

# Перспективы лечения когнитивного дефицита и негативной симптоматики шизофрении

Donald C. Goff

Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, New York University School of Medicine, 140 Old Orangeburg Road, Orangeburg, NY 10962, USA

Перевод: Орлова М.А.  
Редактура: Алфимов П.В.

*Разработка лекарственных средств с учетом классических моделей когнитивных нарушений и негативной симптоматики шизофрении не принесла значительного успеха. Поскольку когнитивный дефицит и негативная симптоматика могут возникать в результате нарушений развития нервной системы, необходимы более сложные модели, сочетающие средовые и генетические факторы риска. Кроме того, становится все более ясным, что биохимические процессы, участвующие в развитии шизофрении, образуют сложнейшие взаимосвязанные сети. Поэтому точки схождения факторов риска, такие, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и протеинкиназа В (АКТ), после которых процессы нейропластичности дифференцируются, представляют собой особый интерес при разработке фармакологических тактик. В этой статье рассматриваются аспекты дизонтогенетических моделей когнитивного дефицита и негативной симптоматики шизофрении с целью выявления потенциальных терапевтических мишеней.*

**Ключевые слова:** Шизофрения, негативная симптоматика, когнитивные функции, нарушение развития, нейропластичность, разработка лекарственных препаратов

Поскольку до сих пор механизмы развития когнитивных и негативных нарушений остаются недостаточно изученными, эти состояния трудно поддаются лечению. Два десятилетия разработок лекарственных препаратов на экспериментальных моделях на животных не принесли ожидаемых результатов, что указывает на потребность в разработке новых моделей. В ряде публикаций проанализирован большой объем литературы о клинических испытаниях существующих химических соединений (1, 2). В этой статье мы расскажем о современных этиологических теориях когнитивного дефицита и негативной симптоматики, потенциальных экспериментальных моделях на животных и новых терапевтических стратегиях на основе последних.

Традиционные теории когнитивного дефицита и негативной симптоматики при шизофрении основывались на нарушениях в работе одного нейромедиатора или подтипа рецепторов, и проверялись на экспериментальных моделях *in vivo*, где рецептор подвергался действию фармакологического препарата или генной инженерии. Напротив, новые теории основываются на дизонтогенетическом или нейродегенеративном диатезе, включающем сложные взаимодействия между факторами внешней среды и комплексом взаимосвязанных биохимических процессов. Целью новых моделей является выявление точек соприкосновения между множеством факторов риска внешней среды, генов и нейрохимических метаболических процессов, которые могут обуславливать течение и симптомы болезни. Этот подход предполагает, что шизофрения представляет собой единый биологический детерминированный синдром, хотя к развитию заболевания и могут приводить различные механизмы. Если же шизофрения представляет собой гетерогенный набор заболеваний головного мозга с различной этиологией и патогенезом, то в этом случае для выработки индивидуального подхода к лечению потребуются комбинированные многоаспектные модели.

## ФАКТОРЫ РИСКА И НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Установленными факторами риска для шизофрении являются внутриутробное инфицирование, стресс или

недостаточное питание плода, а также большое количество аллелей, не обладающих высоким риском по отдельности (3). Многие из этих генов риска участвуют в регуляции различных процессов: развития головного мозга, реагирования на инфекцию или воспаление, конфигурации синаптических связей. Если говорить о нейротрансмиттерах, то обнаруживается повышенное количество генов, координирующих глутаматергическую, ГАМКергическую и дофаминергическую передачу (4). В дополнение к генетическим и ранним средовым факторам риска, ежедневное употребление каннабиса в подростковом возрасте также повышает риск развития шизофрении (5, 6).

На момент появления симптомов в юношеском возрасте, при сравнении с контрольной группой здоровых было выявлено повышение плазменной концентрации и экспрессии генов воспалительных маркеров, усиление секреции глюкокортикоидов при стрессе, повышение окислительной нагрузки и снижение активности мозгового нейротрофического фактора (BDNF) (7, 8). Эти факторы были статистически значимо связаны с потерей серого вещества, когнитивным дефицитом и негативной симптоматикой (7, 9).

Оптимальная модель для разработки новых лекарственных средств также должна учитывать важнейшие нейробиологические нарушения, характерные для шизофрении. Они включают редукцию серого вещества (10), снижение количества ингибиторных интернейронов, экспрессирующих GAD67 (фермент, необходимый для синтеза ГАМК) (11), нарушение регуляции выработки дофамина (12) и гипофункцию N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов (13). Сохраненный контроль со стороны ингибиторных ГАМК-интернейронов важен для синхронизации нейрональной активности и связанных с ней когнитивных процессов (14).

Наконец, изучение шизофрении осложняется влиянием терапии, которая может обладать как защитным, так и токсическим действием. Например, было обнаружено, что применение антипсихотиков на ранних стадиях улучшает функциональный исход болезни (15); однако, назначение антипсихотиков приматам в течение около 18 месяцев (16,17) и крысам в течение 8 недель (18), привело к снижению объема мозга с редукцией нейропиля и когнитивным дефицитом, который

связан с десенсibilизацией D1-рецепторов фронтальной коры (19).

