</sup>, A.P. Gelda<sup>1</sup>**

## **DEFICIT OF THE INHIBITORY BRAIN'S SYSTEMS IN THE UP-TO-DATE REPRESENTATIONS OFSCHIZOPHRENIA'S PATHOGENESIS**

*This article provides an overview of the current literature on the inhibitory brain's deficit hypothesis of schizophrenia's pathogenesis and highlights electrophysiological endophenotypes of the disease, as well as the functioning of the GABAergic inhibitory brain's system in norm and pathology.*

**Key words:** schizophrenia, GABA (gamma-aminobutyric acid), the inhibitory system, neurotransmission, endophenotype.

---

Актуальность нейротрансмиттерных теорий патогенеза шизофрении обусловлена огромным количеством эмпирических данных, накопленных за годы исследований в области биохимии, электрофизиологии и нейровизуализации. В настоящее время многие постулаты нейрохимической теории шизофрении не только не подлежат опровержению, но и служат «отправной точкой» для дальнейших углубленных исследований патогенетических механизмов, лежащих в основе психических расстройств. Долгое время доминирующими являлись дофаминергическая теория патогенеза шизофрении, постулирующая повышение уровня дофамина в нигростриарном и мезолимбическом путях, и снижение его уровня в префронтальной коре, а также глутаматергическая теория, определившая ключевым звеном патогенеза шизофрении аномалии NMDA-рецепторов и нарушение метаболизма глутамата в головном мозге. Впервые предположение о том, что данные нарушения опосредованы дефицитом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного ингибирующего нейротрансмиттера центральной нервной системы (ЦНС) – было высказано еще в 80-х годах Roberts (1972) и Van Kammen (1977) [42]. Данная теория долгое время оставалась «в тени», тем не менее, за последнее десятилетие она была подкреплена и дополнена результатами множества эмпирических исследований, в том числе и самых современных, рассматривающих метаболические сдвиги с точки зрения эпигенетического подхода.<sup>1</sup>

**Цель** данного исследования – провести обзор современной литературы, посвященной гипотезе дефицита ингибиторных систем головного мозга в патогенезе шизофрении.

**Материала и методы.** Поиск соответствующих публикаций производился в электронных базах данных «PubMed», «ProQuest», «Springer», «SAGE» с 1991 по 2012 гг. путем комбинации ключевых слов и словосочетаний: «шизофрения», «психические расстройства» и «ингибиторная гипотеза», «ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)», «нейротрансмиттерная теория», «GAD67». Найденные на английском языке публикации представляли собой как самостоятельные эмпирические исследования авторов, так и литературные обзоры по соответствующей тематике.

**Дефицит ингибирования при шизофрении: эмпирические данные.** Дефицит ингибирования как нормального электрофизиологического процесса в головном мозге рассматривается как центральный патофизиологический механизм шизофрении [8]. Его

проявления на уровне эндофенотипов<sup>2</sup> заболевания заключаются, прежде всего, в аномалиях сенсорных процессов и генерации электрических потенциалов, связанных с воздействием внешних стимулов: нарушение преимпульсного ингибирования (PPI), ослабление интенсивности компонента P50 вызванных слуховых потенциалов.

Наиболее известная электрофизиологическая аномалия – **дефицит преимпульсного ингибирования (prepulse inhibition, PPI)** – регистрируется у больных шизофренией и их здоровых родственников достоверно чаще, чем в общей популяции [11]. Феномен преимпульсного ингибирования характеризует способность мозга к «фильтрации» сенсорной информации («sensomotor gating»). Он заключается в ослаблении моторной реакции организма на резкий стимул (обычно слуховой) после предварительного воздействия более слабого стимула. Нейрофизиологический субстрат PPI представлен нейрональными цепями между корой, стриатумом, белым шаром и таламусом [44]. Нарушения преимпульсного ингибирования у больных шизофренией не ограничены определенной модальностью, при этом обнаружена их корреляция с отвлекаемостью [43], нарушениями мышления [60] и сниженным уровнем общего функционирования [63].

Еще одним известным показателем эффективности «фильтрации» сенсорной информации в головном мозге **является адаптационное ослабление интенсивности компонента P50 вызванных слуховых потенциалов («P50 suppression»)**. Методика исследования предполагает многократное предъявление двух аудиальных стимулов с интервалом в 500 мс. С помощью электроэнцефалографии регистрируется вызванный когнитивный потенциал и анализируется позитивная волна P50, возникающая после каждого из стимулов. В норме амплитуда второй «тестовой» волны должна быть до 80% меньше, чем предыдущей, что объясняют активацией ингибиторных нейроциркуляторных сетей головного мозга [10]. У больных шизофренией и их здоровых родственников доказан дефицит торможения компонента P50 [57, 79], что свидетельствует о недостаточности функции ингибиторных систем головного мозга. Данная аномалия регистрируется на протяжении всего курса заболевания, не зависимо от стадии [2], и ассоциирована в первую очередь с нарушениями процесса внимания [14].

В основе феномена торможения вызванной волны P50 лежит свойство гиппокампа к ослаблению генерации электрического ответа на повторяющийся стимул.

<sup>1</sup> Эпигенетика (греч. *επι* - над, выше - генетический) предполагает изучение митотически наследуемых характеристик генетической экспрессии клетки, не связанных с изменением нуклеотидной последовательности ДНК (прим. авторов).

<sup>2</sup> Эндофенотипы - относительно простые морфофункциональные аномалии, невидимые «невооруженным» глазом, поддающиеся точной инструментальной количественной оценке и представляющие собой связующее звено между генетической предрасположенностью и клиническими проявлениями заболевания (прим. авторов).

