

ИСПОЛНИТЕЛЬСКИЕ ФУНКЦИИ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВКЛАДА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИЕ ШИЗОФРЕНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

Известно, что снижение когнитивных функций при шизофрении происходит в результате взаимодействия генетических и средовых факторов. Цель статьи – оценка сочетанного влияния предикторов, определявших снижение исполнительского функционирования у пациентов с шизофренией. Полученные результаты демонстрируют вклад генетических (носительство аллеля «val» гена COMT), смешанных генно-средовых (количество персеверативных ошибок при выполнении WCST матерью пациента), а также перинатальных средовых факторов. Наши результаты подтверждают теорию генно – средового взаимодействия в развитии эндофенотипических признаков шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, исполнительские функции, генетические и средовые факторы, регрессионный анализ.

N. V. Khamenka, N. G. Danilenko, O. A. Skugarevsky

THE EXECUTIVE FUNCTIONING AS A MODEL FOR ASSESSING OF THE CONTRIBUTION OF HEREDITY AND ENVIRONMENT TO THE DEVELOPMENT OF SCHIZOPHRENIA

Previous findings have suggested that the neurocognition is affected in individuals with schizophrenia. The executive functioning is substantially influenced by the candidate genes, including COMT Val¹⁰⁸/Met¹⁵⁸ single-nucleotide polymorphism. Likewise, environment factors of the perinatal and the early childhood periods are associated with the decline of the executive functioning. In addition, the executive functioning level of the family members is also an important factor. The purpose of our study was to identify genes and environmental predictors of the executive impairment of schizophrenia patients. Multiple linear regression analysis revealed that genetic (COMT Val allele) and the environmental factors contributed to the executive dysfunction as well as the executive functioning performance of schizophrenic's mothers.

This data may facilitate a better understanding of the etiopathogenesis of the cognitive disturbance and confirm the theory of «Gene–Environment Interaction» in the development of schizophrenia endophenotypes.

Key words: schizophrenia, executive functions, gene – environmental factors, multiple regression analysis.

Шизофрения, генетический вклад в развитие которой достоверно продемонстрирован в близнецовых и семейных исследованиях [8], представляет собой мультифакторное заболевание и является следствием комбинации влияний и взаимодействий генетических, эпигенетических, стохастических, и негенетических факторов. Для понимания роли генетических факторов в развитии расстройств шизофренического спектра была предложена концепция эндофенотипа [12]. Эндофенотипы не видны «невооруженным глазом», это лабораторный феномен. Обязательное требование к ним – возможность количественной оценки. Одним из наиболее изучаемых в последнее время эндофенотипов шизофрении является особенности исполнительских функций. Как известно, исполнительские функции (англ. *executive functions*) представляют собой набор процессов, позволяющий планировать текущие действия в соответствии с общей целью, изменять реакцию в зависимости от контекста, избирательно уделять внимание нужным стимулам. Они включают в себя рабочую память, особенности мышления, гибкость и способность к решению проблем, их планирование и исполнение [10].

В соответствии с общепринятой в настоящее время моделью, обнаруживаемый у пациентов с шизофренией дефицит исполнительского функционирования является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов, преимущественно перинатального периода (*gene – environment interaction*) [20]. В настоящее время идут поиски генов, «причастных» к снижению уровня исполнительского функционирования. Вероятно, их достаточно много, и большинство генов имеет свои периоды «включения» и «выключения», контролируемые эпигенетическими факторами. Так, например, фермент катехол –О-метилтрансфераза (COMT) участвует в процессах метилирования дофамина и других катехоламинов [15, 17]. Ген COMT, расположенный в области **q11 хромосомы 22**, содержит замену (G → A), при которой происходит замещение метионина (*met*) валином (*val*) в кодоне 158. Аллель *val* связана с высокой ферментативной активностью и, следовательно, низкой внеклеточной концентрацией дофамина, в то время как *met* аллель – со значительно сниженной (в 3–4 раза) деятельностью фермента и высоким уровнем внеклеточного дофамина. Активность COMT имеет преимущественное значение в префронтальном кортексе [15, 17]. Имеются доказательства связи генетического полиморфизма гена COMT с эффективностью выполнения задач, отражающих активность префронтального кортекса (рабочая память и исполнительские функции) [16, 14].

