

УДК 575:591

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2008 г. В. Е. Голиббет*

Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук, Москва, 115552

Поступила в редакцию 13.03.2008 г.

Принята к печати 07.04.2008 г.

Нарушение познавательных функций – одна из наиболее значимых характеристик шизофрении. В основе этих нарушений лежат генетические факторы, однако роль конкретных генов в развитии когнитивного дефицита неясна. В представленном обзоре систематизированы данные об ассоциации полиморфных маркеров разных генов с когнитивными функциями. Основное внимание уделено полиморфному маркеру Val158Met гена *COMT*, ассоциация которого с когнитивными нарушениями описана во многих работах и подкреплена данными биохимических и нейропсихологических исследований. Рассмотрены также гены дофаминовых и серотониновых рецепторов, нейротрофического фактора головного мозга, дисбиндина, *DISC1*, оксидазы D-аминокислот и ее активатора, и другие гены.

Ключевые слова: познавательные нарушения, шизофрения, дофамин, серотонин, полиморфизм гена.

MOLECULAR GENETICS OF COGNITIVE DEFICIT IN SCHIZOPHRENIA, by V. E. Golimbet *(Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115552 Russia; *e-mail: golimbet@mail.ru). Cognitive deficit is a key feature of schizophrenia. Genetic factors are thought to contribute to cognitive disturbances in schizophrenia patients. However the role of specific genes in the development of cognitive deficit remains unclear. The article aims at reviewing the current studies devoted to association between gene polymorphisms and cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. Main attention is drawn to the association between the Val158Met polymorphism of the *COMT* gene and cognitive traits that has been consistently replicated and has a biological and neuropsychological support. The association studies on the genes for dopamine and serotonin receptors, brain-derived neurotrophic factor, dysbindin, *DISC1*, D-amino acid oxidase and D-amino acid oxidase activator are reviewed as well.

Key words: cognitive disturbances, schizophrenia, dopamine, serotonin, gene polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – одно из наиболее тяжелых психических заболеваний, которым страдают несколько десятков миллионов человек. Для этой болезни характерны нарушения различных форм психической деятельности. История изучения шизофрении насчитывает немногим более 100 лет, и в течение этого времени в фокусе внимания психиатров и исследователей оказывались различные клинические проявления болезни. В последнее время формируется и получает научное обоснование представление о том, что ведущая роль в патогенезе этого заболевания принадлежит нарушениям в познаватель-

ной (когнитивной) сфере. Так, по данным мета-анализов когнитивный дефицит представляет собой наиболее показательную характеристику шизофрении, будучи предиктором не только функционального исхода болезни, но и плохого ответа на лечение и большей вероятности рецидива. Нарушения познавательной деятельности не обусловлены переходом болезни в хроническую стадию, так как возникают уже в период манифестации заболевания. Более того, снижение когнитивных функций отмечено в периоде, предшествующем манифестации заболевания. Результаты многочисленных лонгитюдных (долгосрочных) исследований групп повышенного

Принятые сокращения: 5-HT₂R – рецептор серотонина; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга (brain derived neurotrophic factor); COMT – катехол-О-метилтрансфераза; CPT – тест на непрерывное выполнение (Continuous Performance Test); DRD – рецептор дофамина; *DISC1* – ген, функция которого нарушена при шизофрении (disrupted in schizophrenia); f-MRI – функциональная магнитно-резонансная томография; PDE4B – фосфодиэстераза 4B (phosphodiesterase 4B); PDE4D – фосфодиэстераза 4D (phosphodiesterase 4D); TPH – триптофангидроксилаза; WCST – Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test).

* Эл. почта: golimbet@mail.ru

риска, например, детей или призванных на военную службу молодых людей, показали, что индивиды, которые впоследствии заболели шизофренией, отличались худшими показателями выполнения нейрокогнитивных тестов. Многочисленные данные указывают на генетическую природу когнитивного дефицита при шизофрении. У родственников больных обнаружены познавательные нарушения, сходные с нарушениями у самих больных, но менее выраженные. Вклад генетических факторов в вариативность когнитивных показателей, оцененный с помощью генетико-математических методов, достаточно высок. У некоторых из них, в частности, у устойчивости внимания и долговременной памяти, он составляет 40–60%. Что касается конкретных генов, связанных с нарушением когнитивных функций, то их поиск находится пока в начальной стадии. Стратегия поиска таких генов направлена на решение как фундаментальной проблемы выявления биологических основ познавательной деятельности и механизмов ее нарушений при шизофрении, так и терапевтических задач, связанных с созданием фармакологических препаратов, улучшающих когнитивные функции у больных. Несмотря на значительные успехи в использовании антипсихотических средств для снижения так называемых позитивных синдромов (бредово-галлюцинаторных расстройств) шизофрении, аналогичного эффекта в отношении когнитивных нарушений получить пока не удалось.

Следует отметить, что когнитивные функции включают в себя широкий спектр функций мозга, связанных с протеканием мыслительных процессов и переработкой информации. Не все они в одинаковой мере поражены при шизофрении. Известно, например, что у больных отсутствуют значительные изменения интеллекта. Недавно предложен перечень когнитивных функций, которые представляют наибольшую значимость для фармакологических исследований, направленных на создание средств коррекции когнитивных нарушений при шизофрении [1]. Этот перечень включает в себя такие функции, как рабочая память¹, скорость обработки информации, память и научение как вербальные, так и зрительные, внимание, способность к рассуждению и решению проблем, социальные когниции (способность распознавать чувства других людей). Естественно, что этот выбор основан на более ранних исследованиях познавательных нарушений при шизофрении, в том числе, и генетических. В частности, показан существенный вклад генетических факторов в формирование многих перечисленных показателей и сделаны попытки связать их выраженность с конкретными генами.

