

Нарушения когнитивных функций при шизофрении, их ассоциация с оксидативным стрессом

Оригинальная статья

Пятойкина А.С.¹, Жилиева Т.В.^{2,3}, Мазо Г.Э.³

¹Клиническая психиатрическая больница № 1, Нижний Новгород, Россия

²Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия

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

Резюме. Статья посвящена современным представлениям о когнитивных расстройствах при шизофрении. Нейрокогнитивный дефицит может выражаться в гетерогенных паттернах нарушений, включая внимание, слухоречевую память, моторные навыки, рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции. Особое внимание в настоящее время обращается на нарушение скорости обработки информации и кодирования символов как на ключевые когнитивные нарушения при шизофрении, способные привести к ухудшению социального функционирования. Также рассмотрены две гипотезы о динамике нейрокогнитивных нарушений при шизофрении: теория «статической энцефалопатии» и прогрессивного нарушения когнитивных функций.

В данном обзоре выполнена оценка результатов сравнительного анализа эффективности антипсихотиков первой и второй генерации в терапии когнитивной дисфункции. В результате анализа имеющихся данных сделан вывод о том, что антипсихотики первого поколения, вероятнее всего, непосредственно не нарушают когнитивных способностей, но они могут делать это косвенно, за счет одновременного применения антихолинергических препаратов, компрометирующих некоторые нейрокогнитивные способности. Антипсихотики второго поколения имеют преимущество по сравнению с препаратами первого поколения, однако высказано мнение, что большинство антипсихотиков приводят к легкому улучшению когнитивного функционирования, а специфическое воздействие на его отдельные домены отсутствует.

Проведен анализ данных о взаимосвязи маркеров окислительного стресса с психопатологическими особенностями и когнитивным профилем пациентов с шизофренией. В частности, рассмотрен механизм стресс-индуцированной гибели клеток в префронтальной и передней лобной области и уменьшение объема мозга в этих регионах, приводящий к снижению когнитивных и исполнительных функций. Кроме этого, рассмотрены механизмы ассоциации редокс-дисбаланса с истощением мозгового нейротрофического фактора (BDNF), гипофункцией NMDA-рецептора, изменением уровня провоспалительных цитокинов, нейрогенезом и клеточным апоптозом.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивные расстройства, коррекция, оксидативный стресс.

Информация об авторах:

Пятойкина Анна Сергеевна — e-mail: annapiatoikina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Жилиева Татьяна Владимировна — e-mail: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Мазо Галина Элевна — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Пятойкина А.С., Жилиева Т.В., Мазо Г.Э. Нарушения когнитивных функций при шизофрении, их ассоциация с оксидативным стрессом. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:3:66-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-66-79>

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо является членом редакционной коллегии

Cognitive impairments in schizophrenia and their impact on oxidative stress

Research article

Piatoikina A.S.¹, Zhilyaeva T.V.^{2,3}, Mazo G.E.³

¹Nizhny Novgorod Clinical Psychiatric Hospital No. 1, Nizhny Novgorod, Russia,

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

³V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

Автор, ответственный за переписку: Пятойкина Анна Сергеевна — e-mail: annapiatoikina@ya.ru;

Corresponding author: Anna S. Piatoikina — e-mail: annapiatoikina@ya.ru

Summary. The article is devoted to modern concepts of cognitive disorders in schizophrenia. Neurocognitive deficits can be expressed in impaired attention, auditory memory, motor skills, working memory, processing speed and executive function. The attention of researchers is currently being paid to the violation of the speed of information processing and character encoding that can lead to impaired social functioning in patients with schizophrenia. Two hypotheses about the dynamics of neurocognitive impairments in schizophrenia are also considered: the theory of “static encephalopathy” and progressive impairment of cognitive functions.

This review evaluates the results of a comparative analysis of the effectiveness of first and second generation antipsychotics in the treatment of cognitive dysfunction. As a result of the analysis of the available data, it was concluded that first-generation antipsychotics most likely do not directly impair cognitive abilities, but they can do so indirectly, due to the simultaneous use of anticholinergic drugs that compromise some neurocognitive abilities. Second-generation antipsychotics have an advantage over first-generation drugs, however, it has been argued that most antipsychotics lead to a slight improvement in cognitive functioning, and there is no specific effect on its specific domains.

An analysis of data on the relationship between oxidative stress markers and psychopathological characteristics and cognitive profile of patients with schizophrenia was carried out. In particular, the mechanism of stress-induced cell death in the prefrontal and anterior frontal regions and a decrease in brain volume in these regions, leading to a decrease in cognitive and executive functions, are considered. In addition, the mechanisms of association of redox imbalance with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) depletion, hypofunction of the NMDA receptor, changes in the level of pro-inflammatory cytokines, neurogenesis, and cell apoptosis were considered.

Keywords: schizophrenia, cognitive impairment, correction, oxidative stress.

Information about the authors:

Anna S. Piatoikina — e-mail: annapiatoikina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Tatiana V. Zhilyaeva — e-mail: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Galina E. Mazo — e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Piatoikina AS, Zhilyaeva TV, Mazo GE. Cognitive impairments in schizophrenia and their impact on oxidative stress. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022;56:3:66-79. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-3-66-79>. (In Russ.)

Conflict of interest: Galina E. Mazo is a member of the editorial board.

От шизофрении в настоящее время страдает около 20 миллионов человек по всему миру [43]. В России распространенность расстройств шизофренического спектра составляет 384,5 на 100 000 населения [13]. Исходя из имеющихся данных, на сегодняшний день шизофрения является нозологической формой, в значительной мере определяющей инвалидность при психических заболеваниях расстройствах [5,25]. Известно, что ключевые аспекты стойкой утраты трудоспособности, такие как сокращение социальной активности, способности к самостоятельному проживанию и профессиональной деятельности, являются результатом нарастающих дефицитарных расстройств и когнитивных нарушений [27,59].

В настоящее время нейрокогнитивный дефицит расценивается как одно из базовых проявлений шизофрении. Это находит свое отражение как в DSM-V (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition), так и в разрабатываемой МКБ-11 [41,94].

При применении традиционной терапии антипсихотиками, несмотря на относительно высокую их эффективность в отношении продуктивной симптоматики, нет достаточных достоверных данных о влиянии их на негативные и когнитивные симптомы заболевания, функциональный статус и качество жизни пациентов с шизофренией [20,62,95].

Проблемы терапии шизофрении связаны прежде всего с недостаточными данными о молеку-

лярных механизмах патогенеза данного заболевания. В настоящее время рассматривается теория о том, что потенциальным нейробиологическим фактором развития шизофренического процесса является оксидативный стресс (ОС) [22,30,81]. Воздействие на нейроны головного мозга и глияльные клетки свободных радикалов (СР) и активных форм кислорода (АФК) может привести к фрагментации ДНК, перекисному окислению липидов (ПОЛ), повреждению клеточных белков, митохондрией, что, в свою очередь, обуславливает дисфункцию клеток и их последующий некроз. Наблюдаемая преимущественно на ранних стадиях заболевания индуцированная избытком АФК гибель клеток в префронтальной коре головного мозга приводит к нарушению когнитивных и исполнительных функций [45].