Кроме того, определен ряд эпигенетических факторов (физических, биологических, психосоциальных), которые потенциально могут взаимодействовать с геномом, приводя к развитию симптомов болезни [19]. К ним относятся прежде всего акушерские особенности перинатального периода (пренатальная материнская инфекция, осложнения беременности и родов), социально-психологические (стрессовые события во время беременности, уровень материального благополучия, смены места жительства) [5]. Важный фактор любого эндофенотипического признака, исполнительских функций в том числе, – это особенности его проявления в семье заболевшего. Наши исследования показали наличие сходного паттерна нарушения исполнительских функций в группах пациентов с шизофренией и их матерей [4]. В данном случае особенности когнитивного стиля матери являются во – первых, наследственным признаком, и, во-вторых, средовым фактором, родительским «примером», который усваивается на протяжении всего периода воспитания в семье.

Таким образом, согласно современным представлениям, при изучении вопросов этиологии и патогенеза шизофрении целесообразно в дизайн исследований включать генетические данные с эндофенотипическими признаками и патогенными средовыми влияниями. При этом предпочтительно использовать димENSIONАЛЬНЫЙ подход, что обозначает изучение данных признаков у пациентов, страдающих заболеваниями шизофренического спектра, их пробандов, в также у здоровых представителей общей популяции [20]. Целью нашего исследования было выявление роли наследственных и средовых факторов в развитии дефицита исполнительских функций при шизофрении.

Дизайн исследования: клиничко-генетическое семейное, с формированием исследовательских групп методом направленного отбора. В исследование были отобраны семейные диады: пациенты мужского пола, страдающие шизофренией и проходившие лечение в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья с диагнозами шизофрения и острое полиморфное психотическое расстройство согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (средний возраст $27,3 \pm 0,7$ лет), и их матери без психических расстройств в анамнезе (средний возраст $53,9 \pm 0,9$). Все 58 диад «мать – сын» были этническими белорусами и дали согласие на участие в исследовании. В соответствии с целью исследования у пациентов с шизофренией изучались исполнительские функции в связи с: 1) аналогичными показателями у их матерей, 2) полиморфизмом гена COMT, 3) осо-

бенностями течения перинатального периода, социально – психологическим функционированием их семей в период раннего детства.

Исполнительские функции оценивались с помощью Висконсинского теста сортировки карточек (Wisconsin Card Sorting Test). В данном тесте от испытуемого требуется распределить карточки с геометрическими фигурами на 3 категории. Принцип классификации заранее не раскрывается, он должен быть установлен при прохождении теста методом проб и ошибок с учетом предъявления обратной связи. После того, как принцип освоен, он меняется без предупреждения, что требует от испытуемого заново определить правило сортировки. Тест завершается после предъявления 128 карточек или завершения 6 категорий (изменений правил сортировки). Для пациентов с шизофренией характерно: 1) снижение количества пройденных категорий (наилучший возможный результат в тесте – 6); 2) увеличение числа предъявленных карточек (128-наихудший результат); 3) значительное количество персеверативных ошибок, что показывает повторное применение прежнего правила, несмотря на отрицательную обратную связь, «застывание», неспособность переключения на новые условия при решении задач (обстоятельность мышления) [2].

Генотипирование по полиморфным аллелям исследованного локуса проводилось с применением ПЦР-анализа [1], материалом для выделения ДНК и выявления мутации гена COMT являлись высушенные пятна цельной венозной крови на фильтровальных носителях. Информация о средовых факторах была получена на основании интервью с матерями пациентов о течении беременности, родов и детского периода их в будущем заболевших детей, при котором исследователем заполнялся «Опросник для матери». При этом фиксировалась следующая информация:

возраст матери и отца во время рождения ребенка; психологическое состояние матери во время беременности (планировалась ли беременность, суицидальные мысли в этот период, наличие и кто осуществлял эмоциональную поддержку, переживаемые стрессы); социальное функционирование семьи (материальное состояние, учеба, работа будущей матери во время беременности, смены места жительства во время и первые 5 лет после рождения ребенка, возраст начала посещения ребенком детских дошкольных учреждений, сохранилась ли семья с отцом ребенка, если нет – возраст ребенка во время развода (смерти отца); биологические факторы (употребление алкоголя отцом¹, перенесенные заболевания, в т. ч. инфекционные, течение родового периода, акушерская патология (маточные кровотечения, резус-конфликт, преэклампсия, гипоксия плода, перинатальные повреждения ЦНС, наложение акушерских щипцов, оперативное родоразрешение – кесарево сечение), ростовые показатели новорожденного, продолжительность грудного вскармливания; наследственные факторы (психические заболевания у родственников, степень родства).

Результаты исследования обрабатывались с помощью статистической программы SPSS, версия 17,0 для Windows. Для оценки вклада генетических и средовых факторов в развитие дефицита исполнительского функционирования у пациентов с шизофренией использовался регрессионный анализ с пошаговым включением независимых переменных. Переменные, выраженные в категориальной шкале, были перекодированы в дихотомические путем создания фиктивных переменных.

Результаты регрессионного анализа для зависимой переменной «количество персеверативных ошибок» с данными по каждому предиктору представлены в таблице 1.

Таблица 1. Регрессионная модель оценки влияния наследственных и средовых факторов для переменной «количество персеверативных ошибок»

	Beta	B	Стандартная ошибка B	t	P
Константа		-0,690	8,443	-0,082	0,936
Перенесенные инфекции в 3-м триместре беременности	0,344	24,605	12,047	2,042	0,059
Планирование беременности	0,418	18,595	7,513	2,475	0,026
Количество персеверативных ошибок при выполнении WCST матерью	0,511	0,564	0,179	3,146	0,007

Примечание: Коэффициент множественной регрессии $R = 0,787$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,619$; скорректированный коэффициент детерминации $adjusted\ R^2 = 0,543$; критерий Фишера $F = 8,116$; достоверность $P = 0,002$.

¹ За границу безопасного употребления была принята рекомендованная ВОЗ норма – до 35 стандартных доз алкоголя в неделю для мужчин.

Обзоры и лекции

Как видно из таблицы, наилучшим предиктором количества персеверативных ошибок у пациентов с шизофренией являлся аналогичный показатель WCST матери (Beta – коэффициент равен 0,511). Вторым по значимости фактором явилось планирование матерью беременности (Beta – коэффициент равен 0,418). Также имело значение наличие в анамнезе инфекций в 3-м триместре беременности. В целом данная модель объясняет 61,9% вариаций зависимой переменной количество персеверативных ошибок.

Следующим показателем Висконсинского Теста Сортировки Карточек, выбранным для регрессионного анализа, являлась переменная «количество предъявленных карточек». Как было описано выше, большему количеству предъявленных карточек соответствует низкая эффективность выполнения теста, что является патогномичным для шизофрении признаком. Результаты регрессионного анализа вышеописанной переменной представлены в таблице 2.

Носительство аллеля «*val*» ухудшало результаты выполнения Висконсинского Теста Сортировки Карточек ($p = 0,025$, Beta коэффициент = 0,450). Предиктор «мысли о прерывании беременности» обладал такой же значимостью ($p = 0,025$), при этом он был связан с лучшими результатами выполнения WCST (Beta коэффициент = -0,450). Достоверность полученной нами регрессионной модели составляет 0,005.

При анализе регрессионной модели для переменной «количество пройденных категорий»

Висконсинского Теста Сортировки Карточек выявилось, что основными предикторами переменной являлись: носительство аллеля «*val*» (при этом его наличие значимо ухудшало результаты выполнения теста, Beta коэффициент = -0,619, $p < 0,001$); переменная «мысли о прерывании беременности», которая улучшала результат выполнения WCST (Beta коэффициент = 0,329, $p = 0,013$); продолжительность грудного вскармливания в детском возрасте оказывала положительное влияние на эффективность исполнительского функционирования у пациентов с шизофренией в обследуемой группе (Beta коэффициент = 0,319, $p = 0,015$). Результаты регрессионного анализа вышеописанной переменной представлены в таблице 3.