Физиологический механизм представлен следующими нейрональными звеньями: медиальное септальное ядро гиппокампа образует холинергические входы через фимбрии и форникс для группы интернейронов гиппокампа CA3-CA4, которые, в свою очередь, отдают тормозные ГАМКергические проекции к пирамидным нейронам коры, снижая их мембранный потенциал и предотвращая электрический разряд. Данный механизм считается второй фазой в процессе фильтрации сенсорной информации; первая фаза вовлекает височно-париетальные области коры (поля 22 и 2 по Бродману) и префронтальную область [65]. Предполагают также, что в норме первичный стимул может активировать  $\alpha 7$ -никотиновые рецепторы на ГАМКергических интернейронах гиппокампа, что приводит к выбросу ГАМК, активации ГАМКВ-рецептора и подавлению выброса глутамата [2]. Дефицит торможения, наблюдаемый при шизофрении, представляет собой специфический феномен «окклюзии» гиппокампа: в отсутствие ингибирования слабых импульсов, гиперактивированный гиппокамп не в состоянии более отвечать на новые стимулы [35].

Предполагают, что ингибиторный нейротрансмиттер ГАМК вовлечен в обе модели нарушения сенсорной фильтрации. Так, в исследованиях на животных избирательное введение антагонистов ГАМКА-рецепторов в головной мозг крыс (медиальная префронтальная кора, миндалевидное тело), приводило к дефициту преимпульсного ингибирования [18]. Введение антагонистов ГАМКВ-рецепторов ожидаемо приводило к дефициту торможения компонента P50 [36], не смотря на то, что прямая стимуляция  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов в головном мозге человека не приводила к активации постсинаптических ГАМК-токов [5].

**ГАМКергическая нейротрансмиттерная система головного мозга и ее роль в дефиците ингибирования при шизофрении.** ГАМК является основным ингибиторным нейротрансмиттером центральной нервной системы, и именно ей «приписывают» дефицит ингибирования, наблюдающийся при шизофрении. Она имеет широкое представительство в коре головного мозга, стриатуме, таламусе, гиппокампе. ГАМКергические афференты стриатума контролируют режим электрической активности дофаминовых нейронов в среднем мозге, при этом активация ГАМК-рецепторов приводит к подавлению выброса дофамина [42].

ГАМК синтезируется в организме из глутамата при помощи ГАМК-декарбоксилазы GAD, которая имеет две изоформы: GAD65 и GAD67. Предполагают, что каждый ГАМК-интернейрон экспрессирует обе формы фермента, однако установлено, что именно GAD67 имеет ключевое значение для регуляции уровня ГАМК [6]. После выброса в синаптическую щель часть ГАМК связывается с постсинаптическими рецепторами, а часть захватывается в клетку транспортером GAT-1 и инактивируется с помощью трансаминазы (GABA-T) и дегидрогеназы (succinic semialdehyde dehydrogenase).

Существуют три типа рецепторов ГАМК: ионотропные типа A и C, метаботропные типа B. Наиболее исследованными в отношении шизофрении являются постсинаптические рецепторы типа A, представляющие собой гетеропентамеры, состоящие из основных субъединиц  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ , и имеющие сайты для связывания барбитуратов, бензодиазепинов, этанола, а также некоторых нейростероидов [28]. Интересно, что разные типы субъединиц  $\alpha$  отличаются клиническими эффектами ГАМК-опосредованной нейротрансмиссии: активация  $\alpha 1$ -рецепторов, которые экспрессируют 85% всех ГАМКА-синапсов в коре, оказывает преимущественно седативный эффект; активация  $\alpha 2$  субъединиц рецептора в коре и гиппокампе – анксиолитический, а воздействие на  $\alpha 5$  субъединицы рецептора гиппокампальных интернейронов связывают с процессами обучения и запоминания [28].

Интернейроны, высвобождающие ГАМК, являются высокорядными, и оказывают основное модулирующее влияние на корковые глутаматергические выходы коры, образуя ингибиторные синапсы на дендритах и аксонах больших проекционных глутаматергических нейронов. Каждый интернейрон образует связи более чем с 200 пирамидными клетками. Нейрохимически интернейроны классифицируют исходя из того, какой тип кальцийсвязывающих белков они экспрессируют – парвальбумин (PV), кальретинин (CR) или кальбиндин (CB). Роль данных белков предположительно заключается в поддержании гомеостаза кальция внутри клетки; возможна модуляция активности факторов транскрипции. Парвальбуминсодержащие клетки значительно уступают другим типам по количеству, однако именно этот тип клеток наиболее изучен в связи с шизофренией, поскольку играет ключевую роль в генерации гаммаосцилляций коры и осуществлении когнитивных функций (см. ниже).

Морфологически различают несколько типов ГАМК-интернейронов, образующих синапсы на разных частях пирамидных нейронов: корзинчатые клетки (PV) формируют аксоны на теле пирамидных нейронов, bitufted-клетки («с двумя пучками») (CR) и горизонтальные клетки – на дистальных дендритах, а клетки-канделябры (PV) – на холмике аксона. Разные типы нейронов имеют различное происхождение в онтогенезе, различные мембранные свойства, синаптические мишени, а также эффект ГАМК-опосредованной нейротрансмиссии: корзинчатые клетки оказывают всегда ингибирующее влияние, в то время как клетка-канделябра в определенных условиях могут быть возбуждающими. Данный эффект объясняется разным распределением транспортеров ионов хлора на постсинаптической мембране в онтогенезе.

Традиционно, PV-содержащие клетки-канделябры считаются мощными ингибиторами пирамидных клеток коры, обладающими своеобразным «правом вето», поскольку образуют синаптические входы на аксональном холмике пирамидного нейрона, т.е. в непосредственной близости от сайта генерации

потенциала действия. Их аксональные терминалы, окутывающие начальные сегменты пирамидальных аксонов, образуют т.н. «картриджи», которые напоминают свечи, что и обусловило название клеток. Высвобождающаяся ГАМК взаимодействует с ГАМКА-рецепторами на постсинаптической мембране; это приводит к открытию ионных каналов; ионы хлора устремляются внутрь клетки и вызывают гиперполяризацию мембраны, блокируя тем самым генерацию потенциала действия. Тем не менее, на ранних стадиях онтогенеза повышенная экспрессия ионного Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> ко-транспортера (NKCC1) на постсинаптической мембране может сопровождаться накоплением внутриклеточного хлора; при этом активация ГАМКА-рецепторов может приводить к выходу ионов хлора из клетки, деполяризации мембраны и генерации возбуждающего потенциала действия [7]. Данная особенность характерна для интернейронов коры головного мозга, в то время как интернейроны гиппокампа всегда являются ингибиторными, что было доказано в электрофизиологических экспериментах [23].