Общее представление о когнитивном функционировании при шизофрении

На когнитивные нарушения обращали внимание уже на ранних этапах исследования шизофрении. В оригинальных клинических описаниях этого заболевания, сделанных Эмилем Крепелиным [61], даны первые описания данного феномена: «Умственная эффективность всегда значительно уменьшается. Пациенты отвлекаются, невнимательны ... они не могут удерживать мысли в голове». Затем интерес клиницистов обратился в сторону продуктивной симптоматики и «сим-

птомов первого ранга» К. Шнайдера, что сводило к минимуму значение когнитивных нарушений при шизофрении. Отображаемый при формальном психологическом тестировании когнитивный дефицит расценивался как вторичный по отношению к нарушению мотивации или к расстройствам мышления.

Это мнение изменилось с появлением методов нейровизуализации. Впервые по данным компьютерной томографии было выявлено, что боковые мозговые желудочки пациентов с шизофренией больше, чем в группе контроля [24]. Кроме того, при проведении функциональной визуализации мозга Weinberger D.R. и соавт. [94] было продемонстрировано, что кровоток и метаболизм в лобной доле у пациентов с шизофренией снижен по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме того, были получены данные свидетельствующие, что низкие результаты Висконсинского теста сортировки карточек (WCST), оценивающего способность переключения между задачами, напрямую связаны с нарушенной активацией регионального церебрального кровотока в области префронтальной коры [94]. Эти результаты дали возможность утверждать, что при шизофрении формируются структурные и функциональные аномалии головного мозга, которые, вероятнее всего, являются первичными.

На сегодняшний день когнитивные расстройства выделяются в отдельный кластер патологических нарушений (наряду с позитивной и негативной симптоматикой) и являются факторами, ограничивающими успешность психосоциальной реабилитации и обуславливающими снижение социальной компетентности и реинтеграции в социум [23]. В последнем варианте систематизации психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (American Psychiatric Association — APA) DSM-V отмечено клиническое значение когнитивных расстройств для верификации диагноза.

Структура нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией

В настоящее время известно, что нейрокогнитивный дефицит может выражаться в гетерогенных паттернах нарушений, включая внимание, слухоречевую память, моторные навыки, рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции, развивающихся вследствие структурно-функциональных нарушений головного мозга [53]. Он представляет собой ключевую особенность шизофрении, встречающуюся примерно у 75% пациентов [49]. Рядом исследователей были выявлены нейропсихологические нарушения даже у пациентов с нормальным интеллектуальным уровнем [85, 93].

Ранние исследования когнитивных нарушений при шизофрении подчеркивали их генерализованный характер. Шизофрения рассматривалась как болезнь, характеризующаяся снижением во всех доменах функционирования [18]. Было продемон-

стрировано ухудшение в показателях моторного, сенсорного и перцептивного функционирования, вербальной и невербальной памяти и показателей функционирования лобной доли [26].

В противовес этим данным, в более поздних работах демонстрировалась селективность когнитивного дефицита, в частности памяти [77] и исполнительных функций [28]. По данным М.В.Магомедовой, у пациентов с первым эпизодом шизофрении и шизоаффективного расстройства при сравнении со здоровыми участниками, ряд когнитивных функций был нарушен, однако отдельные показатели (отсроченное воспроизведение задания на зрительную память, акустический невербальный гнозис) не имели статистических различий [6].

На сегодняшний день большинство исследователей придерживается классификации Проекта Национального института психического здоровья США MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), выделившего семь когнитивных доменов, включая рабочую память и внимание, в качестве наиболее фундаментально нарушенных при шизофрении [76].

В последнее время особое внимание уделяют нарушениям скорости обработки информации [36], поскольку дефицит в этой области может иметь решающее значение для сопряженных когнитивных процессов, например, операции кодирования и поиска информации, ее преобразования и последующего принятия решения [17]. Кроме того, ряд исследований указывает на то, что пациенты с шизофренией демонстрируют снижение скорости обработки информации независимо от уровня IQ [21]. Полученные данные подтверждают, что дефицит зависимых от скорости обработки информации функций может быть стойким и постоянным признаком шизофрении, отражающим аномалии когнитивных процессов [66].

Действительно, скорость обработки у пациентов с шизофренией нарушена в большей степени, чем других нейрокогнитивных доменов [36], в том числе у людей с высоким риском развития шизофрении [55] и среди здоровых родственников [19]. Многочисленные исследования также описывают связь между дефицитом скорости обработки информации и функциональными результатами пациентов в целом [80, 87]. Leeson et al. в своей работе отметили, что скорость обработки была снижена при недавно дебютировавшей шизофрении, и в дальнейшем вносила значительный вклад в нарастание нарушений памяти в течение первого года после дебюта заболевания [66]. Впоследствии Ojeda et al. [79] предложили иерархическую структуру когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией, также приписав центральную роль скорости обработки информации. Скорость обработки данных, вероятно, является основной характеристикой шизофрении, которая лежит в основе нарушений рабочей памяти, исполнительной функции и других когнитивных функций [36]. Таким образом, нарушение скоро-

сти обработки было предложено как возможный эндофенотип шизофрении, поскольку оно выявлялось раньше и было более выражено, чем в других нейрокогнитивных доменах.

По другой гипотезе, центральную особенность нейрокогнитивного профиля шизофрении может представлять собой нарушение кодирования символов [84]. У пациентов с шизофренией было продемонстрировано значительное нарушение способности кодировать информацию в рабочей памяти, в частности, была продемонстрирована задержка более 6 секунд по сравнению с группой контроля [48].

Взяты вместе, эти данные позволяют предположить, что когнитивный профиль пациентов с шизофренией характеризуется высокой вариабельностью из-за взаимодействия многочисленных факторов. Несмотря на разнородность когнитивных нарушений в разных группах, было продемонстрировано, что в 83,75% в их структуру вовлечена лобная доля. При этом степень ее вовлеченности коррелирует со степенью тяжести психопатологической симптоматики [33].

Динамика когнитивных расстройств при шизофрении

В настоящее время остается дискуссионным вопрос о динамике когнитивных нарушений на разных этапах шизофрении. Существует два противоположных взгляда на этот вопрос.

Один из них состоит в том, что когнитивный дефицит остается относительно стабильным на протяжении жизни. Этот взгляд согласуется с понятием статической энцефалопатии. В нескольких исследованиях [31, 44] при сравнении нейропсихологического профиля пациентов с первым психотическим эпизодом и пациентов с хронической шизофренией не было выявлено статистически значимых различий и при последующем наблюдении в течение нескольких лет не наблюдался спад когнитивных функций. Harvey et al. обнаружили, что у пожилых пациентов с шизофренией наблюдается заметное снижение клинического глобального рейтинга функционирования [52]. Однако, при повторном обследовании в течение 1-2-летних периодов, не было выявлено существенных изменений когнитивных функций. Ими было выдвинуто предположение, что высокие дозы нейрореплетиков и долгосрочная формализация социальных отношений оказали значительное влияние на повседневные жизненные навыки и некоторые когнитивные функции.

С другой стороны, по свидетельству многих исследователей, нейрокогнитивный дефицит усугубляется на протяжении заболевания. При этом считается, что когнитивные нарушения максимально нарастают в продромальном периоде и в течение нескольких первых лет после дебюта заболевания, в то время как у хронических пациентов они достаточно стабильны [54].