В представленном обзоре систематизированы данные, которые описывают ассоциацию поли-

морфных маркеров разных генов с когнитивными функциями у больных шизофренией. Отметим, что о существовании ассоциации в исследованиях такого рода говорят в том случае, если у носителей различных вариантов гена обнаружены статистически значимые различия в эффективности выполнения нейропсихологических тестов, оценивающих определенный когнитивный показатель, или в нейрофизиологических параметрах деятельности головного мозга, регистрируемых при выполнении теста. Список нейропсихологических тестов, с помощью которого оценивают когнитивное функционирование, достаточно большой. Некоторые из них, например, Висконсинский тест сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test, WCST), тест на непрерывное выполнение (Continuous Performance Test, CPT), тест слежения А и Б (Trial-Making A and B Tests), тест N-back – получили широкое распространение, что делает возможным сравнение результатов, полученных в разных молекулярно-генетических исследованиях.

Число генов-кандидатов пока невелико, а по сравнению с количеством генов, экспрессирующихся в головном мозге и предположительно связанных с когнитивными функциями, представляется вообще незначительным. В таблице приведены данные об этих генах. Более подробно их роль в когнитивных процессах будет освещена ниже.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT)

Первые публикации об обнаружении ассоциации между полиморфными маркерами некоторых генов и когнитивными нарушениями у больных шизофренией появились лишь в начале этого века. Первый и, пожалуй, до сих пор единственный ген, для которого предложен биохимически обоснованный механизм связи его полиморфных вариантов с межиндивидуальными различиями в когнитивном функционировании, это ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT). COMT – это фермент, принимающий участие в разрушении катехоламинов, в том числе и дофамина – нейромедиатора, который играет существенную роль в мозговых процессах. Нарушения в работе дофаминергической системы рассматриваются в качестве одной из причин развития шизофрении. Роль этой системы в когнитивном функционировании объясняют проекцией дофаминовых нейронов в префронтальную кору. Предполагается, что снижение дофаминергической нейротрансмиссии в этом регионе головного мозга приводит к развитию когнитивного дефицита при шизофрении, особенно это касается исполнительных² (executive) функций и

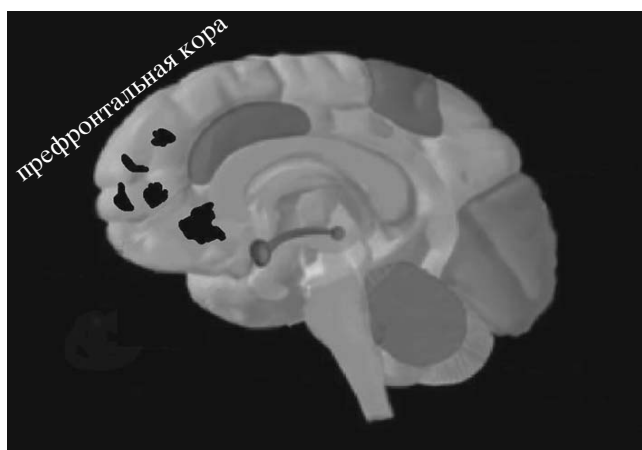
¹ Этот термин относится к процессам, связанным с временным хранением и манипулированием поступившей в головной мозг информацией.

² В отечественной психологии использую термин *управляющие функции*, что, возможно, до некоторой степени оправдано, поскольку концепция исполнительной системы приписывает последней контроль над другими функциями, осуществляемыми в коре головного мозга.

Гены, связанные с когнитивными функциями

Ген/белок	Хромосомная локализация	Полиморфизм	Группа наблюдения	Ссылка
<i>COMT</i>	22q11	Val158Met	Больные шизофренией Их родственники Больные синдромом ДиДжорджи Психически здоровые люди Психически здоровые дети	[2–6] [2–4] [7] [2–4, 8] [9]
<i>DRD4</i>	11p15	C–521TVNTR	Больные шизофренией Психически здоровые люди	[10] [3]
<i>DRD2</i>	11q23	TaqA1C957T	Психически здоровые люди Психически здоровые люди	[11] [12]
<i>DRD3</i>	3q13	Ser9Gly	Больные шизофренией	[13]
<i>DRD5</i>	4p16	Микросателлиты в области, примыкающей к сайту транскрипции	Дети с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью Больные шизофренией Их родственники	[14] [15] [15]
<i>5-HTR2A</i>	13q14	T102C	Больные шизофренией	[16–18]
<i>TPH</i>	11p15	G–703T	Психически здоровые люди	[19]
<i>BDNF</i>	11p13	Val66Met	Больные шизофренией Их родственники Психически здоровые люди	[20–22] [20] [20, 22–24]
<i>DTNBP1</i>	6p23	rs2619522, rs760761	Больные шизофренией Психически здоровые люди	[25] [26]
<i>DISC1</i>	1q42	Ser704Cys	Больные шизофренией. Их родственники	[27] [28]

рабочей памяти, хотя не исключено, что и избыток дофамина может также оказывать ингибирующее влияние. Роль *COMT* в мозге ограничена в основном областью префронтальной коры, что подтвер-



Зоны префронтальной коры головного мозга (выделены черным), в которых выявлена разнонаправленность связи между кровотоком и синтезом дофамина у носителей различных генетических вариантов *COMT*. У носителей генотипа *Val/Val* повышен уровень дофамина в среднем мозге и, соответственно, снижен в префронтальной коре, а у носителей аллеля *Met* наблюдается обратная зависимость.

ждено результатами некоторых фармакологических исследований, сравнительным изучением разных отделов мозга мышей с “выключенной” функцией гена и определением экспрессии мРНК в головном мозге человека *post-mortem*. Естественно, что значительный интерес вызывает связь вариантов гена *COMT* с когнитивными функциями.