Клетки-канделябры обладают уникальными электрофизиологическими особенностями, которые позволяют им играть ключевую роль в контроле активности префронтальной коры головного мозга, а, следовательно, и процессов высшей нервной деятельности. Клетки-канделябры и пирамидные клетки имеют общие возбуждающие проекции в средних слоях коры, в том числе от коллатералей аксонов близлежащих пирамидных клеток, а также от медиодорсальных ядер таламуса; при этом возбуждающие импульсы приходят к ним практически одновременно, что позволяет осуществлять «опережающее ингибирование» пирамидных нейронов [28]. Кроме того, благодаря сильно ветвящимся аксонам, клетки-канделябры способны координировать и синхронизировать активность огромных популяций пирамидных нейронов коры. Взаимодействие между пирамидными и ГАМКергическими нейронами генерирует сеть осцилляторной электрической активности коры головного мозга в виде тета-, гаммаосцилляций и быстрых волн, что позволяет интегрировать паттерны возбуждения различной модальной природы и «кодировать» специфическую информацию в виде отдельных когнитивных перцептов [30].

Долгое время нерешенным оставался вопрос о том, каким образом возбуждаются PV-содержащие клетки, которые не имеют собственной пейсмейкерной активности. В отношении преобладающей роли NMDA и AMPA субтипов рецепторов глутамата долгое время существовали противоречивые мнения, пока не было установлено, что их значение зависит от стадии онтогенеза. Так, возбуждающие токи на незрелые PV-клетки «входят» преимущественно через NMDA-рецепторы, роль которых прогрессивно ослабевает с возрастом; к периоду взросления рецепторы типа NMDA уступают место более быстрым AMPA-рецепторам [70]. Сделан вывод о том, что NMDA-рецепторы необходимы для со-

зревания возбуждающих синаптических соединений интернейронов в раннем онтогенезе, установления функциональных связей с другими клетками для построения нейронных сетей («networks») [38]. В экспериментах на животных установлено, что окончательно нейронные цепи префронтальной коры созревают после периода пубертата [64]. Сигналы PV-содержащих клеток модулируются нейротрофинами (NRG1, BDNF), кроме того, клетки экспрессируют рецепторы D1, D2 и D4, через которые получают дофаминергические входы от структур среднего мозга [72].

Некоторые ГАМК-интернейроны (преимущественно горизонтальные и bitufted-клетки) секретируют рилин – белок внеклеточного матрикса, играющий ключевую роль в пластичности синапсов нейронов. **Рилин** – гликопротеин внеклеточного вещества, во взрослом мозге синтезируемый и секретируемый ГАМКергическими интернейронами коры, гиппокампа и базальных ганглиев, а в пренатальном периоде – клетками Кахалы-Ретциуса. После секреции в межклеточное вещество он адгезируется на «рукоятках» дендритов корковых пирамидных нейронов и окружает их «шипики» [26]. Как известно, шипики дендритов играют важную роль в синаптической пластичности коры головного мозга. Рилин способствует синтезу белка в шипиках дендритов, формированию их цитоскелета, а также регулирует их созревание. Доказано, что дефицит рилина приводит к недостаточной экспрессии шипиков в сети пирамидных нейронов префронтальной коры и гиппокампа [58]. Кроме того, рилин окружает тела и дендриты ГАМК-нейронов (bitufted клетки, клетки-канделябры), способствуя высвобождению ГАМК и облегчая действие глутамата на NMDA-рецепторы [26].

Рилин действует через два основных типа рецепторов: мембранный рецептор аполипопротеина E (ApoER2) и very low density lipoprotein receptor VLDLR. Посредством фосфорилирования тирозина внутрицитоплазматического белка Dab1, рилин модулирует такие процессы, как нейротрансмиссия, миграция и позиционирование нейронов гиппокампа и коры головного мозга в период фетального и раннего постнатального развития, дифференцировка и правильная ориентация волокон радиальной глии, ветвление и рост дендритов, пластичность синапсов в коре взрослого головного мозга, процессы памяти [26].

**Нарушения ГАМКергической системы при шизофрении.** Нарушения ГАМКергической нейротрансмиссии при шизофрении условно можно разделить на **пресинаптические**, касающиеся собственно интернейронов, их ферментов, рецепторов и белков-транспортеров и **постсинаптические**, интерпретируемые как вторичные, компенсаторные, и связанные, главным образом, с экспрессией рецепторов ГАМК типа A.

Ключевой аномалией первой группы нарушений является снижение экспрессии фермента глутаматдекарбоксилазы GAD67 (glutamic acid decarboxylase), а также белка рилина, что принято считать одной из

самых повторяющихся находок при аутопсии головного мозга лиц, страдавших шизофренией [31]. Снижение уровня мРНК GAD67 зафиксировано в ГАМК-интернейронах 1, 2, 4 слоев коры (около 30% всех интернейронов), а именно: в префронтальной коре, первичной моторной и зрительной областях, передней поясной и верхней височной извилинах [29]. Сообщается о сниженной экспрессии GAD67 в гиппокампе [34], мозжечке [27] и хвостатом ядре [12]. Это дает основания полагать, что дефицит экспрессии основного ГАМК-синтезирующего фермента ЦНС носит характер распространенного явления, тропного к субпопуляции ингибиторных ГАМК-интернейронов. При этом данный феномен нельзя объяснить снижением числа самих ГАМК-нейронов [3] или их повреждением [27].

Исследователей интересовал вопрос о том, какие именно субпопуляции ГАМК-интернейронов, слабо экспрессирующих фермент GAD67, играют ключевую роль в патогенезе шизофрении. Обнаружено, что уровень мРНК белка парвальбумина значительно снижен в префронтальной коре больных шизофренией, в то время как уровень белка кальретинина остается в норме [33]. Более того, снижение экспрессии белка PV наиболее отчетливо проявляется в средних слоях коры – именно там, где обнаружено снижение экспрессии GAD67, а также обратного транспортера ГАМК GAT-1 [68]. При этом данный эффект нельзя объяснить снижением общего количества PV-содержащих нейронов у больных шизофренией [68]. По данным T. Hashimoto с соавт. [33] около половины всех PV-содержащих клеток коры имеют сниженный уровень экспрессии GAD67. Все эти данные свидетельствуют об особенной роли паравальбумин-содержащих клеток, а именно клеток-канделябров в патогенезе шизофрении.