Дефицит внимания, скорости обработки информации, рабочей памяти, вербальной памяти и

исполнительного функционирования зарегистрированы не только после дебюта заболевания [54], но и в преморбидном периоде [29,32]. На сегодняшний день в многочисленных исследованиях сообщалось о нарушениях в различных когнитивных областях до начала заболевания у лиц ультравысокого риска [40]. Однако, эти нарушения не достигают степени, характерной для людей с первым психотическим эпизодом [102]. М.Г.Янушко с соавт. было выдвинуто предположение, что когнитивный дефицит нарастает в течение продромального периода заболевания вместе с морфофункциональными изменениями головного мозга, что в конечном итоге приводит к развитию манифестной формы заболевания [15]. Вышеупомянутые данные демонстрируют, что период до начала психоза может включать постепенное когнитивное снижение, которое может служить индикатором ухудшающегося клинического состояния в контексте нейродегенеративного процесса [29].

Существует альтернативное мнение, что нейрокогнитивные нарушения являются факторами риска развития психозов и не снижаются после начала заболевания [32]. В частности, обнаружено, что люди из группы ультравысокого риска, впоследствии переживающие психоз, обнаруживают более выраженный дефицит внимания, рабочей и декларативной памяти, чем те, кто в последующем не имеет психотических переживаний [88].

Высказано предположение, что риск перехода к психозу можно наиболее точно прогнозировать с помощью показателей вербальной и декларативной памяти [88]. Лица из группы высокого риска, перенесшие впоследствии психоз, продемонстрировали значительные специфические изменения скорости обработки информации, вербальной памяти, внимания и исполнительных функций. Эти нарушения были стабильными и стойкими, но сразу после начала психоза начало происходить их прогрессирующее ухудшение [29].

Некоторые исследователи поддерживают точку зрения о «биологической «токсичности» первых лет заболевания [3]. В частности, Ю.С. Зайцева и Н.К. Корсакова пришли к выводу, что когнитивные нарушения во всех группах на начальном этапе образовывали систему, основой которой являлось снижение произвольной регуляции в сочетании с ослаблением нейродинамических параметров психической активности, что привело их к мысли о наличии так называемого «ядра» дефицита у пациентов с шизофренией. Ими также было продемонстрировано, что максимальное ухудшение когнитивных функций приходится на первые два года после дебюта заболевания. Затем, начиная с третьего года, формируется так называемое «плато» дефицита, хотя отдельные когнитивные функции (зрительная память, зрительный гнозис) продолжают снижаться на протяжении последующих лет [3].

Показано, что неадекватное лечение в течение более одного года после дебюта шизофрении обуславливает снижение социально-трудового функционирования и качество жизни больных [7], бо-

лее частые госпитализации [1] и, как следствие, увеличение затрат на оказание психиатрической помощи. При этом комплексное лечение шизофрении в течение 5 лет от начала заболевания оказывает нейропротекторное действие, о чем свидетельствует не только улучшение когнитивного функционирования больных, но и положительные изменения в головном мозге на структурном уровне [14]. Таким образом, исходя из имеющихся данных, наиболее оптимальным может быть раннее вмешательство, направленное на коррекцию имеющихся когнитивных нарушений и предотвращающее их дальнейшее нарастание, сопряженное со снижением социального функционирования, способности к трудовой деятельности и самообслуживанию [83], и, возможно, снижающее посредством этого долю глубокой инвалидности среди этой группы пациентов [46].

Влияние психофармакотерапии на когнитивные функции у пациентов с шизофренией

В настоящее время фактором, важным для оценки нейрокогнитивного функционирования, является влияние на него проводимой психофармакотерапии. В данном аспекте необходимо оценивать как традиционные антипсихотики, так и препараты нового поколения.

Одной из основных особенностей действия антипсихотиков первого поколения является то, что, хотя они, как правило, оказывают глубокое влияние на психотические симптомы, их влияние на негативную симптоматику и нейрокогнитивный дефицит незначительно [32]. Кроме того, за счет таких факторов, как высокая антидофаминергическая активность, высокий риск нейролептических экстрапирамидных расстройств, требующих назначения препаратов-корректоров с антихолинергическими свойствами, терапия этой группой препаратов может привести к усугублению имеющихся когнитивных расстройств [8,46]. Суммируя имеющиеся данные, можно говорить о том, что антипсихотики первого поколения, вероятно всего, непосредственно не нарушают когнитивных способностей, но они могут делать это косвенно, за счет одновременного применения антихолинергических препаратов, компрометирующих некоторые нейрокогнитивные способности.

Исследования влияния атипичных антипсихотических препаратов на когнитивное функционирование больных, в основном, демонстрируют их преимущества по сравнению с типичными нейролептиками [96].

Первоначальный интерес к нейрокогнитивным эффектам новых антипсихотических препаратов стимулировался серией исследований клозапина. Результаты проведенных исследований приводят к двум выводам: во-первых, в большинстве исследований терапия клозапином приводила к улучшению словесной беглости и, в некоторых случаях, психомоторной скорости. Во-вторых, начало лечения клозапином в некоторых исследова-

ниях имело кратковременные негативные последствия для зрительной памяти и, возможно, словесной рабочей памяти [65].

В экспериментах на животных было показано, что антипсихотики второй генерации способны редуцировать когнитивный дефицит в большей степени, чем препараты первого поколения [97].

В дальнейшем при проведении сравнительной оценки динамики когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков первого и второго поколения было выявлено преимущество последних [70,95]. В частности, в группе пациентов с шизофренией, принимающих рисперидон, кветиапин или оланзапин, было продемонстрировано статистически значимо более выраженное улучшение показателей внимания, беглости речи, исполнительной функции, слухоречевой памяти по сравнению с пациентами, принимающими галоперидол [15].

В дальнейшем появились работы, демонстрирующие положительный эффект рисперидона и оланзапина [12], кветиапина [9], сертиндола [42], арипипразола [82] на различные домены когнитивного функционирования. Предполагается, что в основе данного феномена лежит большее сродство антипсихотиков второго поколения к серотонинергическим рецепторам, особенно типа 5-HT_{2A}, что обеспечивает снижение явлений гиподиплофронтальности и, соответственно, когнитотропный эффект препаратов [11].

В двух масштабных исследованиях эффективности клинической антипсихотической интервенции the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) [57] и Европейском исследовании первого эпизода шизофрении (EUFEST) [34] было продемонстрировано улучшение когнитивных функций от слабой до умеренной степени у пациентов с шизофренией и шизофреноподобном расстройством, принимавших рисперидон, оланзапин, кветиапин, zipразидон и типичный антипсихотик перфеназин в течение 6 мес при отсутствии значительных различий между препаратами. В другом метаанализе результатов 12 исследований сходные когнитотропные эффекты были обнаружены при применении рисперидона, оланзапина и кветиапина в показателях вербальной рабочей памяти и исполнительных функций [96]. В еще одном крупном метаанализе было выявлено преимущество рисперидона, кветиапина и оланзапина над амисульпридом в суммарном коэффициенте когнитивных функций и показателей исполнительных функций, в то время как в отношении показателей скорости обработки информации и внимания наилучшие результаты наблюдались у кветиапина [35].