Ген *COMT* расположен в области q11 хромосомы 22. Наибольшее внимание привлек полиморфизм Val158Met, поскольку активность фермента у носителей аллеля *Met* в 3–4 раза ниже, чем у носителей аллеля *Val*. Логично предположить, что более высокая активность дофамина в префронтальной коре у носителей аллеля *Met* обусловлена менее эффективным его превращением под действием *COMT*. Это предположение подтверждено в исследованиях различного рода. С помощью позитронной эмиссионной томографии у носителей различных вариантов *COMT* выявлены зоны головного мозга, для которых характерна разнонаправленность связи между кровотоком и синтезом дофамина (рисунок). Также с применением теста WCST, который используют в нейропсихологии для оценки внимания, рабочей памяти и исполнительных функций в целом, изучена большая группа больных шизофренией, их психически здоровых сиблингов и контрольных испытуемых [29]. Оказалось, что во всех группах существует обратная линейная зависимость между числом аллелей *Met*

(0, 1 или 2) и количеством совершаемых индивидом персевераторных ошибок³ в тесте WCST, причем генотип объяснял 4% вариативности этого когнитивного показателя. Затем с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (f-MRI) обнаружили, что у носителей аллеля *Met* эффективность физиологического ответа в префронтальной коре во время выполнения сортировки карточек была выше. В дальнейшем с применением того же теста описанную ассоциацию обнаружили как в группах больных шизофренией, так и в группах родственников больных и психически здоровых индивидов [2, 3, 7]. Опубликованы результаты мета-анализа, в который вошли данные 10 исследований, посвященных поиску связи между полиморфизмом Val158Met гена *COMT* и эффективностью выполнения WCST [8] как больными шизофренией, так и психически здоровыми людьми. Примечательно, что связь между носительством аллеля *Met* и лучшим выполнением теста подтверждена только в последнем случае. При использовании других тестов, оценивающих внимание и рабочую память, например, так называемой N-back-задачи, также обнаружено, что у носителей аллеля *Met* в группах больных шизофренией, их сиблингов и контроля результаты выше, чем у носителей генотипа *Val/Val* [4]. При этом с помощью теста СРТ ассоциации между полиморфным маркером и показателями теста не выявлено. Проведены также расширенные нейропсихологические исследования, включающие тесты на оценку других когнитивных показателей. Применяв большой набор тестов в группе хронических больных шизофренией и используя для статистической обработки данных факторный анализ, показано [5], что полиморфный маркер Val158Met гена *COMT* ассоциирован с фактором, включающим показатели внимания и психомоторной скорости, причем вклад его в вариативность этого фактора достаточно высок (около 11%). При этом не выявлена ассоциация указанного маркера с показателями исполнительных функций, вербальной памятью и научением, моторной скоростью и общим нейрокогнитивным функционированием. Носители аллеля *Met*, согласно [7], лучше выполняли тесты, оценивающие исполнительные функции, а при оценке вербальной памяти не найдено значимых различий между носителями различных вариантов гена. Примечательно, что выборка в этой работе состояла из больных с синдромом ДиДжорджи⁴, у которых ген *COMT* находится в гемизиготном состоянии. При этом синдроме отмечено

ухудшение внимания и исполнительных функций, а также высокий риск развития шизофрении. Наряду с оценкой когнитивного функционирования с использованием нейропсихологических тестов применяют нейрофизиологический подход – регистрацию слуховых вызванных потенциалов, в частности волны P300⁵ [30, 31]. Ассоциации между результатами тестов и полиморфизмом гена не обнаружили, однако, латентный период и амплитуда волны P300 различались у носителей разных генотипов. Эти параметры указывали на более высокую эффективность выполнения когнитивной задачи, связанной с вниманием и рабочей памятью, носителями генотипа *Met/Met*. Следует отметить также и попытки уточнить, связать когнитивные функции, область головного мозга, участвующую в их осуществлении, и полиморфный маркер Val158Met гена *COMT*. У психически здоровых детей маркер, согласно [9], ассоциирован только с эффективностью выполнения тестов, оценивающих когнитивные процессы в префронтальной коре. У больных шизофренией не обнаружено ассоциации между полиморфизмом Val158Met и показателями тестов на хранение, упорядочивание или обновление информации, удерживаемой в рабочей памяти [6]. Связанными с геном оказались операции более высокого порядка обработки информации, в частности, те, которые участвуют в выполнении теста WCST. Таким образом, полученные в разных исследованиях данные соответствуют гипотезе о роли *COMT* в когнитивных процессах, происходящих в префронтальной коре головного мозга и связанных с исполнительными функциями.

Гены дофаминовых рецепторов

На функционирование дофаминергической системы в префронтальной коре могут оказывать влияние и дофаминовые рецепторы четвертого типа (D4). В частности, показано, что активация рецепторов D4 на пирамидных нейронах префронтальной коры ингибирует функции каналов γ -аминомасляной кислоты, основного медиатора, вовлеченного в рабочую память. Это может служить доказательством модуляции активности префронтальных нейронов с участием данных рецепторов. Кроме того, высокая плотность рецепторов этого типа отмечена и в гиппокампе – структуре, также связанной с когнитивными функциями. Ген *DRD4* расположен на хромосоме 11p15, он содержит несколько полиморфных участков, в том числе, однонуклеотидных и VNTR. Наиболее хорошо изучен полиморфный

³ В процессе выполнения теста экзаменатор предлагает испытуемому поменять условия сортировки карточек. Если испытуемый продолжает сортировку в соответствии с прежними условиями, то это считается персевераторной ошибкой.

⁴ Синдром ДиДжорджи – X-сцепленное заболевание, при котором на одной из гемизигот наблюдается делеция участка 22q11.2, который включает в том числе и *COMT*.

⁵ P300 – позитивная волна с пиком между 300 и 500 мс, которая генерируется в ответ на предъявления испытуемому целевых или неожиданных и необычных стимулов. Ее характеристики (амплитуда, латентность) связывают с особенностями процессов избирательного внимания, обновления информации, хранящейся в памяти, и другими когнитивными функциями головного мозга.