Следующим стал вопрос о том, что является причиной сниженной экспрессии GAD67 при шизофрении, и что влияет на этот показатель. В качестве предшествующих звеньев патогенеза были предложены генетический дефект самого фермента GAD67 [1], а также нейротрофина *neuregulin* (NRG1) [53] и его рецептора ErbB4, которыми богаты ГАМК-нейроны, в особенности PV-содержащие клетки [73]. Последнее предположение подкрепляется тем фактом, что *neuregulin* необходим для поддержания электрических токов через NMDA-рецепторы интернейронов [49], а также участвует в генерации гамма-осцилляций, важных для осуществления когнитивных функций [53]. Множество данных получено о взаимосвязи сниженной экспрессии GAD67 и нейротрофического фактора BDNF, а также его рецептора TrkB, экспрессируемых преимущественно PV-содержащими клетками [32].

Согласно данным E.G. Jones [41], экспрессия GAD67 в интернейронах коры является процессом, зависимым от интенсивности общего потока электрической импульсации в нейронных цепях, и ее нарушение при шизофрении может быть обусловлено глобальным снижением активности дорсолатеральной префронтальной коры.

Исследовалось влияние на экспрессию GAD67

различных нейромедиаторов. В ходе экспериментальных исследований выяснилось, что длительный прием агонистов рецепторов дофамина (амфетамин, *quinpirole*) приводит к еще большему угнетению экспрессии GAD67 в подкорковых ядрах лабораторных крыс, в то время как лечение антагонистами D2-рецепторов, в т.ч. нейролептиками (галоперидол, оланзапин, сертиндол) повышает экспрессию данного фермента в подкорковых ядрах и коре [42]. Данный факт интерпретируется в ключе антагонистического взаимовлияния ГАМКергической и дофаминергической систем и объясняет патогенез шизофрении тем, что снижение уровня внеклеточной ГАМК провоцирует «растормаживание» дофаминергических подкорковых структур головного мозга.

Аналогичные исследования проводились в отношении влияния глутаматной возбуждающей системы на экспрессию GAD67 в интернейронах. Обнаружено, что PV-содержащие ГАМК-клетки получают значительно большее количество возбуждающих входов, чем другие типы интернейронов [54] и особенно чувствительны к дефициту возбуждающей нейротрансмиссии через NMDA-рецепторы [46]. В ходе экспериментов выяснилось, что даже однократное введение блокаторов NMDA-рецепторов, также как и разрушение глутаматергических проекций стриатума в головном мозге провоцирует у лабораторных животных значительное снижение экспрессии GAD67 [42]. Это наблюдение подтверждает гипотезу о гипофункции NMDA-рецепторов при шизофрении. T-U. Woo с соавт. обнаружили достоверно значимое снижение экспрессии NR2A субъединицы рецептора NMDA у лиц, страдающих данным расстройством [74]. Кроме того, известно, что антагонисты NMDA-рецепторов (фенциклидин и др.) приводят к усилению симптомов шизофрении [56], а их агонисты успешно используются в лечении этого заболевания [59]. Традиционно данный эффект объясняют вторичными изменениями дофаминергической передачи в головном мозге, поскольку глутаматергическая и дофаминергическая система находятся в состоянии функционального равновесия. Тем не менее, ключевую роль могут играть и ГАМК-опосредованные нарушения нейро-трансмиссии.

С позиций эпигенетического подхода снижение экспрессии фермента GAD67, а также белка рилина при шизофрении объясняется гиперметилованным состоянием промоторов соответствующих генов, поскольку метилирование ДНК является одним из основных эпигенетических механизмов, угнетающих процесс транскрипции. В нейронах со сниженной экспрессией GAD67 и рилина также обнаружено повышение экспрессии метилирующего фермента DNMT1 в 2-3 раза по сравнению с группой контроля [66], а по некоторым данным и DNMT3a [75]. При этом степень экспрессии DNMT1 в различных слоях коры головного мозга коррелировала со снижением уровня рилина и GAD67 [61].

К постсинаптическим нарушениям ГАМКергиче-

ской нейротрансмиссии при шизофрении, предположительно носящим компенсаторный характер, относится повышение экспрессии в головном мозге различных подтипов ГАМК-рецепторов, в первую очередь связывающего домена 3H muscimol [9], а также  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 5$  субъединиц рецептора ГАМКА, в том числе в хвостатом ядре, geniculate gyrus, dentate gyrus, 2 и 3 слоях префронтальной коры, CA3 и CA4 областях гиппокампа [28]. D.A. Lewis с соавт. [47] обнаружили повышение экспрессии субъединицы рецептора  $\alpha 2$  вплоть до 100% в префронтальной коре у больных шизофренией. В аналогичном исследовании M. Ishikawa с соавт. [40] экспрессия рецептора  $\alpha 5$  также оказалась повышена до 100%, а рецептора  $\alpha 1$  – всего лишь на 30-35%. Повышение экспрессии  $\alpha 1$  и  $\alpha 5$  субъединиц ГАМКА-рецептора напрямую коррелировало с повышением интенсивности трансляции соответствующих белков. Обнаруженная особенность не зависела от дозы нейролептиков, а также от длительности их приема [39]. Предполагается, что поскольку рецепторы, содержащие субъединицы  $\alpha 5$  и  $\alpha 2$ , имеют значительно больший аффинитет к ГАМК, по сравнению с  $\alpha 1$ -содержащими [13], то именно эти высокоафинные субтипы способны обеспечить каскад вторичных, компенсаторных электрохимических процессов, специфичных для шизофрении.