М.В. Ивановым, М.Г. Янушко было продемонстрировано, что на фоне приема атипичных нейролептиков функция внимания, беглость речи улучшались уже через 3 месяца от начала терапии атипичными нейролептиками, другие же показатели улучшались только через 9 месяцев. Отдельные показатели (нарушения зрительной и слухоречевой памяти) значительно не менялись в ходе

наблюдения в течение года. Прием галоперидола привел к некоторому улучшению показателей спустя 9 месяцев терапии, однако впоследствии на тех же дозировках препарата они вернулись на исходный уровень [4].

Отечественными авторами И.Я. Гуровичем, А.Б. Шмуклером предложен алгоритм дифференцированной антипсихотической терапии с учетом когнитивного дефицита [2]. По их данным препараты могут различаться по преимущественной направленности влияния на различные компоненты нейрокогнитивного дефицита: амисульприд способствует улучшению праксиса, особенно за счет кинестетического, кинетического и целевого компонентов; кветиапин — вербального и вербально-логического мышления, праксиса, нейродинамики, произвольной регуляции деятельности; оланзапин — слухоречевой и зрительной памяти, позже — праксиса; рисперидон — зрительной памяти, праксиса, гнозиса, вербального, невербального и вербально-логического мышления; сертиндол — времени реакции, рабочей памяти и исполнительской функции (проблемно-решающего поведения).

Однако есть мнение, что в проведенных исследованиях, оценивающих сравнительное влияние различных препаратов на когнитивные нарушения, имело место несоответствие доз, которые были относительно более высокими у традиционных нейролептиков, а полученные результаты были неоднородны [46]. При этом подчеркивается, что в настоящее время нет убедительных свидетельств о большей эффективности антипсихотиков второго поколения в отношении нейрокогнитивного дефицита по сравнению с препаратами первой генерации [56]. Результаты отдельных клинических исследований, непосредственно сравнивающих эффекты двух или более атипичных антипсихотиков, имеют противоречивый характер, причем в некоторых из этих работ сообщалось об отсутствии каких-либо когнитотропных эффектов у всех препаратов [62]. Есть данные, что непрерывная терапия нейролептиками вне зависимости от класса приводит к улучшению вербальных, исполнительных функций, зрительной и вербальной памяти, а принимавшие антипсихотики второй генерации пациенты не обнаруживают более существенного улучшения когнитивных функций по сравнению с теми, кто получал терапию традиционными нейролептиками [10].

Высказано мнение, что большинство антипсихотиков, преимущественно второй генерации, в лучшем случае приводят к легкому улучшению когнитивного функционирования, а специфическое воздействие на его отдельные домены отсутствует [95]. В исследовании R.S. Keefe с соавт., проведенном на 817 пациентах, показано, что антипсихотики второго поколения (оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipразидон) не имеют преимуществ в отношении когнитивного функционирования по сравнению с типичным антипсихотиком перфеназином. Через два месяца и через полгода после окончания курса лечения отмечалось

несущественное улучшение когнитивных функций вне зависимости от препарата [57].

При оценке влияния карипразина на когнитивное и социальное функционирование был выявлен положительный когнитотропный эффект на животных моделях [74]. В дальнейшем Fleischhacker W. и соавт. были продемонстрированы статистически значимые различия в динамике показателей дезорганизованного мышления PANSS и когнитивной подшкалы PANSS у пациентов с шизофренией, принимавших карипразин 4,5 мг/сут по сравнению с рисперидоном 4,0 мг/сут в течение 26 недель [38]. Кроме этого, в плацебо-контролируемом исследовании было обнаружено положительное влияние на функцию внимания у пациентов, принимавших карипразин в дозе 3 мг/сут [37]. Однако, данные результаты наблюдались только в подгруппе участников с изначально сниженными функциями внимания. В целом, на сегодняшний день масштабных исследований по оценке влияния карипразина на когнитивные функции у пациентов с шизофренией с использованием специфических батарей тестов не проводилось [63].

Луразидон также рассматривался в качестве потенциального препарата для терапии когнитивных нарушений при шизофрении [98]. Данный антипсихотик продемонстрировал более выраженный когнитотропный эффект по сравнению с плацебо и кветиапином как в краткосрочных 6-недельных [51,73], так и в пролонгированных 6-месячных исследованиях [50]. Проводились также исследования, призванные выявить ассоциацию динамики когнитивных функций на фоне приема луразидона с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), рассматриваемых в качестве патогенетического звена данного кластера симптомов. В результате больший размер когнитотропного эффекта, оцениваемого по сводной шкале CogState, наблюдался у пациентов в группе лечения луразидоном в дозе 160 мг/сут, у которых был низкий уровень СРБ и высокий уровень ЛПВП. Однако не было выявлено никаких ассоциаций между антипсихотическим лечением и изменениями уровня СРБ в конечной точке исследования [73]. Однако, при оценке эффективности луразидона по сравнению с клозапином, мелпероном, оланзапином и рисперидоном у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией не было выявлено никаких статистически значимых различий [72].

Несмотря на то, что на дозозависимость когнитотропных эффектов как типичных, так и атипичных антипсихотиков, в том числе и рисперидона, указывают многие авторы, лишь в единичных клинических исследованиях данный вопрос был изучен. В частности, H. Takeuchi и соавт. провели пилотное РКИ влияния снижения дозы рисперидона и оланзапина на когнитивные функции пациентов с шизофренией в состоянии ремиссии. Дозы антипсихотиков были снижены на 25% в течение 4 нед и на 50% в течение последующих 24

нед, но не ниже, чем до 2 и 5 мг/сут рисперидона и оланзапина соответственно.

К концу исследования вне зависимости от используемого антипсихотика пациенты со снижением доз по сравнению с пациентами с сохраненными на исходном уровне дозами демонстрировали улучшение как общего когнитивного функционирования, так и показателей вербальной памяти и скорости обработки информации при отсутствии признаков ухудшения психопатологического статуса [91]. Полученные результаты согласуются с мнением, что нейролептический экстрапирамидный синдром значительно нарушает когнитивные функции [58]. Кроме того, прием антихолинергических средств в качестве корректоров, также ухудшает когнитивное функционирование, в том числе кратковременную память и обучаемость [60]. Это связывают с тем, что холинергические интернейроны полосатого тела, активность которых снижают корректоры, участвуют в обеспечении долговременной потенциации и, тем самым, процессов синаптической пластичности, приспособления и обучения, и играют важную роль в формировании долговременной памяти и других когнитивных функций [78].

Таким образом, единого мнения по вопросу влияния традиционной терапии на когнитивные функции по настоящее время нет. Отсутствие согласованности в данном вопросе может быть связано с методологической разнородностью исследований с большой вариабельностью доз антипсихотиков, размеров выборок и их клинических характеристик, длительности терапии, методов оценки нейрокогнитивных функций [96]. В связи с этим одной из важнейших задач современных исследований является поиск надежных биомаркеров, служащих показателем патофизиологических процессов и фармакологического ответа.

Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с когнитивным профилем пациентов с шизофренией

Во многих исследованиях была обнаружена значимая связь между базовыми уровнями биомаркеров ОС и когнитивными параметрами у пациентов с шизофренией [89].