маркер, состоящий из повторяющихся единиц длиной 48 п.н. каждая. Число этих повторов индивидуально у каждого человека и может варьировать от 2 до 11. Описана ассоциация этого полиморфного маркера с выполнением тестов на внимание психически здоровыми людьми; в частности, носители аллеля 4 выполняли тест лучше, чем испытуемые с генотипом, содержащим аллели с большим числом повторов [3]. В промоторе гена обнаружен однонуклеотидный полиморфизм С-521Т. Как показали исследования *in vitro*, в присутствии аллеля Т активность транскрипции гена *DRD4* на 40% ниже, чем у носителей аллеля С. У больных шизофренией этот аллель связан с вербальной беглостью⁶ – показателем, отражающим вербальную память и исполнительные функции, причем различия между носителями различных генотипов сохранялись при учете длительности болезни и выраженности клинических симптомов [10]. Нужно отметить, что рецепторы D4 являются антагонистами антипсихотических средств нового поколения, так называемых атипичных антипсихотиков, которые, хотя и в небольшой степени, улучшают когнитивное функционирование. Следует сказать, что с учетом фармакологической значимости рецепторов D4, число работ, направленных на изучение их связи с когнитивными признаками, представляется явно недостаточным.

Рецепторы дофамина D2 (DRD2) также имеют отношение к нарушению познавательных функций при шизофрении, о чем свидетельствует повышение эффективности выполнения когнитивных задач больными после лечения антипсихотическими препаратами, действие которых связано с блокадой рецепторов DRD2 в области стриатума [32]. Ген *DRD2* содержит несколько полиморфных маркеров. Один из них – полиморфизм TaqA1 – находится в экзоне 8, он ассоциирован с долговременной памятью у психически здоровых людей [11]. Другой полиморфный маркер, C957T, имеет функциональный характер – замена нуклеотидов влияет на стабильность мРНК и связывающую способность рецепторов D2. Обнаружена ассоциация между этим маркером и показателями теста WCST у психически здоровых людей, при этом носители генотипа CC, у которых снижена связывающая способность рецепторов, имели худшие показатели при выполнении теста [12]. В то же время связь полиморфизма *DRD2* с когнитивными признаками у больных шизофренией до сих пор не изучена.

Рецепторы дофамина D3 (DRD3) представляют интерес для изучения молекулярно-генетических основ когнитивного функционирования, поскольку в префронтальной коре больных шизофренией повышено содержание продуктов транскрипции гена *DRD3*. Обнаружено также сродство D3 к рецепторам D2, связывание с которыми обеспечивает тера-

певтический эффект антипсихотических средств. Опубликовано лишь одно сообщение о связи гена *DRD3* (полиморфизм Ser9Gly) с когнитивными признаками у больных шизофренией. Носители генотипа *Ser/Ser* выполняли WCST хуже, чем носители других генетических вариантов [13].

Рецепторы дофамина D5 (DRD5) участвуют в процессах, связанных с когнитивным функционированием, за счет модуляции переноса ацетилхолина в гиппокампе и новой коре. Обнаружена ассоциация между полиморфным маркером гена *DRD5* (микросателлиты в области, примыкающей к сайту инициации транскрипции) и психическими заболеваниями, при которых отмечены когнитивные нарушения, в частности, такими, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью и шизофрения [14, 33]. Различия проявлялись в частоте генотипов, содержащих аллель длиной 148 п.н., значимо большей среди больных, чем среди здоровых. Важно отметить, что при включении в анализ различных форм синдрома дефицита внимания с гиперактивностью этот аллель чаще встречался при фенотипах, для которых характерны расстройства внимания [14]. Недавно мы обнаружили [15], что гомозиготные носители упомянутого аллеля, включая как больных шизофренией, так и их здоровых родственников, отличались более низкой продуктивностью произвольного зрительного внимания.

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Следующая важная для проблемы когнитивного дефицита при шизофрении система, на которую хочется обратить внимание, – это серотонинергическая система. Серотонин представляет собой важный регулятор активности морфогенеза на ранних стадиях развития центральной нервной системы, играя ключевую роль в процессах пролиферации, миграции и дифференцировки нейронов. Предполагается, что этот нейромедиатор участвует в процессах памяти и научения. По сравнению с дофаминовыми рецепторами число подтипов рецепторов серотонина (сокращенное название 5-HTR) достаточно велико – к настоящему времени описано 18 подтипов. Однако лишь некоторые из них, в том числе 5-HTR2A, 5-HTR1A, 5-HTR4, 5-HTR6 и 5-HTR7, могут иметь отношение к модулированию когнитивных функций при шизофрении, поскольку они в значительных количествах содержатся в гиппокампе и передней коре, т.е. в структурах головного мозга, тесно связанных с познавательными процессами, а также служат мишенями для некоторых атипичных антипсихотических препаратов, способных улучшать когнитивное функционирование.

К настоящему времени только в гене *5-HTR2A* проведен поиск генетических вариантов, связанных с когнитивными показателями. Показано, что у психически здоровых людей блокада 5-HTR2A ведет к снижению произвольного внимания и контроля за

⁶ Способность извлекать слова из внутреннего лексикона. Например, испытуемому предлагают называть фрукты или животных и учитывают число названных объектов за минуту.

двигательными импульсами [34]. У больных шизофренией плотность и уровень синтеза этих рецепторов ниже, чем у психически здоровых людей [35]. У большинства больных, принимающих атипичные нейролептики, преимущественно блокирующие 5-HT_{2A} в префронтальных отделах лобной коры, снижается выраженность негативных симптомов⁷ и улучшаются некоторые когнитивные показатели, а именно, вербальная беглость и вербальная память, внимание и психомоторная скорость [36].