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Важнейшим компонентом дизонтогенетических моделей шизофрении является воздействие воспаления на ранних стадиях развития головного мозга. Внутриутробное инфицирование является твердо установленным фактором риска шизофрении; например, наличие гриппа у матери в 3-8 раз повышает риск развития заболевания у плода, как показано в проспективных исследованиях с серологической диагностикой (20, 21). Повышение плазменной концентрации воспалительного цитокина, интерлейкина-8 (IL-8) во втором триместре беременности удваивает риск шизофрении у потомства (22). Хотя инфекции на ранних стадиях развития являются намного более сильным фактором риска, чем любой одиночный ген предрасположенности, было установлено, что 48% генов предрасположенности к шизофрении напрямую участвуют в реагировании организма на инфекцию (23). Особенно сильно вовлечены гены, содержащие участок HLA (3). Активация микроглии, как показатель выраженного воспаления, была обнаружена на посмертных образцах головного мозга (24,25) и в нейровизуализационных исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) как на ранних, так и поздних стадиях шизофрении (26-28). Согласно результатам метаанализа повышение плазменной концентрации цитокинов наиболее выражено у нелеченных пациентов и у больных в периоды обострения (29).

Экспериментальные модели на животных, имитирующие вирусную инфекцию матери во время беременности, обладают уникальной экологической валидностью, поскольку они повторяют процесс, повышающий риск развития шизофрении у человека. Введение препарата полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (PolyI:C) вызывает выработку материнских воспалительных цитокинов, имитируя ответ на вирусную инфекцию. У потомства отмечается множество нарушений, сходных с нарушениями, встречающимися при шизофрении (30). Они включают увеличенный объем латеральных желудочков, снижение объема височных долей, нарушение преимпульсного ингибирования, повышенную чувствительность к агонистам дофамина и нарушения памяти. Эти нарушения не выявляются до юношеского возраста, т.е. того периода, в котором чаще всего появляются первые симптомы шизофрении (30).

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЭКЗАЙТОТОКСИЧНОСТЬ

Для лечения крайне важным является выявление механизмов, с помощью которых воздействие воспаления на ранних стадиях развития приводит к нейроповеденческим нарушениям, способствующим развитию шизофрении в зрелом возрасте. Также важно определить, являются ли эти последствия воспаления обратимыми. При введении беременным грызунам препарата PolyI:C у потомства наблюдается сниженная плотность D1 и D2-рецепторов фронтальной коры и NMDA-рецепторов гиппокампа (30). При введении препарата PolyI:C беременным мышам у молодого потомства (возраст соответствует подростковому периоду у людей) в гиппокампе отмечается снижение концентрации протеинкиназы В (АКТ) и уменьшение диаметра аксонов, миелинизации и маркеров нейрогенеза (31, 32). Эти показатели концентрации АКТ, размера аксонов и степени миелинизации возвращаются к норме в зрелом возрасте (31), что возможно отражает период особой уязвимости в отрочестве. Jukel с соавторами (33) также изучали головной мозг молодых мышей (возраст соответствовал человеческому подростковому периоду), предварительно подвергавшихся воздействию препарата PolyI:C во внутриутробном периоде, и обнаружили

увеличенное количество аномально активированной микроглии в гиппокампе и стриатуме. Это может означать, что после воздействия воспаления на плод, активный воспалительный процесс сохраняется на протяжении жизни до периода проявления симптомов заболевания. Возможная обратимость некоторых последствий нейровоспаления, перенесенного во внутриутробном периоде, была продемонстрирована при назначении клозапина мышам подросткового периода (возраст 34-47 дней; во внутриутробном периоде подвергались воздействию препарата PolyI:C), который в итоге предотвратил развитие структурных и поведенческих нарушений в более зрелом возрасте (34).

Нейровоспаление в зрелом возрасте может влиять на развитие когнитивных нарушений и негативной симптоматики при шизофрении, поскольку при этих нарушениях была обнаружена статистически значимая связь с повышением концентрации С-реактивного белка (CRP), маркера воспаления как у хронически больных, так и у пациентов, ранее не получавших терапию (35-37). Положительная серологическая реакция на вирус простого герпеса также была статистически значимо связана с нарушенным когнитивным функционированием и потерей серого вещества у лиц с шизофренией (38, 39).

Влияние воспаления на развитие головного мозга может быть обусловлено вызванным цитокинами усилением окислительного стресса и снижением выработки BDNF. При введении воспалительного цитокина IL-6, как в развивающемся, так и в зрелом мозге, было обнаружено усиление окислительного стресса и снижение экспрессии ГАМК в ингибиторных интернейронах (40), что соответствует данным посмертных исследований головного мозга при шизофрении (11). Созревание ингибиторных механизмов продолжается в течение подросткового периода, о чем свидетельствуют изменения в волновой активности мозга с усилением гамма-ритма на ЭЭГ и развитие исполнительских функций (41). Окислительный стресс, вызванный воспалением в позднем подростковом периоде, может вызывать когнитивный дефицит, на ранней стадии заболевания еще вполне обратимый под действием противовоспалительной и антиоксидантной терапии. Известно также, что у пациентов с хроническим течением шизофрении повышение концентрации маркеров окислительного стресса было связано с негативной симптоматикой (42).