Данная регрессионная модель описывает 82,55% результатов, достоверность при этом составляет $<0,0001$, критерий Фишера равен 23,596.

Имеющиеся исследования подтверждают важную роль COMT *val/158/met* полиморфизма в регуляции дофаминовой активности в префронтальном кортексе как у заболевших, так и у здоровых лиц. Наши результаты согласуются с мнением большинства исследователей, обнаруживших связь между носительством «*val*» аллеля и снижением показателей рабочей памяти, исполнительского функционирования и другими когнитивными функциями у пациентов, страдающих шизофренией [7, 11].

Количество персеверативных ошибок в результате выполнения Висконсинского Теста Со-

Таблица 2. Регрессионная модель оценки влияния наследственных и средовых факторов для переменной «количество предъявленных карточек»

	Beta	B	Стандартная ошибка B	t	P
Константа		125,375	1,177	106,515	< 0,001
Носительство аллеля « <i>val</i> »	0,450	3,034	1,229	2,469	0,025
Мысли о прерывании беременности	-0,450	-3,034	1,229	-2,469	0,025

Примечание: Коэффициент множественной регрессии $R = 0,700$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,490$; скорректированный коэффициент детерминации $adjusted R^2 = 0,427$; критерий Фишера $F = 7,699$; достоверность $P = 0,005$.

Таблица 3. Регрессионная модель оценки влияния наследственных и средовых факторов для переменной «количество пройденных категорий»

	Beta	B	Стандартная ошибка B	t	P
Константа		2,917	0,710	4,111	0,001
Мысли о прерывании беременности	0,329	1,516	0,541	2,801	0,013
Носительство аллеля « <i>val</i> »	-0,619	-2,854	0,513	-5,565	<0,001
Грудное вскармливание	0,319	0,676	0,247	2,737	0,015

Примечание: Коэффициент множественной регрессии $R = 0,908$; коэффициент детерминации $R^2 = 0,825$; скорректированный коэффициент детерминации $adjusted R^2 = 0,790$; критерий Фишера $F = 23,596$; достоверность $P < 0,0001$.

ртировки Карточек матерью мы отнесли к смешанным (наследственным и средовым) факторам. Наши результаты не противоречат имеющимися представлениями о снижении когнитивного функционирования в семьях заболевших [13, 21]. Однако обнаружение линейной зависимости исполнительской дисфункции пациента с аналогичным показателем его матери обладает определенной научной новизной.

Особенности течения беременности матери, в частности перенесенные инфекции, относятся к средовым влияниям перинатального периода. В настоящее время имеются подтверждения повышенного риска возникновения шизофрении вследствие инфекций, перенесенных во время беременности [9]. Исследуя возможные механизмы такой связи, было обнаружено, что в процессе воспаления в крови матери повышается уровень цитокинов, обладающих нейротропным и нейротоксическим действиями. Эти изменения могут приводить к снижению плотности нейронных сетей, уменьшению объема серого и белого вещества мозга, а также к структурным и функциональным изменениям в мезокортиколимбической дофаминергической системе, что предшествует связанными с психозом поведенческими и когнитивными нарушениями в более позднем периоде [18].

Опубликованных данных о связи продолжительности грудного вскармливания со степенью выраженности дефицита исполнительского функционирования у пациентов с шизофренией в медицинской поисковой системе PubMed нами не было найдено. Однако, в мета – анализе J. Anderson [5] приводятся данные о значительно более высоких показателях когнитивных тестов у здоровых лиц (0,5–15 лет), чьи матери выбрали грудное вскармливание. Повышенные концентрации полиненасыщенных жирных кислот, получаемых с материнским молоком, определённые в сыворотке крови положительно коррелировали с показателями интеллектуального и психомоторного развития у детей [6]. Особенность же нашего исследования позволила определить взаимодействие такого перинатального фактора как продолжительность кормления грудью с генетическими особенностями (носительство аллеля «*val*» гена COMT), приводящее к дефициту исполнительского функционирования у пациентов с шизофренией.