При оценке уровня восстановленного глутатиона (GSH), основного неферментативного антиоксиданта в головном мозге, была продемонстрирована значительная отрицательная корреляция между повышением концентрации GSH в медиальной височной доле и выраженностью негативной симптоматики у пациентов с первым психотическим эпизодом, что может быть связано с компенсаторным ответом на кортикальный окислительный стресс на ранней стадии болезни [71]. Известно, что при хронической шизофрении более высокий уровень GSH достоверно значимо прямо коррелирует с улучшением исполнительных функций [47].

Данные результаты вызвали интерес исследователей и легли в основу последующих наблюдений

за корреляцией параметров окислительного стресса и когнитивного функционирования [101]. Отмечено, что у пациентов с шизофренией степень нарушения исполнительных функции коррелирует с более высокими уровнями АФК и меньшими уровнями антиоксидантов [75], что позволяет непосредственно связывать редокс-дисбаланс с когнитивной дисфункцией [100]. Кроме того, были обнаружены существенные связи между базовыми уровнями антиоксидантов, потерей серого вещества и когнитивными характеристиками пациентов с шизофренией [39].

Полученные результаты говорят о том, что усиление редокс-дисбаланса может привести к нарушению нервной пластичности и усилению нейродегенерации [68], что, в свою очередь, может быть связано с более неблагоприятными исходами у пациентов с шизофренией. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований по этой проблеме, особенно о потенциальном влиянии изменений этих биологических параметров на отдаленные результаты.

Механизмы влияния окислительного стресса на развитие шизофрении и отдельных кластеров ее симптомов

Существует четыре основные теории относительно предполагаемого механизма, с помощью которого окислительный стресс может способствовать нейрональной дисфункции и, следовательно, когнитивным нарушениям [75].

Первая теория гласит, что стрессиндуцированная гибель клеток в префронтальной и передней лобной области и уменьшение объема мозга в этих регионах приводят к снижению когнитивных и исполнительных функций [92]. Эту гипотезу развивают в своей работе Maas D.A. и соавт., указывая на ключевую роль дисфункции клеток-предшественников олигодендроцитов в префронтальной области, вызванную окислительно-восстановительными нарушениями, в этиологии когнитивных симптомов при шизофрении. Ими выявлено, что нарушение окислительно-восстановительного метаболизма приводит к накоплению прооксидантов в клетках-предшественниках олигодендроцитов, вследствие чего нарушается пролиферация и дифференциация этого типа клеток. Основную патогенетическую роль этот процесс играет в позднем подростковом возрасте, в критический период миелинизации префронтальной коры, следствием чего становится гипомиелинизация этой области мозга. Повреждение белого вещества приводит к нарушению работы нейронных сетей и, в свою очередь, когнитивной дисфункции [67].

Другие данные демонстрируют, что редокс-дисбаланс, в частности снижение GSH, приводит к истощению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [69]. Zhang X.Y. et al. [100] обнаружили, что снижение содержания в плазме пациентов с шизофренией BDNF и антиоксидантного фермента каталазы было в значительной степени ас-

социровано с когнитивными нарушениями у людей с хронической шизофренией. Эти данные поддерживают представление о том, что взаимодействиями окислительного стресса может способствовать когнитивному дефициту при шизофрении.

Кроме того, окислительный стресс был связан с гипофункцией NMDA-рецептора из-за чувствительности его субъединиц к окислительно-восстановительному дисбалансу [64]. Уменьшение активности NMDA-рецепторов было предложено в качестве основы когнитивных нарушений при шизофрении [99]. Таким образом, недостаточные уровни GSH могут приводить к гипофункции NMDA-рецепторов и, в последующем, к снижению познавательной способности.

Было также показано, что GSH уменьшает уровень провоспалительных цитокинов, усиливает нейрогенез и регулирует функцию митохондрий и клеточный апоптоз [86].

Вероятнее всего, сочетание вышеперечисленных факторов может способствовать когнитивному ухудшению, наблюдаемому при шизофрении. Например, учитывая, что BDNF может модулировать активность NMDA-рецепторов, возможно предположить, что истощение BDNF может способствовать гипофункции NMDA-рецептора и, в свою очередь, когнитивному дефициту [90]. Таким образом, увеличение окислительного стресса и снижение GSH могут участвовать в широком ряде механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений при шизофрении, которые в настоящее время активно изучаются.

Заключение

Как видно из анализа литературы, у больных шизофренией наблюдается нарушение когнитив-

ных процессов, что подтверждается психологическими, нейрофизиологическими и морфологическими исследованиями. Полученные данные демонстрируют, что еще до начала психоза у больных шизофренией может иметь место определенный паттерн нейрокогнитивных нарушений, усугубляющийся в первые несколько лет после дебюта заболевания. По-видимому, именно прогрессирующие структурные нарушения определенных зон мозга являются одной из причин психических отклонений.

Нейрокогнитивный дефицит может иметь последствия в виде множественных нарушений; лечение этой группы симптомов, следовательно, представляется перспективным в отношении долгосрочного прогноза и снижения социального бремени заболевания.

Традиционные антипсихотические средства не обнаруживают благоприятного влияния на когнитивную функцию при шизофрении. Более того, их склонность к развитию экстрапирамидных побочных явлений и назначение в связи с этим холинергических препаратов могут еще более ухудшить когнитивную функцию. В отношении атипичных антипсихотических средств получены разнородные данные, демонстрирующие как преимущество, так и его отсутствие по сравнению с антипсихотиками первого поколения.

На основании анализа данных литературы можно сделать предположение о том, что окислительный уровень может использоваться как маркер исхода заболевания у конкретного пациента. Его правильная оценка — это важный шаг к персонализированной терапии, основанной на биомаркерах данного заболевания.

Литература /References

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б., Магомедова М.В., Белокурова Е.А., Дороднова А.С., Мовина Л.Г. Клинико-социальная, нейрокогнитивная и фармакоэкономическая оценка терапии сероквелем больных с первым психотическим эпизодом (второй этап исследования). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2004;14(4):44–51.
Gurovich IYa, Shmukler AB, Lyubov EB, Magomedova MV, Belokurova EA, Dorodnova AS, Movina LG. *Clinical-social, neurocognitive and pharmacoeconomic evaluation of seroquel therapy in patients with a first psychotic episode (second phase of the study)*. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2004;14(4):44–51. (In Russ.).
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Саркисян Г.Р., Дороднова А.С., Калашикова И.И., Мовина Л.Г. Комплексная оценка фармакотерапии больных с первым психотическим эпизодом: применение сертиндола. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(1): 25–32.
3. Зайцева Ю.С., Корсакова Н.К. Динамика нейрокогнитивного дефицита у пациентов с различной степенью прогрессивности шизофрении при первых приступах и в течение 5-летнего катамнеза. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008;18(2):15–25.
Zaitseva YuS, Korsakova NK. *Dynamics of neurocognitive deficit in patients with varying degrees of progression of schizophrenia during the first attacks and during a 5-year follow-up*. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2008;18(2):15–25. (In Russ.).
4. Иванов М.В., Янушко М.Г. Фармакотерапевтический подход к коррекции когнитивных нарушений при шизофрении (методиче-