Еще одним последствием нейровоспаления на ранних этапах развития может быть компенсаторная защитная десенсibilизация факторов, которые запускают процессы нейротоксичности в присутствии нейровоспаления. Например, при введении воспалительного цитокина IL-6 наблюдается десенсibilизация NR2C, субъединицы NMDA-рецептора (43). Десенсibilизация NR2C-субъединицы сопровождается выраженным снижением нейротоксичности при стимуляции рецептора N-метил-D-аспаратом (43). В посмертных исследованиях лобной коры пациентов с шизофренией было обнаружено селективное снижение экспрессии NR2C-субъединицы (44). Этап развития, на котором возникает воспаление, является важным фактором. Так, введение препарата PolyI:C в подростковом периоде приводило к усилению экспрессии NR2A-субъединиц NMDA-рецепторов, наряду со сниженным порогом судорожной готовности и ухудшением памяти у крыс; эти последствия нейровоспаления были обратимыми при назначении миноциклина в подростковом возрасте (45).

## BDNF и АКТ

Как и воспаление, так и стрессовые факторы окружающей среды снижают высвобождение BDNF из аксонов. Влияние стрессовых факторов на BDNF опосредуется секрецией кортизола через глюкокортикоидные

рецепторы. BDNF усиливает нейропластичность, стимулируя рост дендритов, формирование синапсов и нейрогенез (46). При Val66Met генотипе BDNF наблюдается сниженная активность BDNF и снижение синаптической пластичности в гиппокампе (47). Активность BDNF снижается с возрастом, с чем связывают уменьшение объема гиппокампа и снижение когнитивных способностей в пожилом возрасте (48,49). В исследовании пациентов с первым эпизодом шизофрении, было показано, что генотип BDNF был статистически значимо связан с изменением объема гиппокампа в отдаленном периоде (50), и сниженная экспрессия BDNF сопровождалась снижением объема гиппокампа (7).

В свою очередь BDNF активирует путем фосфорилирования АКТ, вторую точку соприкосновения нескольких факторов риска, поскольку активация АКТ находится под влиянием D2-дофаминовых рецепторов, CR1-каннабиноидных рецепторов и метаболического статуса (51). Имеются данные о том, что АКТ генотип позволяет прогнозировать развитие психотического расстройства у лиц, злоупотребляющих каннабиноидами (5). Также как и BDNF, АКТ участвует в регуляции нейрогенеза, выживаемости нейронов, роста дендритов и, к тому же, селективно фосфорилирует NMDA-рецепторы (NR1 и NR2C субъединицы) и ГАМК-рецепторы (A beta2-субъединицы). Несмотря на то, что роль гиппокампального нейрогенеза у человека остается малоизученной, BDNF и АКТ могут влиять на уменьшение объема серого вещества, редукцию нейропиля и, связанных с этим, негативной симптоматикой и когнитивными нарушениями. В некоторых исследованиях с использованием электрофизиологических методов исследования и когнитивных тестов были обнаружены нарушения нейропластичности при шизофрении (52, 53).

### **Модель нарушения развития нервной системы (дизонтогенетическая модель)**

В целом можно сказать, что сложное взаимодействие факторов воспаления и стресса воздействует на множество генов, переводя биохимические процессы мозга из состояния нейропластичности и нейрогенеза, которые наблюдаются при благоприятных условиях, в защитное состояние со сниженной нейропластичностью и меньшей уязвимостью к нейротоксичности в условиях неблагоприятного воздействия окружающей среды. Нарушение регуляции этого процесса может лежать в основе происхождения и манифестации некоторых психических расстройств, в том числе шизофрении.

Хотя в регуляции биохимического баланса головного мозга участвует множество параллельных и взаимодействующих процессов, одной из важнейших точек конвергенции является регуляция BDNF через воспаление и повышение уровня глюкокортикоидов при стрессе. Подобно BDNF, АКТ функционирует как «термостат», так как уровень его активности зависит от сочетания уровней активности BDNF, активности D2-рецепторов и активности каннабиноидных рецепторов. BDNF и АКТ являются точкой схождения факторов риска шизофрении, и также точкой расхождения факторов, контролируемых нейропластическую и NMDA/GABAergic регуляцию, нарушения которой могут участвовать в развитии когнитивных и негативных симптомов шизофрении.

Участие большого количества генов риска шизофрении в этих сложных процессах согласуется с «эпистатическим» взаимодействием генетических факторов при детерминировании риска. Эпигенетическим компонентом данной модели может являться влияние ранних средовых воздействий на функциональное состояние воспалительных и глюкокортикоидных метаболических процессов. С учетом множества генетических, средовых и факторов, влияющих на развитие нервной системы, взаимодействующих в крайне сложной и взаимосвязанной системе, разработка терапевтиче-

ских мишеней для когнитивных нарушений и негативной симптоматики при шизофрении должна включать выявление «лекарственно-ориентированных» факторов, с помощью которых можно скорректировать нарушения, возникающие на ключевых стадиях развития заболевания. Нефармакологические методы лечения также весьма перспективны, например, использование техник снижения стресса когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и когнитивного восстановления, а также использование повторной транскраниальной магнитной стимуляции (пТМС) и транскраниальной микрополяризации (ТКМП) для стимулирования нейропластичности и улучшения функционирования головного мозга при шизофрении.

### **ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

Результаты изучения потомства, получившего во внутриутробном периоде воздействие препарата PolyI:C, говорят о том, что нарушения развития нервной системы, связанные с факторами риска развития шизофрении, могут быть обратимы во время подросткового периода или в раннем взрослом возрасте. Эта модель может быть использована для изучения эффективности вмешательств во время продромальной фазы шизофрении. Пока неизвестно, будут ли вмешательства, направленные на борьбу с воспалением и окислительным стрессом, эффективны на более поздних стадиях болезни. Пока предварительные данные говорят о том, что эффективность вмешательств уменьшается с возрастом длительности заболевания.