Прямым следствием недостаточности белка рилина является сниженное количество шипиков дендритов в коре головного мозга больных шизофренией [22]. Еще одним важным следствием дисфункции ГАМК-интернейронов является нарушение координации процессов возбуждения пирамидных клеток, что приводит к десинхронизации  $\gamma$ -волновой активности коры головного мозга [62]. Нарушения  $\gamma$ -осцилляций выявлено у лиц, страдающих шизофренией, в процессе выполнения ими когнитивных задач, а также в процессе визуального и слухового восприятия [29]. Исследования демонстрируют, что именно AMPA-опосредованная активация PV-содержащих ГАМК-интернейронов генерирует  $\gamma$ -осцилляции коры головного мозга путем модуляции электрической активности ее пирамидных клеток [29]. Кроме того, ГАМКА и ГАМКВ-опосредованное ингибирование важно для поддержания постоянной электрической активности коры [51], традиционно считающейся базисом рабочей памяти наряду с  $\gamma$ -ритмом [25].

**Альтернативные ингибиторные системы в патогенезе шизофрении.** В качестве альтернативных ингибирующих модуляторов ЦНС, дефицит которых предположительно задействован в патогенезе шизофрении, называют систему аденозина – нейромодулятора, содержащегося в больших количествах в ГАМК-интернейронах [52] и действующего на рецепторы A1, A2A, A2B, A3. Активация рецептора A1 оказывает мощное ингибирующее воздействие посредством угнетения высвобождения сразу нескольких нейротрансмиттеров: глутамата, дофами-

на, ацетилхолина, серотонина, норадреналина [15]. Активация рецептора A2A облегчает нейрональный ответ, опосредованный рецепторами AMPA, кроме того, играет антагонистическую роль по отношению к рецептору D2 [19]. Интересно, что области, богатые дофамином, в том числе стриатум, содержат большое количество рецепторов A2A; более того, рецепторы этого типа имеют общую локализацию с рецепторами D2, и формируют с ним димеры [20], что, однако, не исключает их антагонистических отношений. Так, активация рецептора A2A снижает аффинитет D2 к дофамину, а также снижает клеточный ответ на другие его агонисты [37]. Кофеин, теofilлин являются классическими неселективными антагонистами рецепторов A1-A2. Некоторые авторы предполагают, что именно дефицит аденозина может быть ключевым фактором патогенеза шизофрении [45], что объясняет не только фенотипические черты заболевания (продуктивную психотическую симптоматику, нарушение сна, возбуждение, агрессию), но и его эндотипы (нарушение сенсорной фильтрации, нейропсихологические аномалии), а также нейрохимические особенности (активация дофа-минергической системы, повышение экспрессии рецепторов A2A в стриатуме и др.). Интересно, что выброс аденозина из гиппокампа имеет электрозависимый характер, при этом максимальный ингибиторный эффект вещества наступает через 250 мс после воздействия стимула и длится на протяжении 750 мс, что совпадает с характером ингибирования компонента P50 вызванного когнитивного потенциала, при котором максимальное ингибирование также наступает на 250 мс и длится до 750-1000 мс [55].

Еще одной гипотезой дефицита ингибирования в ЦНС при шизофрении является предположение о ключевой роли нейромодуляторов соматостатина, нейропептида Y, а также холецистокинина, активно используемых популяцией ГАМКергических интернейронов головного мозга [48]. Данные вещества экспрессируются преимущественно кальцитонин-содержащими интернейронами коры. В частности, клетки Мартинотти содержат и соматостатин и нейропептид Y, проецируют свои аксоны на дендриты пирамидных клеток коры, и, ингибируя соседствующие нейроны, препятствуют реакции на второстепенные отвлекающие стимулы. Таким образом, недостаточность ингибиторной функции клеток Мартинотти при шизофрении приводит к нарушению способности фильтровать информацию, а также препятствуют генерации нормального тетаритма (4-7 Гц) [7]. Кроме того, было показано, что снижение уровня мРНК вышеуказанных нейромодуляторов коррелирует со сниженной экс-прессией GAD67 [48].

**Возможные терапевтические стратегии.** В свете вышесказанного, среди потенциально эффективных лекарственных средств при лечении шизофрении предлагается использовать следующие:

1. **Модуляторы эпигенетических процессов, дей-**

ствие которых направленно на нормализацию уровня экспрессии GAD67, GAT-1 и PV в системе ГАМК, путем снижения уровня метилирования промоторов соответствующих генов, а именно:

а) *ингибиторы каталитической активности метилирующих ферментов DNMT*. К ним относят вещества, экспериментально применяемые в области онкологии, которые могут быть внедрены в ДНК пролиферирующих клеток – аналоги цитозина: 5-azacytidine, zebularine. In vivo, превращаясь в дериваты трифосфата дезоксирибонуклеотида, они необратимо связываются с метилирующими ферментами и блокируют их активность. Недостатком является то, что они мало эффективны в постмитотических клетках и плохо проникают через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [24]. Аналогичным действием обладает антибиотик doxorubicin, дериват антрациклина – он предотвращает действие DNMT и снижает его экспрессию в клетке [50]. Тем не менее, использование данного препарата при лечении рака показало его кардиотоксичность а также недостаточную проникаемость для ГЭБ. Перспективный ингибитор метилирующих ферментов в дифференцированных нейронах – прокаиамид, относящийся к группе антиаритмических препаратов [71]. Его введение мышам в дозах 0,29 ммоль/кг позволило устранить гиперметилированный статус промоторов рилина и GAD67 после курса применения метионина [17].

б) *вещества, снижающие экспрессию метилирующих ферментов DNMT*. К ним относятся гидралазин, используемый в химиотерапии и для лечения артериальной гипертензии, который в малых дозах способен снижать экспрессию DNMT1 в Т-клетках и проникает через ГЭБ [16]. К этой же группе относят никотин и другие агонисты никотиновых рецепторов, обладающие способностью снижать уровень мРНК DNMT1 в ГАМКергических интернейронах коры и гиппокампа [67]. Этот факт, с учетом частой встречаемости никотиновой зависимости у больных шизофренией, можно интерпретировать в ключе «терапевтического»/«компенсаторного» эффекта никотина при шизофрении.