- ские рекомендации для врачей). СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2011.
- Ivanov M.V., Yanushko M.G. *Farmakoterapevticheskij podhod k korrekcii kognitivnyh narushenij pri shizofrenii (metodicheskie rekomendacii dlya vrachej)*. SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva, 2011. (In Russ.).
5. Казаковцев Б.А., Творогова Н.А., Николаева Т.А., Демчева Н.К. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году (аналитический обзор)– М.: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014: 43.
Kazakovtsev B.A., Tvorogova N.A., Nikolaeva T.A., Demcheva N.K. *Rasprostranennost' psichicheskikh rasstrojstv v naselenii Rossijskoj Federacii v 2011 godu (analiticheskij obzor)*– М.: FGBU «FMICPN» Minzdrava Rossii, 2014. (In Russ.).
 6. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18. М. 2003: 42.
Magomedova M.V. *Sootnoshenie social'nogo funkcionirovaniya i nejrokognitivnogo deficita u bol'nyh shizofreniej i shizoafektivnym rasstrojstvom na rannem i otдалennom etape bolezni: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.18. М. 2003. (In Russ.).*
 7. Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодамию Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук, 2005.
Movina L.G. *Psichosocial'naya terapiya bol'nyh shizofreniej i rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra s pervymi psichoticheskimi epizodamiyu Avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. med. nauk, 2005. (In Russ.).*
 8. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении. Русский медицинский журнал. 2004;12(10):646-652.
Mosolov S.N. *Modern antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia. Russkij medicinskij zhurnal. 2004;12(10):646-652. (In Russ.).*
 9. Мосолов С.Н., Кабанов С.О., Каримулаев И.А., Рывкин П.В. Редукция когнитивных нарушений у больных с первым эпизодом шизофрении и хроническим течением болезни при лечении кветиапином. Психиатрия и психофармакотерапия. 2005;1:6-11.
Mosolov S.N., Kabanov S.O., Karimulaev I.A., Ryvkin P.V. *Reduction of cognitive impairment in patients with the first episode of schizophrenia and chronic course of the disease in the treatment of quetiapine. Psichiatriya i psichofarmakoterapiya. 2005;1:6-11. (In Russ.).*
 10. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола). Новые достижения в терапии психических заболеваний. М., 2002.
Mosolov S.N., Kalinin V.V., Eremin A.V. *Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' novogo pokoleniya antipsichoticheskikh sredstv pri lechenii obostrenij shizofrenii (meta-analiz original'nyh issledovanij olanzapina, risperidona, kvetiapina, klozapina i galoperidola)*. *Novye dostizheniya v terapii psichicheskikh zabolevanij*. М., 2002. (In Russ.).
 11. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина — клинической практике. М., 2012.
Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. *Antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnyh dannyh k klinicheskim rekomendaciyam*. *Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina — klinicheskoy praktike*. М., 2012. (In Russ.).
 12. Панина А.Н. Закономерности изменений показателей нейрокогнитивных функций при параноидной шизофрении при терапии дисс ... канд. мед. наук. 2007.
Panina A.N. *Zakonomernosti izmenenij pokazatelej nejrokognitivnyh funkcij pri paranoidnoj shizofrenii pri terapii diss ... kand. med. nauk. 2007. (In Russ.).*
 13. Семенова Н.В., Вукс А.Я., Чернов П.Д., Лысенко И.С. Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа: Статистические материалы и анализ. СПб: 2018.
Semenova N.V., Vuks A.Ya., Chernov P.D., Lysenko I.S. *Zabolevaemost' psichicheskimi rasstrojstvami naseleniya Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga: Statisticheskie materialy i analiz*. SPb: 2018. (In Russ.).
 14. Софронов А.Г., Спикина А.А., Савельев А.П. Нейрокогнитивный дефицит и Социальное функционирование при шизофрении: комплексная Оценка и возможная коррекция. Социальная и клиническая психиатрия. 2012;22(1):33–37.
Sofronov A.G., Spikina A.A., Savelyev A.P. *Neurocognitive deficits and social functioning in schizophrenia: a comprehensive assessment and possible correction. Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. 2012;22(1):33–37. (In Russ.).*
 15. Янушко М.Г. Антипсихотическая терапия шизофрении: клинические и когнитивные аспекты: дисс ... канд. мед. наук. СПб: 2008.
Yanushko M.G. *Antipsichoticheskaya terapiya shizofrenii: klinicheskie i kognitivnye aspekty: diss ... kand. med. nauk. SPb: 2008. (In Russ.).*
 16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed)*. 2013.

17. Andersen R., Fagerlund B., Rasmussen H., Ebdrup B.H., Aggernaes B., Gade A., Oranje B., Glenthøj B. The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic naive schizophrenic patients. *European Psychiatry*. 2013;28:332–339. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.06.003>
18. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S. Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatr.* 1999;46(7):908–920. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00152-3
19. Appels M.C.M., Sitskoorn M.M., Westers P, Lems E., Kahn R.S. Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophrenia Research*. 2003;63(3): 285–293. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00342-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00342-0)
20. Barnes T.R., Drake R., Paton C., Cooper S.J., Deakin B., Ferrier I.N. et. al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2020;34(1):3–78. doi: 10.1177/0269881119889296.
21. Bechi M., Spangaro M., Agostoni G., Bosinelli F., Buonocore M., Bianchi L. et. al. Intellectual and cognitive profiles in patients affected by schizophrenia. *J Neuropsychol*. 2018;13(3):589–602. doi: 10.1111/jnp.12161
22. Beeraka N.M., Avila-Rodriguez M.F, Aliev G. Recent Reports on Redox Stress-Induced Mitochondrial DNA Variations, Neuroglial Interactions, and NMDA Receptor System in Pathophysiology of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2022. doi: 10.1007/s12035-021-02703-4
23. Bell M.D., Mishara A.L. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophr. Res*. 2006;81(1):17–27. doi: 10.1016/j.schres.2005.09.016
24. Berman, K. F., Weinberger, D. R., Shelton, R. C. & Zec, R. F. A relationship between anatomical and physiological brain pathology in schizophrenia: lateral cerebral ventricular size predicts cortical blood flow. *American Journal of Psychiatry*. *Am J Psychiatry*. 1987;144(10):1277–82. doi: 10.1176/ajp.144.10.1277
25. Beyene G.M., Legas G., Azale T, Abera M., Asnakew S. The magnitude of disability in patients with schizophrenia in North West Ethiopia: A multicenter hospital-based cross-sectional study. *Heliyon*. 2021;7(5):e07053. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07053
26. Blanchard J.J., Neale J.M. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? *Am J Psychiatr*. 1994;151(1): 40–48.
27. Bosia M., Buonocore M., Bechi M., Spangaro M., Pignoni A., Croci M. et. al. Cognitive remediation and functional improvement in schizophrenia: is it a matter of size? *Eur Psychiatry*. 2017;40:26–32. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.06.007
28. Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S., Ratzoni G., Gal G., Harari H., Tripto A., Levkovitz Y. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients. *Schizophr Bull*. 2008;34(3):544–54. doi: 10.1093/schbul/sbm115
29. Carrión R.E., Walder D.J., Auther A.M., McLaughlin D., Zyla H.O., Adelsheim S. et. al. McFarlane W.R., Cornblatt B.A. From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: No evidence of a cognitive decline. *J Psychiatr Res*. 2018;96:231–238. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.10.014
30. Cecerska-Heryć E., Polikowska A., Serwin N., Roszak M., Grygorcewicz B., Heryć R., Michalczyk A., Dołęgowska B. Importance of oxidative stress in the pathogenesis, diagnosis, and monitoring of patients with neuropsychiatric disorders, a review. *Neurochem Int*. 2022;153:105269. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105269
31. Censits D.M., Ragland J.D., Gur R.C. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997;24(3):289–298. doi: 10.1016/S0920-9964(96)00091-6
32. Cornblatt B.A., Carrión R.E., Auther A., McLaughlin D., Olse, R.H., John M., Correll C.U. Psychosis prevention: a modified clinical high risk perspective from the recognition and prevention (RAP) program. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):986–94. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.13121686
33. Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993;50(8):873–80. doi: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
34. Davidson M., Galderisi S., Weiser M., Werbeloff N., Fleischhacker W.W., Keefe R.S. et. al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009;166(6):675–82. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08060806.
35. Désaméricq G., Schurhoff F, Meary A., Szöke A., Macquin-Mavier I., Bachoud-Lévi A.C., Maison P. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(2):127–34. doi: 10.1007/s00228-013-1600-y
36. Dickinson D., Ramsey M. E., Gold J. M. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):532–42. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.532
37. Durgam S., Cutler A.J., Lu K., Migliore R., Ruth A., Laszlovszky I., Németh G., Meltzer H.Y. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, pla-

- cebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12):e1574-82.
doi: 10.4088/JCP.15m09997.
38. Fleischhacker W., Galderisi S., Laszlovszky I., Szatmári B., Barabássy Á., Acsai K. et. al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1-9.
doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.015
39. Fraguas D., Díaz-Caneja C.M., RodríguezQuiroga A., Arango C. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(6): 435-444.
doi: 10.1093/ijnp/pyx015
40. Fusar-Poli P., Deste G., Smieskova R., Barlati S., Yung A.R., Howes O. et. al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(6):562-71.
doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1592
41. Gaebel W., Zielasek J., Cleveland H.R. Psychotic Disorders in ICD-11. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(3):263-5.
doi: 10.1016/j.ajp.2013.04.002
42. Gallhofer B., Jaanson P., Mittoux A., Tanghøj P., Lis S., Krieger S. Course of recovery of cognitive impairment in patients with schizophrenia: a randomised double-blind study comparing sertindole and haloperidol. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(6):275-86.
doi: 10.1055/s-2007-990291.
43. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
44. Gold S., Arndt S., Nopoulos P., O'Leary D.S., Andreasen N.C. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999;156(9):1342-8.
doi: 10.1176/ajp.156.9.1342
45. Gonzalez-Liencreas C., Tas C., Brown E.C., Erdin S., Onur E., Cubukcoglu Z. et. al. Oxidative stress in schizophrenia: a case-control study on the effects on social cognition and neurocognition. *BMC Psychiatry*. 2014;14:268.
doi: 10.1186/s12888-014-0268-x.
46. Green M.F., Harvey P.D. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014;1(1):e1-e9.
doi: 10.1016/j.scog.2014.02.001
47. Gu F., Chauhan V., Chauhan A. Glutathione redox imbalance in brain disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(1):89-95.
doi: 10.1097/MCO.0000000000000134.
48. Hartman M., Steketee M.C., Silva S., Lanning K., McCann H. Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr Res*. 2003;59(2-3):99-113.
doi: 10.1016/s0920-9964(01)00366-8
49. Harvey P.D., Keefe R.S. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2001;158(2):176-84.
doi: 10.1176/appi.ajp.158.2.176
50. Harvey P.D., Siu C.O., Hsu J., Cucchiaro J., Maruff P., Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: a short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1373-82.
doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.003
51. Harvey P.D., Siu C.O., Loebel A.D. Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR. *Innov Clin Neurosci*. 2017;14(11-12):23-29.
52. Harvey P.D., Parrella M., White L., Mohs R.C., Davidson M., Davis K.L. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res*. 1999;35(1):77-84.
doi: 10.1016/s0920-9964(98)00109-1
53. Harvey P.D., Green M.F., Keefe R.S., Velligan D.I. Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):361-72.
54. Heaton R.K., Velin R.A., McCutchan J.A., Gulevich S.J., Atkinson J.H., Wallace M.R. et. al. Neuropsychological impairment in human immunodeficiency virus-infection: implications for employment. HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center. *Psychosom Med*. 1994;56(1):8-17.
doi: 10.1097/00006842-199401000-00001
55. Jahshan C., Heaton R.K., Golshan S., Cadenhead K.S. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology*. 2010;24(1):109-120.
doi: 10.1037/a0016791
56. Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P., Mosolov S., Pani L., Rossi A., Sanjuan J. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1867-78.
doi: 10.2147/NDT.S61672
57. Keefe R.S., Poe M., Walker T.M., Kang J.W., Harvey P.D. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):426-32.
doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.426
58. Kim G.H., Kim J.E., Rhie S.J., Yoon S. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Exp Neurobiol*. 2015;24(4):325-40.
doi: 10.5607/en.2015.24.4.325
59. Kim S.J., Jung D.U., Moon J.J., Jeon D.W., Seo Y.S., Jung S.S., Lee Y.C., Kim J.E., Kim Y.S. Relationship between disability self-awareness and cognitive and