### **Противовоспалительные средства**

Одним из примеров терапевтического подхода, основанного на дизонтогенетической модели, является использование омега-3-жирных кислот (рыбий жир) в продромальной фазе шизофрении. Омега-3-жирные кислоты обладают мощной противовоспалительной активностью (54). Рыбий жир является идеальным средством для профилактики воспаления, так как он безопасен и хорошо переносится. В плацебо-контролируемом 12 недельном клиническом исследовании с участием 81 субъекта с ультра высоким риском (в продромальном периоде) рыбий жир значительно снизил частоту возникновения психоза в течение 52 недельного периода (55). В настоящее время для повторения этих результатов проводится большое мультицентровое клиническое исследование. Однако, в исследованиях омега-3-жирных кислот на выборке хронических пациентов не было получено значимых результатов (56).

В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях эффективности стандартных противовоспалительных препаратов, включая ингибиторы ЦОГ-2 (57,58) и аспирин (59) была отмечена эффективность в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении, но не когнитивного дефицита. В одном мета-анализе исследований нестероидных противовоспалительных средств был обнаружен умеренный терапевтический эффект (размер эффекта равен 0,4) (60). В целом, эффективность противовоспалительных препаратов наиболее часто наблюдалась в течение первых 5 лет от начала заболевания (61). В плацебо-контролируемом исследовании с добавлением аспирина, уровни воспалительных цитокинов в периферической крови позволяли прогнозировать обострение симптоматики (59). Использование воспалительных биомаркеров и воздействие на ранних стадиях болезни являются двумя стратегиями, которые могут улучшить результаты будущих исследований.

Также представляет интерес миноциклин, который хорошо переносится и в экспериментах на мышах приводит к снижению активации микроглии (62) и выработке воспалительных цитокинов (63). Миноциклин значительно редуцировал негативную симптоматику к 6 месяцу по сравнению с плацебо в двух исследованиях

с участием пациентов на ранней стадии шизофрении (64, 65). В одном из этих исследований было также отмечено улучшение рабочей памяти (65).

#### **Антиоксиданты**

Перспективными представляются стратегии, направленные на уменьшение окислительного стресса (66). Наиболее изученным является N-ацетил-цистеин (НАС), предшественник глутатиона, который является мощным антиоксидантом, а также повышает уровень глутамата, конкурируя за связывание в белке-транспортере цистеин/глутамат (67). По данным плацебо-контролируемого исследования, при использовании НАС отмечалась редукция негативной симптоматики у пациентов с хронической шизофренией с умеренным размером эффекта, который наблюдали спустя 0,5 года, но еще не фиксировался на втором месяце (68). В 60-ти дневном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании хронически больных шизофренией применение НАС вызывало повышение амплитуды негативности рассогласования (69) и синхронизацию ЭЭГ в покое (70). Необходимы дополнительные исследования с участием пациентов на ранних стадиях болезни, в идеале с биомаркерами для окислительной нагрузки. В настоящее время проводятся исследования эффективности НАС с участием больных на ранней стадии психотического расстройства.

#### **BDNF**

Еще одним терапевтическим подходом на основе дизонтогенетической модели является воздействие на BDNF. Как было описано выше, факторы внешней среды, такие как стресс и воспаление, снижающие экспрессию BDNF, а также наличие генотипа Met66Val, приводящего к сниженной активности BDNF, статистически значимо связаны с потерей серого вещества при шизофрении. По-видимому, антидепрессанты действуют на выработку BDNF; за счет этого может возникать как антидепрессивный эффект, так и предотвращение уменьшения объема гиппокампа (71-73). Усиление высвобождения BDNF под действием антидепрессантов повышает нейрогенез и выживаемость незрелых нейронов в зубчатой извилине головного мозга грызунов (74, 75). Тогда как антидепрессанты увеличивают активность BDNF в гиппокампе, антипсихотики первого поколения могут снижать экспрессию BDNF (76), а антипсихотики второго поколения либо не оказывают влияния (77), либо могут ее повышать (78). Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на BDNF ослабляется с увеличением возраста человека, и было сниженным при наличии генотипа Val66Met в экспериментах на мышах (79). Лечение хронически больных антидепрессантами сопровождалось редукцией негативной симптоматики (80, 81). В открытом клиническом исследовании *Cornblatt* с соавторами (82) было показано, что лечение антидепрессантами предотвратило переход продромальной стадии в психотическую, тогда как при лечении антипсихотиками второго поколения подобного эффекта не наблюдалось. В настоящее время проводится мультицентровое плацебо-контролируемое исследование (DECIFER) для оценки эффективности применения СИОЗС в течение 12 месяцев у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

Физические упражнения также повышают нейрогенез у грызунов через стимуляцию выработки BDNF (83). В одном из современных контролируемых исследований, в котором пациенты с шизофренией тренировались на велотренажерах, было показано улучшение памяти и увеличение объема гиппокампа (84). Сообщается о росте плазменной концентрации BDNF при когнитивном восстановлении, хотя это увеличение не сопровождается улучшением когнитивных функций (85).