в) *ингибиторы деацетилаз гистоновых белков (HDAC)*. Типичным примером препаратов последней группы является вальпроевая кислота (VPA), эффекты которой связывают с ацетилированием белков-гистонов и активацией процесса транскрипции, а также с активацией специфических внутриклеточных деметилирующих ферментов, описанных в недавних исследованиях в ГАМКергических нейронах [21]. Сочетанное применение VPA с нейролептиками при лечении шизофрении приводит к более раннему и выраженному устранению психотических симптомов по сравнению с монотерапией антипсихотиками, кроме того, хорошо переносится [71]. Сообщается, что совместное применение VPA и клозапина активирует процессы деметилирования ДНК через ковалентную модификацию белков-гистонов и увеличивает уровень мРНК GAD67 во фронтальной коре крыс [17], а также в стриатуме [21].

## 2. Препараты, блокирующие обратный захват

**аминазина**. Имеются сведения о том, что препарат дипиридамола в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в сочетании с типичными нейролептиками вызывал выраженное улучшение по шкале общих симптомов шизофрении, а также продуктивных психотических симптомов [4].

3. *Полные или частичные позитивные аллостерические модуляторы действия ГАМК на рецепторы типа А*. Бензодиазепины (диазепам), являясь полными аллостерическими модуляторами ГАМК, проявили в клинических исследованиях лишь частичный и нестойкий антипсихотический эффект, который перекрывался выраженными побочными эффектами (седация, амнезия, развитие лекарственной зависимости), преимущественно из-за активации  $\alpha 1$  субъединиц рецептора. В отличие от остальных бензодиазепинов, препарат имидазенил, являясь селективным агонистом  $\alpha 5$  субъединиц ГАМК-А-рецепторов, максимально повышает ингибиторное действие ГАМК и не проявляет обычных для своей лекарственной группы побочных эффектов [28].

### Выводы

1. Дефицит адаптивных ингибиторных механизмов ЦНС является реальным электрофизиологическим эндотипом шизофрении, в основе которого лежат аномалии ГАМКергической нейротрансмиссии.

2. Гипофункция ингибиторной системы ГАМК при шизофрении включает в себя два патогенетических звена: пресинаптическое (снижение клеточной экспрессии GAD67, GAT-1, PV в ГАМКергических интернейронах) и постсинаптическое (повышение экспрессии субъединиц  $\alpha 2$  и  $\alpha 5$  ГАМК-рецептора типа А, снижение пластичности шипиков дендритов, нарушения  $\gamma$ -осцилляторной активности коры головного мозга и опосредованный этим дефицит сенсорной фильтрации и когнитивных функций).

3. Ключевую роль в гипофункции ГАМКергической системы играет субпопуляция PV-содержащих клеток-канделябров средних слоев коры головного мозга, наиболее часто обнаруживающих вышеуказанные пресинаптические аномалии. Отчасти их особая роль в патогенезе объясняется их естественными физиологическими особенностями: мощным прямым ингибирующим воздействием на огромные популяции пирамидных нейронов коры; участие в генерации  $\gamma$ -осцилляторной активности коры головного мозга. Кроме того, данный тип клеток проявляет повышенную уязвимость к нарушениям глутаматергической нейротрансмиссии, а также модуляции нейротрофинами.

4. Второй значимой субпопуляцией ГАМК-интернейронов, задействующей иной патогенетический механизм, являются горизонтальные и bitufted-клетки, синтезирующие и секретирующие рилин. Следствием их дисфункции является снижение плотности и пластичности шипиков дендритов коры головного мозга, а также специфичные для шизофрении нарушения процесса адекватной дифференцировки и позиционирования нейронов в раннем онтогенезе.

5. ГАМКергическая система находится в постоян-

ном антагонистическом взаимодействии с системой дофамина, при этом в отношении глутаматергической системы имеются неоднозначные механизмы взаимовлияния, зависящие от «места приложения» возбуждающего нейротрансмиттера: так, адекватная возбуждающая стимуляция через NMDA- и AMPA-рецепторы ГАМК-интернейронов необходима для нормального синтеза и секреции ГАМК в синаптическую щель, однако на уровне постсинаптических взаимодействий данные системы проявляют антагонизм, и по своему конечному результату оказываются противоположенными.

6. Альтернативную ингибирующую роль в ЦНС могут играть нейротрансмиттер аденозин, а также нейромодуляторы соматостатин, нейропептид Y и холецистокинин, содержащиеся в клетках Мартиноцци. Аденозин может играть ключевую роль в патогенезе электро-физиологических аномалий, характерных для шизофрении (дефицит преимпульсного ингибирования, позитивной волны вызванного потенциала P50). Особенности аксондритных синапсов клеток Мартиноцци в свою очередь могут опосредовать характерные для шизофрении нарушения внимания и сенсорной фильтрации, а также генерации тетаритма коры головного мозга.

7. Перспективным направлением исследований патогенеза шизофрении является эпигенетический подход, изучающий конкретные механизмы генной экспрессии важных ферментов и белков нейрона, и предлагающий новые стратегии медикаментозной терапии, направленные на избирательную коррекцию эпигенетических аномалий, в частности, гиперметилирования генных промоторов.

### Литература

1. *Addington, A.M.* GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss / A.M. Addington [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10. – P. 581–588.
2. *Adler, L.E.* Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors / L.E. Adler [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 1998. – Vol. 24. – P. 189–202.
3. *Akbarian, S.* Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics / S. Akbarian [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 52. – P. 258–266.
4. *Akhondzadeh, S.* Dipyrindamole in the treatment of schizophrenia: Adenosine–dopamine receptor interactions / S. Akhondzadeh [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2000. – Vol. 25. – P. 131–137.
5. *Alkondon, M.* Nicotinic receptor activation in human cerebral cortical interneurons: A mechanism for inhibition and disinhibition of neuronal networks / M. Alkondon [et al.] // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 66–75.
6. *Asada, H.* Mice lacking the 65 kDa isoform of glutamic acid decarboxylase (GAD65) maintain normal levels of GAD67 and GABA in their brains but are susceptible to seizures / H. Asada [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 229. – P. 891–895.
7. *Beierlein, M.* A network of electrically coupled interneurons drives synchronized inhibition in neocortex / M. Beierlein, J. Gibson, B. Connors // *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol. 3. – P. 904–910.
8. *Benes, F.M.* GABAergic interneurons: Implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder / F.M. Benes, S. Berreta // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 25. – P. 1–27.
9. *Benes, F.M.* Upregulation of GABA receptor binding on neurons of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects / F.M. Benes [et al.] // *Neuroscience*. – 1996. – Vol. 75. – P. 1021–1031.