Ген *5-HT_{2A}* расположен на хромосоме 13, он содержит несколько полиморфных участков. Попытка обнаружить ассоциацию полиморфизма гена *5-HT_{2A}* с когнитивными показателями у больных шизофренией предпринята в нескольких исследованиях [16–18]. В этих работах сравнили показатели вербальной беглости и внимания у носителей различных аллелей и генотипов полиморфного маркера T102C. Мы обнаружили, что носители генотипа *CC* хуже выполняли тесты на оценку кратковременной памяти и вербальной беглости, чем носители генотипов *TC* и *TT* [17, 37]. При изучении связи между маркером T102C и вниманием показано, что больные с генотипом *TC* совершают больше ошибок при выполнении теста СРТ по сравнению с гомозиготами *TT* и *CC* [18]. В целом, результаты всех цитированных работ указывают на снижение эффективности выполнения тестов, связанных, по крайней мере, с вербальной памятью, у больных шизофренией, носителей генотипа *CC*. Нужно отметить, что повышение частоты этого генотипа неоднократно наблюдали у больных шизофренией, причем наиболее высокая частота была у больных с более тяжелой формой заболевания. Таким образом, можно было бы предположить, что эта связь опосредована клиническим состоянием, однако, определение уровня мРНК в посмертно взятом головном мозге психически здоровых людей с различными вариантами гена *5-HT_{2A}* показало, что экспрессия гена и количество кодируемого им белка, т.е. рецепторов, связаны с распределением аллелей, и именно у носителей генотипа *CC* количество рецепторов меньше, чем у носителей генотипа *TT* [38].

В число генов-кандидатов когнитивного функционирования входит еще один ген, связанный с серотонинергическим обменом. Это ген триптофангидроксилазы (ТРН) – фермента, который принимает участие в реакции превращения триптофана в 5-гидрокситриптофан. Полиморфный маркер G-703T этого гена ассоциирован с эффективностью выполнения теста на внимание (N-back-задача) психически здоровыми людьми [19] – при этом носители генотипа *TT* допускали больше ошибок. Важно отметить, что, согласно [19], до 10% вариативности измеряе-

мого признака объясняется влиянием генотипа. В следующей работе [39] для оценки активности головного мозга при выполнении теста использовали f-MRI и обнаружили, что в ряде зон активность была выше у носителей генотипа *TT*. Полученные результаты позволили выдвинуть предположение, что носители генотипа *TT* могут компенсировать снижение исполнительных функций повышенной активностью головного мозга.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Эффективность работы моноаминергических систем зависит от нейротрофических факторов. Один из таких факторов – нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, *brain derived neurotrophic factor*) – играет важную роль в нейрогенезе и синаптической пластичности взрослого головного мозга. В префронтальной коре больных шизофренией снижена экспрессия мРНК гена *BDNF* и количество его белкового продукта. Ген *BDNF* локализован на хромосомном участке 11p13. Полная открытая рамка считывания этого гена находится в последнем экзоне и кодирует два варианта белка, образующихся в результате альтернативного сплайсинга. Один вариант содержит продомен, кодируемый 5'-последовательностью, обозначаемой *pro-BDNF*. В этой нуклеотидной последовательности обнаружен полиморфный сайт Val66Met, который, по-видимому, связан с изменениями внутриклеточного транспорта и упаковки *pro-BDNF*, что в конечном итоге влияет на секрецию зрелого белка. В частности, отмечено снижение секреции BDNF в культуре нейронов гиппокампа, содержащих аллель *Met* [40]. У психически здоровых и больных шизофренией людей, носителей аллеля *Met*, обнаружено снижение объема дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа [41]. Учитывая данные о роли BDNF в морфологии и функционировании гиппокампа, предположили [40], что полиморфный маркер Val66Met связан с эпизодической памятью и с ее нарушениями у лиц, генетически предрасположенных к шизофрении. При изучении влияния этого полиморфизма на продуктивность воспроизведения рассказов эффект генотипа наблюдали как в общей выборке, которая включала здоровых лиц из общей популяции, больных шизофренией и их непораженных родственников, так и отдельно в группе здоровых. Гомозиготы по минорному аллелю (*Met*) показали наихудшие результаты. В то же время не выявлена ассоциация маркера Val66Met с функциями, в осуществлении которых большую роль играет префронтальная кора: вербальной беглостью, формированием понятий и заучиванием списков слов. В дальнейшем подтвердили ассоциацию полиморфизма Val66Met с эпизодической памятью у больных шизофренией, их родственников и здоровых лиц [20]. С помощью методов прижизненной визуализации работы мозга у здоровых лиц, носителей аллеля *Met*, обнаружена

⁷ Под негативными симптомами подразумевают симптомы, связанные с утратой нормальных функций, например, эмоциональное уплощение, бедность речи, дефицит внимания, снижение энергетического потенциала.

недостаточность регуляции активности гиппокампа при выполнении задач на рабочую и зрительную эпизодическую память [40]. Поскольку влияние полиморфизма Val66Met гена BDNF на структурные и физиологические особенности головного мозга не ограничено гиппокампом, а распространяется и на другие регионы, продолжается поиск ассоциаций этого полиморфизма с когнитивными характеристиками, в первую очередь, с исполнительными функциями, связанными с префронтальной корой. У больных шизофренией генотип Val/Val связан с лучшей рабочей памятью [21]. С использованием набора тестов для оценки целого ряда различных когнитивных процессов у здоровых добровольцев и у людей с расстройствами шизофренического спектра помимо ассоциации с эпизодической вербальной памятью нашли связь между полиморфизмом Val66Met и зрительно-пространственными функциями, причем эффект генотипа был сильнее выражен в группе больных [22]. Носители аллеля Met характеризовались не только худшими когнитивными показателями, но и меньшим объемом серого вещества височной доли, играющей значительную роль в процессах вербальной памяти, и теменно-затылочных регионах, связанных со зрительно-пространственными операциями [23]. Этим данным соответствуют результаты, полученные при обследовании психически здоровых китайцев: генотип Val/Val у них ассоциирован с лучшим выполнением теста на зрительно-пространственные способности [36]. Носители этого генотипа в русской популяции отличались более высокими показателями продуктивности как произвольного, так и непроизвольного зрительного внимания [24]. При этом ассоциация полиморфного маркера Val66Met с продуктивностью внимания обнаружена не только в группе больных шизофренией, но у их здоровых родственников и лиц из контрольной группы. Таким образом, влияние генотипа на показатели внимания не зависело от наличия шизофренического процесса или генетической предрасположенности к шизофрении, что позволяет рассматривать выявленные эффекты как общие закономерности, а генотип BDNF как не отвечающий за возникновение нарушений внимания при шизофрении.

ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМОЙ, И ПЛАСТИЧНОСТЬ НЕЙРОНОВ

В следующей части, завершающей настоящий обзор, рассмотрены несколько генов, которые могут быть связаны с когнитивными нарушениями у больных шизофренией. Это ген дисбиндина (*DTNBP1*), который по данным [42] связан с шизофренией. Ген *DTNBP1* экспрессируется в участках, критичных для когнитивного функционирования. В частности, его активность снижена в гиппокампе и префронтальной коре. В модельных нейронных си-

стемах снижение содержания эндогенного дисбиндина в нейронах коры вызывает уменьшение как активности пресинаптического белка, так и высвобождения глутамата, одного из ключевых нейромедиаторов, имеющих отношение к развитию когнитивных нарушений. Установлен гаплотип, связанный со снижением общего показателя интеллекта (g) у больных шизофренией [42]. Показано также [25], что гаплотип гена дисбиндина 1, ассоциированный ранее с шизофренией, связан с худшим выполнением теста на пространственную рабочую память, причем вклад этого генотипа в вариативность показателя оказался достаточно существенным (12%). В большой выборке психически здоровых мужчин (> 2000 человек) обнаружена ассоциация гена *DTNBP1* с показателями внимания [26]. Показано, что полиморфизм этого гена связан с вызванными потенциалами, генерируемыми в головном мозге при выполнении теста СРТ [43].

DISC1 (disrupted in schizophrenia) – ген, функция которого нарушена при шизофрении. Свое название этот ген получил потому, что впервые его идентифицировали в одной шотландской семье, в которой психические расстройства сочетались с хромосомной транслокацией с точкой разрыва в участке 1q42.2. В результате разрыва поврежденными оказались два гена, которые назвали *DISC1* и *DISC2*. В дальнейшем обнаружили, что *DISC1* связан не только с шизофренией, но и с ухудшением электрофизиологических показателей внимания, в частности, со снижением амплитуды и увеличением периода латентности волны P300 слуховых вызванных потенциалов. У членов шотландской семьи, носителей транслокации, амплитуда волны была ниже, чем у их родственников, имеющих нормальный кариотип [44]. Сравнение полиморфизма гена *DISC1* с выраженностью когнитивного снижения у пожилых членов семьи выявило ухудшение вербального мышления у женщин с генотипом TT (полиморфизм Ser704Cys), но не у мужчин [28]. У больных шизофренией обнаружена ассоциация между гаплотипами *DISC1* и зрительной памятью [27]. Связь гена с когнитивными функциями пытаются объяснить особенностями его экспрессии в головном мозге. Так, наибольшая его экспрессия наблюдается в гиппокампе [45]. Предполагают, что функциональная роль *DISC1* в познавательных процессах опосредована взаимодействием белкового продукта гена с некоторыми белками, например, с фосфодиэстеразами PDE4B и PDE4D, которые участвуют в процессах, связанных с когнитивными функциями у животных [46].

Комплекс генов *DAOA/G30* и *DAAO* (активатор оксидазы D-аминокислот и оксидаза D-аминокислот соответственно) может играть роль в когнитивных процессах за счет влияния на глутаматные рецепторы типа N-метил-D-аспартата, которые имеют отношение к метаболизму глутамата. Обнаружена ассоциация одного из полиморфных сайтов *DAOA/G30*

с выполнением когнитивных тестов, оценивающих рабочую память и внимание [47].

Также сообщается о связи полиморфизма гена нейрорегулина с рабочей памятью [26] у психически здоровых людей. Нейрорегулин участвует в функционировании глутаматной системы и пластичности нейронов. Интерес представляет и недавнее сообщение об ассоциации между полиморфизмом гена 1β -интерлейкина (*IL-1B*), который играет важную роль в дифференцировке дофаминергических нейронов и росте дендритов в процессе развития нервных клеток коры головного мозга, и метаболической активностью этой зоны, измеренной с помощью f-MRI, при выполнении теста СРТ [48].

ВЛИЯНИЕ МЕЖГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА КОГНИТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ

Очевидно, что отдельные гены вносят небольшой вклад в сложные нейрохимические процессы, лежащие в основе когнитивного функционирования. Поэтому следующий шаг в изучении этих основ состоит в оценке аддитивного эффекта генов на когнитивные показатели. К сожалению, таких работ очень мало. Оценка внимания в тесте Струпа у психически здоровых людей показала, что у носителей гомозиготного генотипа *Val/Val* гена *COMT* и аллеля *A1* гена *DRD2* (полиморфный маркер Taq1A) время реагирования ниже, чем у носителей других генотипов [49]. В группе больных шизофренией обнаружен эффект взаимодействия *COMT* и *DRD4* (полиморфный маркер С-521Т) на вербальную беглость [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что участие генетических факторов в нарушении познавательных процессов при шизофрении представляется достаточно очевидным, проблема идентификации генов, связанных с отдельными когнитивными признаками, далека от разрешения. Очевидно, что в проявлении фенотипов такого рода участвует большое число генов. Пока совершенно неясно, сколько генов вносят вклад в когнитивное функционирование и специфичен ли генетический контроль того или иного когнитивного признака. Поиск участков хромосом, связанных с различными сторонами когнитивного функционирования, указывает, например, на возможное сцепление участка хромосомы 4 с вербальной памятью, хромосомы 2 – с зрительной рабочей памятью, хромосомы 15 – с зрительным вниманием, хромосомы 9 – с исполнительными функциями и т.д. [50]. Всего перечислено более половины хромосом, составляющих кариотип человека. Достаточно представить количество генов, расположенных в пределах этих участков хромосом, чтобы оценить возможное число кандидатов, ассоциацию которых с когнитивными