#### **Соли фолиевой кислоты**

Очередной терапевтической стратегией на основе дизонтогенетической модели является применение солей фолиевой кислоты. Недостаток фолиевой кислоты приводит к повышению уровня гомоцистеина, высокие концентрации которого могут быть нейротоксичными за счет усиления действия окислительного стресса и влияния на NMDA рецепторы (86, 87). Недостаток фолиевой кислоты и повышенные концентрации гомоцистеина во время беременности были признаны факторами риска развития шизофрении (88, 89). Повышенный риск развития шизофрении отмечается у лиц с генотипом метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), при котором снижена доступность активных форм фолиевой кислоты (90), и у потомства матерей с таким же генотипом (91). Было показано, что у хронически больных генотип MTHFR, в комбинации с плазменной концентрацией фолиевой кислоты и другими генами, связанными с абсорбцией и активацией фолиевой кислоты, выступал предиктором негативной симптоматики и когнитивного дефицита (92-94). В пилотном плацебо-контролируемом исследовании генотип MTHFR был предиктором редукции негативной симптоматики при добавлении солей фолиевой кислоты (95). В большом мультицентровом исследовании, генотип MTHFR и связанные с ним гены выступали предикторами редукции негативной симптоматики при добавлении к терапии солей фолиевой кислоты и витамина B12 (96). Однако не было отмечено улучшения когнитивных функций. В третьем плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с исходно повышенным уровнем гомоцистеина при добавлении солей фолиевой кислоты и витамина B12 отмечалась редукция позитивной и негативной симптоматики (97).

Механизм действия солей фолиевой кислоты, приводящий к редукции симптоматики и усилению процессов нейропластичности не известен, поскольку фолиевая кислота участвует во множестве процессов развития и функционирования головного мозга, включая синтез нейромедиаторов и ДНК, модуляцию концентрации дофамина в префронтальной коре через метилирование катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и модуляцию экспрессии генов и нейрогенеза (98). Пока не изучено возможное терапевтическое значение добавления солей фолиевой кислоты на ранних стадиях развития шизофрении.

#### **Другие мишени**

Тогда как методы лечения, направленные на борьбу с воспалительной реакцией, окислительным стрессом, повышением концентрации глюкокортикоидов и дефицитом фолиевой кислоты могут быть наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания, или в качестве профилактики, то для лечения когнитивных нарушений и негативной симптоматики у хронически больных может потребоваться воздействие на мишени, которые точно находятся под влиянием этих факторов и близки к симптоматическим проявлениям болезни. Наиболее изучено нарушение регуляции дофаминовых (D1) и глутаматных (NMDA) рецепторов. Эти нейромедиаторные системы влияют на многие важнейшие функции головного мозга, включая нейропластичность, внимание и синхронизацию коры. Как D1-рецепторы, так и NMDA-рецепторы, наряду с BDNF, являются ключевыми элементами нейропластичности, согласно описаниям Kandel (99) в его классических исследованиях молекулярной биологии памяти. Если при шизофрении происходит нарушение межнейрональных связей, то наиболее эффективными для улучшения когнитивных функций окажутся подходы, стимулирующие нейропластичность. Нелекарственные методы лечения, такие как когнитивное восстановление и ТКМП могут также стимулировать нейропластичность.

Поскольку становится все более ясным, что нейробиологические процессы в головном мозге крайне сложны и взаимосвязаны, то можно допустить наличие множества других факторов, влияющих на общее функционирование этой сети процессов. Определение этих влияний является крайне трудным, тем не менее, сетевой анализ может облегчить этот процесс в будущем (100). Читатель может обратить внимание на другие обзоры, содержащие обобщенные и результаты клинических исследований различных дополнительных мишеней, включая ГАМКергические, холинергические и серотонинергические рецепторы (1, 2).

### **Дофаминовые рецепторы (D1)**

Активность дофаминовых D1-рецепторов в префронтальной коре играет важнейшую роль для регуляции внимания и рабочей памяти. Уровень дофамина частично определяется активностью дофаминовых нейронов вентральной области покрышки среднего мозга (регулируемых D2 и NMDA-рецепторами) и уровнем метаболизма дофамина с помощью КОМТ. Для оптимального функционирования префронтальной коры требуется строгий контроль концентрации дофамина, поскольку как его выраженное повышение, так и сильное снижение может ухудшать когнитивное функционирование.

Было предложено несколько подходов для улучшения дофаминергической передачи. В исследовании на обезьянах, Castner и соавторы (19, 101) продемонстрировали, что длительный прием антипсихотиков сопровождается постепенным ухудшением когнитивного функционирования, объясняемого компенсаторной десенсибилизацией D1-рецепторов лобной коры. Периодическое назначение психостимуляторов приводило к «сенсibilизации» дофаминовой передачи и улучшало когнитивное функционирование (19, 101). У лиц с шизофренией добавление психостимуляторов к антипсихотическому лечению может повысить активацию D1-рецепторов в лобной коре, в то время как возможное психотомиметическое действие дофамина ослабляется за счет блокады D2-рецепторов. Однократное назначение амфетамина приводило к улучшению памяти как у больных шизофренией, получавших терапию, так и в здоровой группе контроля (102). Было показано, что ингибитор КОМТ, толкапон, улучшает когнитивные функции у здоровых лиц, в зависимости от генотипа КОМТ (103), и может являться потенциальной терапевтической стратегией для лечения шизофрении. Наконец, в стадии разработки находятся прямые агонисты D1-рецепторов, но клинические исследования затруднены из-за плохой переносимости (104).