- daily living function in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2020;23:100192. doi: 10.1016/j.scog.2020.100192
60. Kitabatake Y., Hikida T., Watanabe D., Pastan I., Nakanishi S. Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(13):7965-70. doi: 10.1073/pnas.1032899100
 61. Kraepelin, E. *Dementia Praecox and Paraphrenia.* Robert E. Krieger Publishing Co., LoCo, Huntington, New York. 1971.
 62. Kucharska-Pietura K., Tylec A., Czernikiewicz A., Mortimer A. Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs. *Med Sci Monit.* 2012;18(1):CR44-49. doi: 10.12659/msm.882202
 63. Laszlovszky I., Barabásky Á., Németh G. Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Adv Ther.* 2021;38(7):3652-3673. doi: 10.1007/s12325-021-01797-5
 64. Lavoie S., Murray M.M., Deppen P., Knyazeva M.G., Berk M., Boulat O. et al. Glutathione precursor, N-acetyl-cysteine, improves mismatch negativity in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(9):2187-99. doi: 10.1038/sj.npp.1301624
 65. Lee M.A., Jayathilake K., Meltzer H.Y. A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr Res.* 1999;37(1):1-11. doi: 10.1016/s0920-9964(98)00145-5
 66. Leeson V.C., Barnes T.R., Harrison M., Matheson E., Harrison I., Mutsatsa S.H., Ron M.A., Joyce E.M. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull.* 2010;36(2):400-9. doi: 10.1093/schbul/sbn100
 67. Maas D.A., Vallès A., Martens G.J.M. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(7):e1171. doi: 10.1038/tp.2017.Marin O. Developmental timing and critical windows for the treatment of psychiatric disorders. *Nat Med.* 2016;22:1229-1238. doi: 10.1038/nm.4225
 68. Martinez-Cengotitabengoa M., Mac-Dowell K.S., Leza J.C., Mico J.A., Fernandez M., Echevarria E. et al. Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):66-72. doi: 10.1016/j.schres.2012.03.004
 69. Maslenikov N., Tsukarzi E., Mosolov S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the treatment of depression in schizophrenia patients. *Ann Gen Psych.* 2008;7(1): 312.
 70. Matsuzawa D., Obata T., Shirayama Y., Nonaka H., Kanazawa Y., Yoshitome E. et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One.* 2008;3(4):e1944. doi: 10.1371/journal.pone.0001944
 71. Meltzer H.Y., Share D.B., Jayathilake K., Salomon R.M., Lee M.A. Lurasidone Improves Psychopathology and Cognition in Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(3):240-249. doi: 10.1097/JCP.0000000000001205
 72. Miller B.J., Pikalov A., Siu C.O., Tocco M., Tsai J., Harvey P.D., Newcomer J.W., Loebel A. Insight and Treatment Outcomes in Schizophrenia: Post-hoc Analysis of a Long-term, Double-blind Study Comparing Lurasidone and Quetiapine XR. *Compr Psychiatry.* 2020;102:152195. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152195
 73. Neill J.C., Grayson B., Kiss B., Gyertyán I., Ferguson P., Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(1):3-14. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.016
 74. Newton D.F., Naiberg M.R., Goldstein B.I. Oxidative stress and cognition amongst adults without dementia or stroke: implications for mechanistic and therapeutic research in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2015;227(2-3):127-34. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.038
 75. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;72(1):29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
 76. Nuyen J., Sitskoorn M.M., Cahn W., Kahn R.S. Verbal memory in first-episode schizophrenia: heterogeneity in performance? *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11(2):152-62. doi: 10.1017/s1355617705050162
 77. Ogino S., Miyamoto S., Tenjin T., Kitajima R., Ojima K., Miyake N. et al. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):78-83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.08.030
 78. Ojeda N., Sánchez P., Peña J., Elizagárate E., Yoller A.B., Gutiérrez-Fraile M., Ezcurra J., Napal O. An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(1):10-8.
 79. Ojeda N., Sánchez P., Peña J., Elizagárate E., Yoller A.B., Larumbe J., Gutiérrez M., Casais L., Ezcurra J. Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? *J Nerv Ment Dis.* 2010;198(4):286-91. doi: 10.1097/NMD.0b013e3181d61748
 80. Manna P., Jain S.K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health

- Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423-44.
doi: 10.1089/met.2015.0095
81. Prouteau A., Verdoux H., Briand C., Lesage A., Lalonde P., Nicole L., Reinhartz D., Stip E. Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res.* 2005;77(2-3):343-53.
doi: 10.1016/j.schres.2005.03.001
82. Pukrop R., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Bechdolf A., Brockhaus-Dumke A., Klosterkötter J. Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res.* 2007;92(1-3):116-25.
doi: 10.1016/j.schres.2007.01.020
83. Rodríguez-Sánchez J.M., Crespo-Facorro B., González-Blanch C., Perez-Iglesias R., Vázquez-Barquero J.L.; PAFIP Group Study. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007;51:107-10.
doi: 10.1192/bjp.191.51.s107
84. Ruiz J.C., Soler M.J., Fuentes I., Tomás P. Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia. *Compr Psychiatry.* 2007;48(3):276-82.
doi: 10.1016/j.comppsy.2006.11.002
85. Samuni Y., Goldstein S., Dean O.M., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(8):4117-29.
doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016
86. Sánchez P., Ojeda N., Peña J., Elizagárate E., Yoller A.B., Gutiérrez M., Ezcurra J. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):888-96.
doi: 10.4088/JCP.08m04294
87. Seidman L.J., Shapiro D.I., Stone W.S., Woodberry K.A., Ronzio A., Cornblatt B.A. et al. Association of Neurocognition With Transition to Psychosis: Baseline Functioning in the Second Phase of the North American Prodrome Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(12):1239-1248.
doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2479
88. Şimşek Ş., Gençoğlu S., Yüksel T., Kaplan İ., Alaca R., Aktaş H. Oxidative Stress and DNA Damage in Untreated First-Episode Psychosis in Adolescents. *Neuropsychobiology.* 2016;73(2):92-7.
doi: 10.1159/000444488
89. Slack S.E., Pezet S., McMahon S.B., Thompson S.W.N., Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 2004;20(7):1769-78.
doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03656.x
90. Takeuchi H., Suzuki T., Remington G., Bies R.R., Abe T., Graff-Guerrero A. et al. Effects of risperidone and olanzapine dose reduction on cognitive function in stable patients with schizophrenia: an open-label, randomized, controlled, pilot study. *Schizophr Bull.* 2013;39(5):993-8.
doi: 10.1093/schbul/sbt090
91. Talarowska M., Gałeczki P., Maes M., Gardner A., Chamielec M., Orzechowska A., Bobińska K., Kowalczyk E. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder. *Mol Biol Rep.* 2012;39(5):5359-66.
doi: 10.1007/s11033-011-1335-8
92. Vaskinn A., Ueland T., Melle I., Agartz I., Andreassen O.A., Sundet K. Neurocognitive Decrements are Present in Intellectually Superior Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2014;5:45.
doi: 10.3389/fpsy.2014.00045
93. Weinberger D. R., Kleinman, J. E. Observations on the brain in schizophrenia. *Psychiatry update: the American Psychiatric Association Annual Review.* 1986;5:147-149.
94. Welham J., Isohanni M., Jones P., McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull.* 2009;35(3):603-23.
doi: 10.1093/schbul/sbn084
95. Woodward N.D., Purdon S.E., Meltzer H.Y., Zald D.H. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(3):457-72.
doi: 10.1017/S146114570500516X
96. Wykes T., Huddy V., Cellard C., McGurk S.R., Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry.* 2011;168(5):472-85.
doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855
97. Yasui-Furukori N. Update on the development of lurasidone as a treatment for patients with acute schizophrenia. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:107-15.
doi: 10.2147/DDDT.S11180
98. Zavodnick A.D., Ali R. N-acetylcysteine and metabotropic glutamate receptors: implications for the treatment of schizophrenia: a literature review. *Psychiatr Q* 2014;85(2):177-85.
doi: 10.1007/s1126-013-9281-3
99. Zhang X.Y., Chen D.C., Tan Y.L., Tan S.P., Wang Z.R., Yang F.D. et al. The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:201-8.
doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.029
100. Zhang X.Y., Yao J.K. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;46:197-9.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.003. Epub 2013 Mar 21.
101. Zhang T., Li H., Stone W.S., Woodberry K.A., Seidman L.J., Tang Y. et al. Neuropsychological Impairment in Prodromal, First-Episode, and Chronic Psychosis: Assessing RBANS Performance. *PLoS One.* 2015;10(5):e0125784.
doi: 10.1371/journal.pone.0125784

Сведения об авторах

Жилиева Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; ведущий научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; bizet@inbox.ru

Пятойкина Анна Сергеевна — врач-психиатр медико-реабилитационного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода», 603155, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 41, лит.3;

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3; galina-mazo@yandex.ru

Поступила 14.03.2022

Received 14.03.2022

Принята в печать 01.06.2022

Accepted 01.06.2022

Дата публикации 30.09.2022

Date of publication 30.09.2022