признаками предстоит проверить. Однако, как следует из представленного обзора, поиск генов носит скорее интенсивный, чем экстенсивный характер, и количество генов, ставших предметом всестороннего изучения, весьма ограничено. Большинство этих генов связано с процессами обработки информации в коре головного мозга. В то же время оценить их прямое влияние на когнитивное функционирование пока не представляется возможным. Но надо отметить, что доступные на современном этапе подходы к оценке такого влияния постоянно совершенствуются. В анализ ассоциаций включают гаплотипы (комбинации нескольких полиморфных сайтов одного гена или разных генов-кандидатов), а при выполнении когнитивных задач испытуемыми с различными генотипами используют методы регистрации эффективности метаболизма в различных отделах головного мозга. История поиска генов, связанных с когнитивным дефицитом у больных шизофренией, свидетельствует о том, что большинство из них также могут играть важную роль в развитии самого заболевания. За последнее время описана связь между генами, имеющими отношение к функции олигодендроцитов и процессам демиелинизации (гены *QKI*, *MAG*, *PPP3CC*) при шизофрении, а также медиаторами кальциевой регуляции (кальмодулин, кальцинейрин). Не исключено, что в будущем будут обнаружены их варианты, ассоциированные с когнитивными процессами. Если следовать стратегии поиска генов-кандидатов, которые удовлетворяют таким критериям, как (1) экспрессия в участках головного мозга, в наибольшей мере связанных с когнитивным функционированием; (2) участие в процессах нейрогенеза, нейротрансмиссии и синаптической пластичности; (3) высокое сродство к препаратам, улучшающим познавательные функции при шизофрении, то особую значимость приобретают гены холинергической системы (холинэстеразы, никотиновые и мускариновые рецепторы), глутаматергической системы (ионотропные и метаботропные рецепторы, переносчики глицина), а также различные цитокины.

В настоящее время обсуждается возможность применения новых фармакологических подходов к лечению нарушений функционирования префронтальной коры головного мозга и прогноза исхода болезни с учетом генотипа больных. Например, для улучшения когнитивных функций у носителей генотипа *Val/Val* гена *COMT* могут применяться препараты, способствующие повышению уровня дофамина в этой области [51]. Предложены различные стратегии, в частности, использование ингибиторов *COMT*, способных проникать в головной мозг, например, препарата толкапон; использование модафина, механизм действия которого пока не совсем ясен, однако известно, что он влияет на улучшение рабочей памяти в экспериментах на животных и на повышение памяти и интеллектуальных способностей у людей; а также использование препаратов,

способствующих увеличению внеклеточной концентрации дофамина в префронтальной коре путем блокирования системы обратного захвата норадреналина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Marder S.R., Fenton W. 2004. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **72**, 5–9.
- Malhotra A.K., Kestler L.J., Mazzanti C., et al. 2002. A functional polymorphism in the *COMT* gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am. J. Psychiatry.* **159**, 652–654.
- Fossella J., Sommer T., Fan J., et al. 2002. Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci.* **3**, 14–21.
- Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T., et al. 2003. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry.* **60**, 889–896.
- Bilder R.M., Volavka J., Czobor P., et al. 2002. Neurocognitive correlates of the *COMT* Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* **52**, 701–707.
- Bruder G.E., Keilp J.G., Xu H., et al. 2005. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol. Psychiatry.* **58**, 901–907.
- Bearden C.E., Jawad A.F., Lynch D.R., et al. 2004. Effects of a functional *COMT* polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am. J. Psychiatry.* **161**, 1700–1702.
- Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Muller U. 2007. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol. Psychiatry.* **12**, 502–509.
- Diamond A., Briand L., Fossella J., Gehlbach L. 2004. Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am. J. Psychiatry.* **161**, 125–132.
- Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Гриценко И.К., et al. 2006. Взаимодействие генов дофаминергической системы и когнитивные функции у больных шизофренией, их родственников и здоровых лиц из общей популяции. *Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова.* **106**, 57–63.
- Bartres-Faz D., Junque C., Serra-Grabulosa J.M., et al. 2002. Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neurorept.* **13**, 1121–1125.
- Rodriguez-Jimenez R., Hoenicka J., Jimenez-Arriero M.A., et al. 2006. Performance in the Wisconsin Card Sorting Test and the C957T polymorphism of the DRD2 gene in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* **54**, 166–170.
- Szekeres G., Keri S., Juhász A., et al. 2004. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **124**, 1–5.
- Lowe N., Kirley A., Hawi Z., et al. 2004. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* **74**, 348–356.
- Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Гриценко И.К., Лежейко Т.В., Эбштейн Р. 2008. Ассоциация полиморфизма гена дофаминового рецептора D5 с особенностями произвольного внимания у больных шизофренией и их родственников. *Бюлл. Эксп. Биол. Мед.* **145**, 71–73.
- Chen R.Y., Sham P., Chen E.Y., et al. 2001. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* **105**, 175–185.
- Golimbet V.E., Alfimova M.V., Kaleda V.G., et al. 2006. Verbal memory deficit in schizophrenia as a possible endophenotype of the disease. *Schizoaffective Disorder: New Research*. Ed. Murray W.H. N.Y.: Nova Science Publ. Inc. 165–186.
- Ucok A., Alpsan H., Cakir S., Saruhan-Direskeneli G. 2007. Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **144**, 704–707.
- Reuter M., Ott U., Vaitl D., Hennig J. 2007. Impaired executive control is associated with a variation in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene. *J. Cogn. Neurosci.* **19**, 401–408.
- Harris S.E., Fox H., Wright A.F., et al. 2006. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with age-related change in reasoning skills. *Mol. Psychiatry.* **11**, 505–513.
- Rybakowski J.K., Borkowska A., Skibinska M., et al. 2006. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **60**, 70–76.
- Ho B.C., Milev P., O'Leary D.S., et al. 2006. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch. Gen. Psychiatry.* **63**, 731–740.
- Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W., Chen T.J. 2004. Association study of a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and personality trait and intelligence in healthy young females. *Neuropsychobiology.* **49**, 13–16.
- Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е., et al. 2008. Роль генетического полиморфизма мозгового нейротрофического фактора в процессах произвольного и непроизвольного внимания и в их патологии при шизофрении. *Журн. Неврол. Психиатр. им. С.С. Корсакова.* **107**, 59–66.
- Donohoe G., Morris D.W., Clarke S., et al. 2007. Variance in neurocognitive performance is associated with dysbindin-1 in schizophrenia: a preliminary study. *Neuropsychologia.* **45**, 454–458.