10. *Braff, D.* Advances in endophenotyping schizophrenia / D. Braff [et al.] // *World Psychiatry*. – 2008. – Vol. 7. – P. 11–18.
11. *Cadenhead, K.S.* Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits / K.S. Cadenhead [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 1904.
12. *Costa, E.* Reelin and GAD67 downregulation and psychosis vulnerability / E. Costa [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47. – P. 685.
13. *Costa, E.* Benzodiazepines on trial: a research strategy for their rehabilitation / E. Costa, A. Guidotti // *TIPS*. – 1996. – Vol. 17. – P. 192–200.
14. *Cullum, C.M.* Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia / C.M. Cullum [et al.] // *Schizophr. Res.* – 1993. – Vol. 10. – P. 131–111.
15. *Cunha, R.A.* Adenosine as a neuromodulator and as a homeostatic regulator in the nervous system: Different roles, different sources and different receptors / R.A. Cunha // *Neurochem. Int.* – 2001. – Vol. 38. – P. 107–125.
16. *Egger, G.* Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy / G. Egger [et al.] // *Nature*. – 2004. – Vol. 429. – P. 457–463.
17. *Fan, G.* DNA hypomethylation perturbs the function and survival of CNS neurons in postnatal animals / G. Fan [et al.] // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 21 (3). – P. 788–797.
18. *Fendt, M.* Amygdaloid N-methyl-D-aspartate and gammaaminobutyric acid(A) receptors regulate sensorimotor gating in a dopamine-dependent way in rats / M. Fendt, I. Schwienbacher, M. Koch // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 98. – P. 55–60.
19. *Ferre, S.* Adenosine-dopamine interactions in the ventral striatum: Implications for the treatment of schizophrenia / S. Ferre // *Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 133. – P. 107–120.
20. *Fink, J.S.* Molecular cloning of the rat A2 adenosine receptor: Selective co-expression with D2 dopamine receptors in rat striatum / J.S. Fink [et al.] // *Brain. Res. Mol. Brain Res.* – 1992. – Vol. 14. – P. 186–195.
21. *Gavin, D.P.* Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia / D.P. Gavin, R.P. Sharma // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 34. – P. 882.
22. *Glantz, L.A.* Dendritic spine density in schizophrenia and depression / L.A. Glantz, D.A. Lewis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58. – P. 203.
23. *Glickfeld, L.L.* Interneuron shyperpolarize pyramidal cells along their entire somato-dendritic axis / L.L. Glickfeld [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2009. – Vol. 12. – P. 21–23.
24. *Goff, D.C.* Folate, homocysteine and negative symptoms in schizophrenia / D.C. Goff [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 1705–1708.
25. *Goldman-Rakic, P.S.* Cellular basis of working memory / P.S. Goldman-Rakic // *Neuron*. – 1995. – Vol. 14. – P. 477–485.
26. *Grayson, D.R.* Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia / D.R. Grayson [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102 (26). – P. 9341–9346.
27. *Guidotti, A.* Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder / A. Guidotti [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57. – P. 1061–1069.
28. *Guidotti, A.* GABAergic dysfunction in schizophrenia: a new treatment on the horizon A. Guidotti [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2005. – Vol. 180. – P. 191–205.
29. *Guillermo Gonzalez-Burgos.* Alterations of Cortical GABA Neurons and Network Oscillations in Schizophrenia / Guillermo Gonzalez-Burgos, Takanori Hashimoto, D.A. Lewis // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 335–344.
30. *Hartfuss, E.* Reelin signaling directly affects radial glia morphology and biochemical maturation / E. Hartfuss [et al.] // *Development*. – 2003. – Vol. 130 (19). – P. 4597–4609.
31. *Hashimoto, T.* Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia / T. Hashimoto [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 13. – P. 147–161.
32. *Hashimoto, T.* Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia / T. Hashimoto [et al.] // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 372–383.
33. *Hashimoto, T.* Gene expression deficits in subclass of GABA



- neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia / T. Hashimoto [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 6315–6326.
34. Heckers, S. Differential hippocampal expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messenger RNA in bipolar disorder and schizophrenia / S. Heckers [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 521–529.
35. Heckers, S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia / S. Heckers // *Hippocampus.* – 2001. – Vol. 11. – P. 520–528.
36. Hershman, K.M. GABA<sub>B</sub> antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus / K.M. Hershman, R. Freedman, P.C. Bickford // *Neurosci. Lett.* – 1995. – Vol. 190. – P. 133–136.
37. Hillion, J. Coaggregation, cointernalization, and codesensitization of adenosine A<sub>2A</sub> receptors and dopamine D<sub>2</sub> receptors / J. Hillion [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 18091–18097.
38. Hu, H. Dendritic mechanisms underlying rapid synaptic activation of fast-spiking hippocampal interneurons / H. Hu, M. Martina, P. Jonas // *Science.* – 2010. – Vol. 327. – P. 52–58.
39. Impagnatiello, F. Modifications of  $\gamma$  aminobutyric acid A receptor subunit expression in rat neocortex during tolerance to diazepam / F. Impagnatiello [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 49. – P. 822–831.
40. Ishikawa, M. Immunohistochemical and immunoblot study of GABA(A)  $\alpha$ 1 and  $\beta$ 2/3 subunits in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia and bipolar disorder / M. Ishikawa [et al.] // *Neurosci. Res.* – 2004. – Vol. 50. – P. 77–84.
41. Jones, E.G. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia / E.G. Jones // *Schizophr. Bull.* – 1997. – Vol. 23. – P. 483–501.
42. Kalkman, H.O. GAD67: the link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis / H.O. Kalkman, E. Loetscher // *J. Neural. Transm.* – 2003. – Vol. 110. – P. 803–812.
43. Karper, L.P. Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis / L.P. Karper, G.K. Freeman // *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* – 1996. – Vol. 8. – P. 60–66.
44. Kumari, V. Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects / V. Kumari [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2003. – Vol. 122. – P. 99–113.
45. Lara, D.R. Schizophrenia: Apurinergergic hypothesis / D.R. Lara, D.O. Souza // *Med. Hypotheses.* – 2000. – Vol. 54. – P. 157–166.
46. Lewis, D.A. Cognitive dysfunction in schizophrenia: Convergence of GABA and glutamate alterations / D.A. Lewis, B. Moghaddam // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63. – P. 1372–1376.
47. Lewis, D.A. Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction / D.A. Lewis, D.W. Volk, T. Hashimoto // *Psychopharmacology.* – 2004. – Vol. 174. – P. 143–150.
48. Lewis, D.A. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia / D.A. Lewis, D.W. Volk, T. Hashimoto // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. – Vol. 6. – P. 312–324.
49. Li, B. The neuregulin-1 receptor erbB4 controls glutamatergic synapse maturation and plasticity / B. Li [et al.] // *Neuron.* – 2007. – Vol. 54. – P. 583–597.
50. Liu, W.S. Down-regulation of dendritic spine and glutamic acid decarboxylase 67 expressions in the reelin haploinsufficient heterozygous reeler mouse / W.S. Liu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98 (6). – P. 3477–3482.
51. Mann, E.O. Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity / E.O. Mann, M.M. Kohl, O.J. Paulsen // *Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 7513–7518.
52. Manzoni, O.J. Release of adenosine by activation of NMDA receptors in the hippocampus / O.J. Manzoni, T. Manabe, R.A. Nicoll // *Science.* – 1994. – Vol. 265. – P. 2098–2101.
53. Mei, L. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia / L. Mei, W.C. Xiong // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – P. 437–452.
54. Melchitzky, D.S. Pyramidal neuron local axon terminals in monkey prefrontal cortex: Differential targeting of subclasses of GABA neurons / D.S. Melchitzky, D.A. Lewis // *Cereb. Cortex.* – 2003. – Vol. 13. – P. 452–46.
55. Mitchell, J.B. Activity-dependent release of endogenous adenosine modulates synaptic responses in the rat hippocampus / J.B. Mitchell, C.R. Lupica, T.V. Dunwiddie // *J. Neurosci.* – 1993. – Vol. 13. – P. 3439–3447.
56. Muskiet, F.A. Folate and longchain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease / F.A. Muskiet, R.F. Kemperman // *J. Nutritional Biochemistry.* – 2006. – Vol. 17. – P. 717–727.
57. Myles-Worsley, M. P50 sensory gating in multiplex schizophrenia families from a Pacific Island isolate / M. Myles-Worsley // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 2007–2012.
58. Noh, J.S. DNA methyltransferase 1 regulates reelin mRNA expression in mouse primary cortical cultures / J.S. Noh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102 (5). – P. 1749–1754.
59. Peedicayil, J. Epialleles and common disease / J. Peedicayil // *Med. Hypotheses.* – 2005. – Vol. 64. – P. 215.
60. Perry, W. Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients / W. Perry, M.A. Geyer, D.L. Braff // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 277–281.
61. Ruzicka, W.B. Selective epigenetic alteration of layer I GABAergic neurons isolated from prefrontal cortex of schizophrenia patients using laser-assisted microdissection / W.B. Ruzicka [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12 (4). – P. 385–397.
62. Spencer, K.M. Abnormal neural synchrony in schizophrenia / K.M. Spencer [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 7407–7411.
63. Swerdlow, N.R. Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function / N.R. Swerdlow [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63. – P. 1325–1335.
64. Tseng, K.Y. Peri-adolescent maturation of dopamine modulation of interneuron activity in normal animals and in a developmental animal model of schizophrenia / K.Y. Tseng, P. O'Donnell // *Biol. Psychiat.* – 2006. – Vol. 59. – P. 196S.
65. Turetsky, B.I. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures / B.I. Turetsky [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 2007. – Vol. 33 (1). – P. 69–94.
66. Van Vliet, V. Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases / V. van Vliet [et al.] // *Cellul. Mol. Life Sciences.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1531–1538.
67. Veldic, M. Epigenetic mechanisms expressed in basal ganglia GABAergic neurons differentiate schizophrenia from bipolar disorder. / M. Veldic [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol. 91 (1–3). – P. 51–61.
68. Volk, D.W. GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. / D.W. Volk [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 256–265.
69. Waldo, M. Sensory gating deficits in parents of schizophrenics / M. Waldo [et al.] // *Am. J. Med. Genetics.* – 1995. – Vol. 60. – P. 506–511.
70. Wang, H.X. Cell type-specific development of NMDA receptors in the interneurons of rat prefrontal cortex / H.X. Wang, W.J. Gao // *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 34. – P. 2028–2040.
71. Wassef, A.A. Randomized, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium in the treatment of acute exacerbations of chronic schizophrenia / A.A. Wassef et al. // *J. Clin. Psychopharmacology.* – 2000. – Vol. 20 (3). – P. 357–361.
72. Wedzony, K. Cortical localization of dopamine D<sub>4</sub> receptors in the rat brain—immuno-cytochemical study / K. Wedzony [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 51. – P. 205–221.
73. Wen, L. Neuregulin 1 regulates pyramidal neuron activity via ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons / L. Wen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107. – P. 1211–1216.
74. Woo, T.U. Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder / T.U. Woo, J.P. Walsh, F.M. Benes // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – P. 649–657.
75. Zhubi, A. An upregulation of DNA-methyltransferase 1 and 3a expressed in telencephalic GABAergic neurons of schizophrenia patients is also detected in peripheral blood lymphocytes / A. Zhubi [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2009. – Vol. 111. – P. 115.

Поступила 11.01.2013 г.