### **NMDA-рецепторы**

На протяжении двух десятилетий глутаматная передача была приоритетной при разработке препаратов для лечения шизофрении (105). NMDA-рецепторы особенно представляли большой интерес, поскольку они участвуют во множестве важнейших процессов: NMDA-рецепторы нейронов вентральной покрышки модулируют выработку дофамина, NMDA-рецепторы ингибиторных интернейронов модулируют волновые колебания мозга, а NMDA-рецепторы нейронов гиппокампа и префронтальной коры модулируют процессы нейропластичности и памяти.

Как уже было отмечено, многие гены, связанные с шизофренией, вовлечены в обмен глутамата. Более того, в префронтальной коре больных шизофренией было обнаружено снижение плотности некоторых субъединиц NMDA-рецепторов (44). Интересно, что блокада NMDA-рецепторов вызывает появление симптоматики, напоминающей психотические симптомы, негативные симптомы и нарушения памяти, характерные для шизофрении (106).

В более ранних исследованиях, агонисты глицинового участка NMDA-рецептора (глицин, D-серин и D-аланин) и частичный агонист D-циклосерин (DCS), при добавлении к антипсихотикам первого поколения, приводили к редукции негативной и позитивной симптоматики и улучшению когнитивных функций (107). Однако, в исследовании CONSIST, при добавлении глицина и DCS к антипсихотикам второго поколения подобных эффектов не наблюдалось (108). Хотя не ясно, почему не удалось воспроизвести результат предыдущего исследования, можно предположить, что антипсихотики второго поколения усиливают выработку глутамата через блокирование 5HT<sub>2</sub> рецепторов, и тем самым нивелируют терапевтический эффект агонистов глицинового участка (109). При добавлении DCS к клозапину наблюдалось ухудшение негативной симптоматики, что может говорить об опосредованном влиянии клозапина на NMDA-рецепторы (110, 111).

Другим способом усиления активности глицинового участка NMDA-рецептора является ингибирование обратного захвата глицина. Саркозин, эндогенный предшественник глицина, конкурирующий с ним при обратном захвате глицина, по результатам предварительного исследования способствует редукции негативной симптоматики (112). Селективный ингибитор транспортера I глицина (GlyT1), RG1678 (битопертин), по результатам мультицентрового клинического исследования вызывает умеренную редукцию негативной симптоматики. В настоящее время препарат проходит исследование перед регистрацией в «Управлении по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США» как, возможно, первый препарат для лечения негативных симптомов. Изучается использование высоких дозировок D-серина; в открытом исследовании при применении высоких доз D-серина отмечалось улучшение когнитивных функций (113). Концентрация D-серина также может быть увеличена путем ингибирования оксидазы D-аминокислот (DAO); этот подход также изучается в настоящее время.

D-циклосерин может обладать дополнительными терапевтическими свойствами как высокопотентный агонист NMDA-рецепторов, содержащих субъединицу NR2C (114, 115). NMDA-рецепторы, содержащие эту субъединицу, связаны с процессами памяти и генерацией таламусом низкочастотных колебаний (116, 117), хотя введение D-циклосерина и нарушает консолидацию памяти (прим.ред. – переход памяти из кратковременной в долговременную) (118). В одной из работ показано, что периодическое (раз в неделю) назначение D-циклосерина может вызывать стойкую редукцию негативной симптоматики, а также улучшение памяти (119). По результатам пилотного плацебо-контролируемого перекрестного исследования однократное назначение D-циклосерина к КПТ сопровождалось значительной редукцией бреда у лиц, получивших препарат во время первой сессии (120). D-циклосерин эффективен в качестве дополнения к КПТ при лечении тревожных расстройств (121), а также, усиливая нейропластичность и память, он может играть важную роль в психосоциальных вмешательствах при шизофрении.

### **ВЫВОДЫ**

В заключение хотелось бы отметить, что классические модели разработки лекарственных препаратов пока не принесли заметного успеха в отношении лечения когнитивных нарушений и негативных симптомов шизофрении. Данные эпидемиологических и генетических исследований говорят о том, что шизофрения является сложным расстройством развития нервной системы, полный спектр проявлений которого вряд ли обусловлен нарушением регуляции какого-либо одного нейротрансмиттера. Изучение множества факторов риска (средовых и генетических) может выявить точки

схождения, участвующие в проявлении болезни, такие, как нейровоспаление, стресс и дефицит фолиевой кислоты. Эти факторы внешней среды при наличии генетической предрасположенности могут нарушать нормальное развитие головного мозга, вызывая когнитивный дефицит и негативную симптоматику, через нарушения процессов нейропластичности, апоптоза и нейрогенеза, частично находящихся под влиянием сниженной активности BDNF и АКТ.

Вмешательства, направленные на эти факторы, могут быть эффективными на ранних стадиях заболевания, включая применение противовоспалительных препаратов, антиоксидантов, антидепрессантов и КПТ. Для хронических случаев перспективными направлениями являются усиление нейропластичности с помощью когнитивного восстановления, применение пТМС и ТКМП, возможно, в сочетании с препаратами, действующими на NMDA и D1-рецепторы.