26. Stefanis N.C., Trikalinos T.A., Avramopoulos D., et al. 2007. Impact of schizophrenia candidate genes on schizotypy and cognitive endophenotypes at the population level. *Biol. Psychiatry*. **62**, 784–792.
27. Hennah W., Tuulio-Henriksson A., Paunio T., et al. 2005. A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. **10**, 1097–1103.
28. Thomson P.A., Harris S.E., Starr J.M., et al. 2005. Association between genotype at an exonic SNP in DISC1 and normal cognitive aging. *Neurosci. Lett.* **389**, 41–45.
29. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., et al. 2001. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**, 6917–6922.
30. Tsai S.J., Yu Y.W., Chen T.J., et al. 2003. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci. Lett.* **338**, 123–126.
31. Golimbet V.E., Gritsenko I.K., Alfimova M.V., et al. 2006-a. Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives. *World J. Biol. Psychiatry*. **7**, 238–245.
32. Stip E. 2006. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale*. **32**, Pt 1. 341–350.
33. Muir W.J., Thomson M.L., McKeon P., et al. 2001. Markers close to the dopamine D5 receptor gene (DRD5) show significant association with schizophrenia but not bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet.* **105**, 152–158.
34. Wingen M., Kuypers K.P., Ramaekers J.G. 2007. The role of 5-HT1a and 5-HT2a receptors in attention and motor control: a mechanistic study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berlin)*. **190**, 391–400.
35. Hernandez I., Sokolov B.P. 2000. Abnormalities in 5-HT2A receptor mRNA expression in frontal cortex of chronic elderly schizophrenics with varying histories of neuroleptic treatment. *J. Neurosci. Res.* **59**, 218–225.
36. Potkin S.G., Fleming K., Jin Y., Gulasekaram B. 2001. Clozapine enhances neurocognition and clinical symptomatology more than standard neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* **21**, 479–483.
37. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Митюшина Н.Г. 2003. Полиморфизм гена серотонинового рецептора (5-HT_{2A}) и продуктивность речевых ассоциативных процессов в норме и при шизофрении. *Молекуляр. биология*. **37**, 68–73.
38. Polesskaya O., Sokolov B. 2002. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *L. Neurosci. Res.* **67**, 812–822.
39. Reuter M., Esslinger C., Montag C., et al. 2008. A functional variant of the tryptophan hydroxylase 2 gene impacts working memory: A genetic imaging study. *Biol. Psychol.* Jan 29.
40. Egan M., Kojima M., Callicott J., et al. 2003. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. **112**, 257–269
41. Szeszko P.R., Lipsky R., Mentschel C., et al. 2005. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol. Psychiatry*. **10**, 631–636.
42. Funke B., Finn C.T., Plocik A.M., et al. 2004. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. *Am. J. Hum. Genet.* **75**, 891–898.
43. Fallgatter A.J., Herrmann M.J., Hohoff C., et al. 2006. DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*. **31**, 2002–2010.
44. Blackwood D.H., Glabus M.F., Dunan J., et al. 1999. Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br. J. Psychiatry*. **175**, 357–366.
45. James R., Adams R.R., Christie S., et al. 2004. Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) is a multicompartimentalized protein that predominantly localizes to mitochondria. *Mol. Cell. Neurosci.* **26**, 112–122.
46. Millar J.K., Pickard B.S., Mackie S., et al. 2005. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science*. **310**, 1187–1191.
47. Goldberg T.E., Straub R.E., Callicott J.H., et al. 2006. The G72/G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. **31**, 2022–2032.
48. Papiol S., Molina V., Rosa A., et al. 2007. Effect of interleukin-1beta gene functional polymorphism on dorsolateral prefrontal cortex activity in schizophrenic patients. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **144**, 1090–1093.
49. Reuter M., Peters K., Schroeter K., et al. 2005. The influence of the dopaminergic system on cognitive functioning: a molecular genetic approach. *Beh. Brain Res.* **16**, 93–99.
50. Paunio T., Tuulio-Henriksson A., Hiekkalinna T., et al. 2004. Search for cognitive trait components of schizophrenia reveals a locus for verbal learning and memory on 4q and for visual working memory on 2q. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 1693–1702.
51. Apud J.A., Weinberger D.R. 2007. Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-O-methyltransferase inhibitors. *CNS Drugs*. **21**, 535–557