Парадоксальными на первый взгляд представляется выявление таких предикторов как «планирование беременности» (снижает эффективность выполнения WCST) и «наличие мыслей о прерывании беременности» (увеличивает эффективность исполнительского функционирования). На наш взгляд этот феномен может быть объяснен с позиции исполнительских функций мате-

рей пациентов. Как известно, исполнительские функции представляют собой набор процессов, позволяющий планировать текущие действия в соответствии с общей целью, изменять реакцию в зависимости от контекста, избирательно уделять внимание нужным стимулам. Они включают в себя рабочую память, особенности мышления, гибкость и способность к решению проблем [10]. Как было показано в нашем исследовании [3], а также по данным зарубежных авторов [22], у матерей (родственников) пациентов с шизофренией обнаруживается значительный дефицит в данной сфере, а именно: достоверное снижение эффективности исполнительского функционирования по результатам объективных методик. В то же время применение исполнительских функций (планирования в том числе) постоянно происходит в повседневной жизни, при этом применяются прошлый опыт, способность оценивать ситуацию и риски, необходимо также использовать гибкость и реагировать на изменяющиеся условия жизненных обстоятельств и задач. Уровень исполнительского функционирования связан с социальным функционированием в целом и определяет качество жизни. Матери пациентов с шизофренией в нашем исследовании отличались от здоровых женщин контрольной группы не только результатами выполнения тестов, но и большим уровнем стрессов во время беременности, отсутствием психологической поддержки, чаще по разным причинам воспитывали ребенка без отца, $p < 0,05$ [4]. Таким образом, объективные данные демонстрируют сниженную способность женщин данной группы к планированию, а также решению задач, в том числе и в повседневной жизни. Сообщение ими о «планировании беременности» показывают неэффективность «планирования» как когнитивного процесса у лиц с дефицитом в сфере исполнительских функций.

Таким образом, в результате проведенного нами регрессионного анализа были выявлены предикторы показателей исполнительского функционирования у пациентов с шизофренией. Условно их можно разделить на 3 группы: генетические (носительство аллеля «*val*» гена COMT), смешанные генетические и средовые (количество персеверативных ошибок при выполнении WCST матерью пациента), средовые (планирование беременности, наличие мыслей о её прерывании, перенесенные во время беременности инфекции, а также продолжительность грудного вскармливания). Исключительно важным, на наш взгляд, является факт сочетанного влияния наследственных и средовых факторов на каждом из трёх изученных показателей (количество персеверативных ошибок, количество предъявленных карточек, количество пройденных категорий в WCST), ха-

рактизирующих такой эндофенотип как исполнительское функционирование. Данный вывод подтверждает правомерность теории генно – среднего взаимодействия в развитии дефицита исполнительских функций у пациентов с шизофренией.

Полученные нами результаты нуждаются в дальнейшем углубленном изучении с целью выявления факторов, предупреждающих возникновение болезни у предрасположенных к шизофрении лиц, а также разработки алгоритмов выявления людей с высоким риском развития психозов.

Литература

1. *Метод комплексной клинко-генетической диагностики первичного патологического влечения к алкоголю у лиц мужского пола с использованием данных о генетическом полиморфизме гена фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT/rs4680/).* Инструкция по применению. Авторы: А. В. Копытов, О. А. Скугаревский, В. Г. Обьедков, И. М. Голоенко. – Минск, 2013. – 8 с.

2. *Обьедков, В. Г. Показатели гибкости мышления в результате кратковременного компьютеризированного нейрокогнитивного тренинга пациентов, страдающих шизофренией / В. Г. Обьедков, А. П. Гелда, Т. И. Тетеркина // Военная медицина. – 2011. – № 1. – П. 34–37.*

3. *Хоменко, Н. В. Матери больных шизофренией: особенности исполнительских функций и восприятия эмоций / Н. В. Хоменко // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2013. – № 3. – П. 63–72.*

4. *Хоменко, Н. В. Средовые факторы и шизофрения: роль перинатальных факторов и событий детско-го возраста / Н. В. Хоменко // Военная медицина. – 2013. – № 4. – П. 55–61.*