## Библиография

- Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 2011;99:245-53.
- Murphy BP, Chung YC, Park TW et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006;88:5-25.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
- Bertram L. Genetic research in schizophrenia: new tools and future perspectives. *Schizophr Bull* 2008;34:806-12.
- Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry* 2012;72:811-6.
- Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
- Mondelli V, Cattaneo A, Belvederi Murri M et al. Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1677-84.
- Zhang XY, Chen da C, Xiu MH et al. The novel oxidative stress marker thioredoxin is increased in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2009;113:151-7.
- Martinez-Cengotitabengoa M, Mac-Dowell KS, Leza JC et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res* 2012;137:66-72.
- Chan RC, Di X, McAlonan GM et al. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression. *Schizophr Bull* 2011;37:177-88.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Rev Neurosci* 2005;6:312-24.
- Laruelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 1999;13:358-71.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.
- Bartos M, Vida I, Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature Rev Neurosci* 2007;8:45-56.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:975-83.
- Dorph-Petersen KA, Caric D, Saghafi R et al. Volume and neuron number of the lateral geniculate nucleus in schizophrenia and mood disorders. *Acta Neuropathol* 2009;117:369-84.
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1649-61.
- Vernon AC, Natesan S, Modo M et al. Effect of chronic antipsychotic treatment on brain structure: a serial magnetic resonance imaging study with ex vivo and postmortem confirmation. *Biol Psychiatry* 2011;69:936-44.
- Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000;287:2020-2.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:774-80.
- Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51-9.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA et al. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry* 2004;161:889-95.
- Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull* 2009;35:1163-82.
- Bayer TA, Buslei R, Havas L et al. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett* 1999;271:126-8.
- Radevicz K, Garey IJ, Gentleman SM et al. Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics. *J Neuropathol Exper Neurol* 2000;59:137-50.
- van Berckel BN, Bossong MG, Boellaard R et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2008;64:820-2.
- Doorduyn J, de Vries EF, Willemsen AT et al. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. *J Nucl Med* 2009;50:1801-7.
- Banati R, Hickie IB. Therapeutic signposts: using biomarkers to guide better treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *Med J Aust* 2009;190(Suppl. 4):S26-32.
- Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
- Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 2009;204:313-21.
- Makinodan M, Tatsumi K, Manabe T et al. Maternal immune activation in mice delays myelination and axonal development in the hippocampus of the offspring. *J Neurosci Res* 2008;86:2190-200.
- Forrest CM, Khalil OS, Pizar M et al. Prenatal activation of Toll-like receptors-3 by administration of the viral mimetic poly(I:C) changes synaptic proteins, N-methyl-D-aspartate receptors and neurogenesis markers in offspring. *Mol Brain* 2012;5:22.
- Juckel G, Manitz MP, Brune M et al. Microglial activation in a neuroinflammatory animal model of schizophrenia – a pilot study. *Schizophr Res* 2011;131:96-100.
- Piontkewitz Y, Assaf Y, Weiner I. Clozapine administration in adolescence prevents postpubertal emergence of brain structural pathology in an animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;66:1038-46.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:261-5.
- Fan X, Pristach C, Liu EY et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;149:267-71.
- Fawzi MH, Fawzi MM, Fawzi MM et al. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2011;190:91-7.
- Prasad KM, Eack SM, Goradia D et al. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated

- with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2011;168:822-30.
39. Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res* 2011;128:61-5.
  40. Behrens MM, Sejnowski TJ. Does schizophrenia arise from oxidative dysregulation of parvalbumin-interneurons in the developing cortex? *Neuropharmacology* 2009;57:193-200.
  41. Uhlhaas PJ, RouxF, Singer W et al. The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:9866-71.
  42. Sirota P, Gavrieli R, Wolach B. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity. *Psychiatry Res* 2003;121:123-32.
  43. Weiss TW, Samson AL, Niego B et al. Oncostatin M is a neuroprotective cytokine that inhibits excitotoxic injury in vitro and in vivo. *FASEB Journal* 2006;20:2369-71.
  44. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2175-86.
  45. Galic MA, Riazzi K, Henderson AK et al. Viral-like brain inflammation during development causes increased seizure susceptibility in adult rats. *Neurobiol Dis* 2009;36:343-51.
  46. Angelucci F, Brene S, Mathe AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry* 2005;10:345-52.
  47. Ninan I, Bath KG, Dagar K et al. The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J Neurosci* 2010;30:8866-70.
  48. Kanellopoulos D, Gunning FM, Morimoto SS et al. Hippocampal volumes and the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in geriatric major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:13-22.
  49. Couillard-Despres S, Wuertinger C, Kandasamy M et al. Ageing abolishes the effects of fluoxetine on neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2009;14:856-64.
  50. Ho BC, Andreasen NC, Dawson JD et al. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1890-9.
  51. Freyberg Z, Ferrando SJ, Javitch JA. Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *Am J Psychiatry* 2010;167:388-96.
  52. Balu DT, Coyle JT. Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;35:848-70.
  53. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB et al. Dysfunctional neural plasticity in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:378-85.
  54. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R et al. Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain, Behavior and Immunity* 2012;26:988-95.
  55. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:146-54.
  56. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:179-85.
  57. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H et al. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007;90:179-85.
  58. Muller N, Krause D, Dehning S et al. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010;121:118-24.
  59. Laan W, Grobbee DE, Selten JP et al. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:520-7.
  60. Sommer IE, de Witte L, Begemann M et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:414-9.
  61. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1185-93.
  62. Converse AK, Larsen EC, Engle JW et al. 11C-(R)-PK11195 PET imaging of microglial activation and response to minocycline in zymosan-treated rats. *J Nucl Med* 2011;52:257-62.
  63. Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G et al. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 2001;21:2580-8.
  64. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012;26: 1185-93.
  65. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010;71:138-49.
  66. Do KQ, Cabungcal JH, Frank A et al. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* 2009;19: 220-30.
  67. Baker DA, Madayag A, Kristiansen LV et al. Contribution of cystine-glutamate antiporters to the psychotomimetic effects of phencyclidine. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1760-72.
  68. Berk M, Copolov D, Dean O et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008;64:361-8.
  69. Lavoie S, Murray MM, Deppen P et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2187-99.
  70. Carmeli C, Knyazeva MG, Cuenod M et al. Glutathione precursor N-acetyl-cysteine modulates EEG synchronization in schizophrenia patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2012;7:e29341.
  71. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104-10.
  72. Santarelli L, Saxe M, Gross C et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805-9.
  73. Groves JO. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Mol Psychiatry* 2007;12:1079-88.
  74. Boldrini M, Underwood MD, Hen R et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2376-89.
  75. David DJ, Samuels BA, Rainer Q et al. Neurogenesis-dependent and independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 2009;62:479-93.
  76. Lipska BK, Khaing ZZ, Weickert CS et al. BDNF mRNA expression in rat hippocampus and prefrontal cortex: effects of neonatal ventral hippocampal damage and antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2001;14:135-44.
  77. Pillai A, Terry A, Mahadik S. Differential effects of long-term treatment with typical and atypical antipsychotics on NGF and BDNF levels in rat striatum and hippocampus. *Schizophr Res* 2006;82:95-106.