5. *Anderson, J. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis / J. W. Anderson, B. M. Johnstone, // American Journal of Clinical Nutrition. – 1999. – № 70 (4). – P. 525–535.*

6. *Bjerve, K. S. Omega-3 fatty acids: essential fatty acids with important biological effects, and serum phospholipid fatty acids as markers of dietary omega-3 fatty acid intake / K. S. Bjerve, A. M. Brubakk, K. J. Fougner, H. Johnsen, K. Midthjell, T. Vik // American Journal of Clinical Nutrition. – 1993. – № 57. – P. 801–806.*

7. *Bilder, R. M. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia / R. M. Bilder, J. Volavka, P. Czobor, A. K. Malhotra, J. L. Kennedy et al. // Biological Psychiatry. – 2002. – № 2. – P. 701–707.*

8. *Braff, D. L. Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder / D. L. Braff, R. Freedman, N. J. Schork, I. I. Gottesman // Schizophrenia Bulletin. – 2007. – № 33. – P. 21–32.*

9. *Brown, A. S. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study / A. S. Brown, C. A. Schaefer, R. J. Wyatt, R. Goetz, M. D. Begg, J. M. Gorman, E. S. Susser // Schizophrenia Bulletin. – 2000. – № 26 (2). – P. 287–295.*

10. *Chan, R. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues /*

R. C. Chan, D. Shum, T. Touloupoulou, E. Y. Chen // Archives of Clinical Neuropsychology. – 2008. – № 23 (2). – P. 201–216.

11. *Goldberg, T. E. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia / T. E. Goldberg, M. F. Egan, T. Gscheidle, R. Coppola, T. Weickert et al. // Archives of General Psychiatry. – 2003. – № 60. – P. 889–896.*

12. *Gottesman, I. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions / I. Gottesman; T. Gould // The American Journal of Psychiatry. – 2003. – № 160 (4). – P. 636–645.*

13. *Heydebrand, G. Cognitive deficits in the families of patients with schizophrenia / G. Heydebrand // Current Opinion in Psychiatry. – 2006. – № 19 (3). – P. 277–281.*

14. *Ho, B. C. Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: Working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow // B. C. Ho, T. H. Wassink, D. S. O’Leary, V. C. Sheffield, N. C. Andreasen // Molecular Psychiatry. – 2005. – № 3. – P. 287–298.*

15. *Lachman, H. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders / H. M. Lachman, D. F. Papolos, T. Saito, Y. M. Yu, C. L. Szumlanski, R. M. Weinshilboum // Pharmacogenetics. – 1996. – № 6. – P. 243–250.*

16. *Malhotra, A. K. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition // A. K. Malhotra, L. J. Kestler, C. Mazzanti, J. A. Bates, T. Goldberg, et al. // American Journal of Psychiatry. – 2002. – № 159. – P. 652–654.*

17. *Mannisto, P. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors / P. T. Mannisto, S. Kaakkola // Pharmacol Reviews. – 1999. – № 51. – P. 593–628.*

18. *Meyer, U. Review: Prenatal exposure to infection: a primary mechanism for abnormal dopaminergic development in schizophrenia / U. Meyer, J. Feldon // Psychopharmacology. – 2009. – № 206 (4). – P. 587–602.*

19. *Os, J. Gene – environment interaction in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions / J. v. Os, B. P. Rutten, R. Poulton // Schizophrenia Bulletin. – 2008. – № 36. – P. 1066–1082.*

20. *Ritsner, M. S., Gottesman, I. I. The Schizophrenia Construct After 100 Years of Challenges, Michael S. Ritsner (Edit.) Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders, Volume I Conceptual Issues and Neurobiological Advances Springer London New York 2011, p. 1–44*

21. *Sitskoorn, M. M. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta – analysis / M. M. Sitskoorn, A. Aleman, S. J. Ebisch, M. C. Appels, R. C. Kahn // Schizophrenia Research. – 2004. – № 71. – P. 285–295.*

22. *Snitz, B. Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes / B. Snitz, A. MacDonald, C. Carter // Schizophrenia Bulletin. – 1993. – № 1. – P. 179–194.*

Поступила 30.05.2014