78. Chlan-Fourney J, Ashe P, Nysten K et al. Differential regulation of hippocampal BDNF mRNA by typical and atypical antipsychotic administration. *Brain Res* 2002;954:11-20.
79. Bath KG, Jing DQ, Dincheva I et al. BDNF Val66Met impairs fluoxetine-induced enhancement of adult hippocampus plasticity. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1297-304.
80. Singh SP, Singh V, Kar N et al. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:174-9.
81. Goff D, Midha K, Sarid-Segal O et al. A placebo-controlled trial of fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995;117:417-23.
82. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007;68:546-57.
83. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J et al. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995;373:109.
84. Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:133-43.
85. Vinogradov S, Fisher M, Holland C et al. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2009;66:549-53.
86. Lipton SA, Kim W-K, Choi Y-B et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Neurobiology* 1997;94:5923-8.
87. Kruman II, Culmsee C, Chan SL et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2000;20:6920-6.
88. Brown AS, Susser ES. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1175-80.
89. Susser E, Brown A, Klonowski E et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biol Psychiatry* 1998;44:141-3.
90. Lewis SJ, Zammit S, Gunnell D et al. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;135:2-4.
91. Zhang C, Xie B, Fang Y et al. Influence of maternal MTHFR A1298C polymorphism on the risk in offspring of schizophrenia. *Brain Res* 2010;1320:130-4.
92. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1705-8.
93. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ et al. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:330-8.
94. Roffman JL, Gollub RL, Calhoun VD et al. MTHFR 677C -> T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158Val -> Met. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17573-8.
95. Hill M, Shannahan K, Jasinski S et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophr Res* 2011;127:41-5.
96. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E et al. A multicenter investigation of folate plus B12 supplementation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (in press).
97. Levine J, Stahl Z, Sela BA et al. Elevated homocysteine levels in young male patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1790-2.
98. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2003;26:137-46.
99. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001;294:1030-8.
100. Roussos P, Katsel P, Davis KL et al. A system-level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1205-13.
101. Castner SA, Goldman-Rakic PS, Williams GV. Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2004;174:111-25.
102. Barch DM, Carter CS. Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophr Res* 2005;77:43-58.
103. Apud JA, Mattay V, Chen J et al. Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1011-20.
104. George MS, Molnar CE, Grenesko EL et al. A single 20 mg dose of dihydroxidine (DAR-0100), a full dopamine D1 agonist, is safe and tolerated in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:42-50.
105. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991;148:1301-8.
106. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199-214.
107. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;72:225-34.
108. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007;164:1593-602.
109. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y et al. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1159-72.
110. Goff D, Henderson D, Evins A et al. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:512-4.
111. Goff DC, Tsai G, Manoach DS et al. D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:1628-30.
112. Tsai G, Lane HY, Yang P et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:452-6.
113. Kantrowitz JT, Malhotra D, Cornblatt B et al. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:125-30.
114. Sheinin A, Shavit S, Benveniste M. Subunit specificity and mechanism of action of NMDA partial agonist D-cycloserine. *Neuropharmacology* 2001;41:151-8.
115. Goff DC. D-cycloserine: an evolving role in learning and neuroplasticity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:936-41.
116. Hillman BG, Gupta SC, Stairs DJ et al. Behavioral analysis of NR2C knockout mouse reveals deficit in acquisition of conditioned fear and working memory. *Neurobiol Learn Mem* 2011;95:404-14.
117. Zhang Y, Llinas RR, Lisman JE. Inhibition of NMDARs in the nucleus reticularis of the thalamus produces delta frequency bursting. *Front Neural Circuits* 2009;3:20.
118. Parnas AS, Weber M, Richardson R. Effects of multiple exposures to D-cycloserine on extinction of conditioned fear in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2005;83:224-31.
119. Goff DC, Cather C, Gottlieb JD et al. Once-weekly d-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr Res* 2008;106:320-7.
120. Gottlieb JD, Cather C, Shanahan M et al. D-cycloserine facilitation of cognitive behavioral therapy for delusions in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;131:69-74.
121. Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2008;63:1118-26.

DOI 10.1002/wps.20026