

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2020 г. М. В. Дорофейкова^{1, *}, Е. О. Кучер^{1, 2}, Н. Н. Петрова², А. Ю. Егоров^{1, 2, 3}

¹Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова,
Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

³Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: mvdorofeykova@mail.ru

Поступила в редакцию 11.04.2020 г.

После доработки 04.06.2020 г.

Принята к публикации 26.08.2020 г.

Когнитивные нарушения при шизофрении в настоящее время рассматриваются как третья ключевая группа симптомов наряду с негативной и продуктивной психопатологической симптоматикой. Они встречаются у подавляющего большинства больных и определяют функциональный исход заболевания. В статье представлен обзор литературы, посвященной моделированию когнитивных нарушений при шизофрении на животных. Освещены фармакологические, онтогенетические, генетические модели, их механизмы и характерные проявления, а также способы оценки когнитивных функций у грызунов. В данное время существует множество методов моделирования отдельных когнитивных нарушений, характерных для больных шизофренией, у животных. Такие модели необходимы для дальнейшего развития психофармакологии и изучения патофизиологических механизмов, однако пока что ни одна из них не позволяет воспроизвести всю комплексную и неоднородную структуру когнитивного дефицита пациентов. Особое внимание привлекают онтогенетические модели, которые могут быть применены для исследования факторов риска развития шизофрении и ранних вмешательств при состояниях высокого риска развития психоза.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, шизофрения, когнитивное функционирование, когнитивный дефицит, доклиническое исследование

DOI: 10.31857/S0869813920110059

Когнитивные нарушения в настоящее время рассматриваются как третья ключевая группа симптомов при шизофрении наряду с негативной и продуктивной психопатологической симптоматикой. Они встречаются у подавляющего большинства больных. Клинически значимые нарушения как минимум одной когнитивной функции отмечаются в 90% случаев, не менее двух функций – в 75% случаев. В целом, когнитивный дефицит при шизофрении носит генерализованный характер, при том, что его структура может различаться у отдельных пациентов [1]. Когнитивные нарушения тесно взаимосвязаны с функциональным исходом этого расстройства, однако поиск средств для их коррекции пока что не привел к значимому успеху [2]. В то время как нейровизуализация с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов позволяет выявить особенности активации зон мозга типичные для больных шизофренией, она не позволяет полу-

чать данные об ее клеточных механизмах. Когнитивные нарушения у людей возникают в результате действия генетических факторов, нарушения развития, внешних воздействий, при этом поиск причинно-следственных связей затруднен, и именно моделирование на животных позволяет изучать эти связи и искать мишени для потенциальных терапевтических вмешательств [3].

Среди когнитивных функций, нарушения которых характерны для больных шизофренией, – внимание, рабочая память, проблемно-решающее поведение (исполнительные функции), скорость обработки информации, зрительные и вербальные обучаемость и память, а также социальные когнитивные функции. В то время как для людей были определены тесты для оценки данных когнитивных функций в клинических исследованиях (MATRICS Consensus Cognitive Battery), аналогичные батареи тестов были предложены и для доклинических исследований потенциальных средств улучшения когнитивных функций при шизофрении, к примеру, инициативой CINTRICS, the Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia [4–6].

Подходы к моделированию шизофрении можно разделить на 1) фармакологические, 2) связанные с развитием, 3) осуществляемые с помощью разрушения структур мозга и 4) генетические [7]. По мнению Lipska и Weinberger [8], согласно Lazar и соавт. [9], различают:

- фармакологические модели, основанные на изменении передачи дофамина;
- модели нарушения развития нервной системы:
 - модели, тестирующие этиологические теории (пренатальная протеиновая депривация, пре- и перинатальные инфекционные воздействия и т.д.),
 - модели нарушения нейрогенеза,
 - модели перинатального стресса,
 - модели неонатального повреждения,
- модели глутаматергической гипофункции;
- генетические модели.

Говоря о проблеме трансляционных исследований и соответствии моделей расстройств человека, необходимо упомянуть о концепции валидности. Среди видов валидности выделяют 1) конструктивную валидность, отражающую соответствие этиологии, 2) очевидную (лицевая, одна из вариантов содержательной) валидность, говорящую о степени отражения симптоматики, внешних проявлений расстройства у животного, 3) предсказательную валидность, определяющую применимость модели для прогнозирования эффективности средств терапии в клинических условиях. Достижение данных критериев представляет собой сложную задачу, в том числе, и из-за недостаточной изученности этиологии многих психических расстройств, невозможности воспроизвести всю полноту симптоматики у дальних филогенетических родственников. Для преодоления этих препятствий на данном этапе некоторые авторы предлагают параллельно использовать две основные группы моделей: обладающих высокой предсказательной и лицевой валидностью и направленных в большей степени на изучение патогенеза расстройств (с высокой конструктивной валидностью) [10].

По мнению Wong и Josselyn [11], причинами ограниченной эффективности моделей шизофрении в целом и когнитивных нарушений при ней, в частности, может быть то, что 1) возникающие признаки психиатрических заболеваний не являются простой суммой отдельных симптомов, 2) невозможно добиться эквивалентности между поведением животных и психопатологическими симптомами у человека, 3) модельные животные не могут страдать от тех же болезней, что и люди. Также стоит добавить, что в эпоху начала разработки данных моделей когнитивные нарушения еще не были выделены как отдельный значимый домен шизофрении, а в лучшем случае рассматривались как часть негативной симптоматики [2].

Целями данного обзора стало описание и анализ избранных фармакологических, связанных с нарушением развития и генетических моделей шизофрении у

грызунов с акцентом на их применимость в отношении изучения когнитивного дефицита при шизофрении.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ И ИХ НАРУШЕНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ШИЗОФРЕНИИ

1. Внимание

Наиболее распространенным методом оценки внимания у грызунов является тест, заключающийся в том, что животное должно реагировать на появление светового сигнала в одном из пяти отверстий и отвечать на него помещением в это отверстие носа для получения пищевого подкрепления (“five-choice serial reaction-time task”, 5-CSRTT, тест на время ответа при слежении за пятью стимулами). Помимо внимания, данный тест позволяет оценить степень импульсивности по количеству ответов до появления сигнала и компульсивное поведение по количеству повторных ответов. Модификацией данной задачи является тест на поддержание постоянной производительности при слежении за пятью стимулами (five-choice continuous performance test, 5C-CPT), этот тест дополнительно включает попытки без какого-либо светового сигнала, во время которых животное не должно реагировать [12–14]. Хорошо изучены эффекты NMDA-антагонистов в отношении внимания: их острое однократное введение снижает аккуратность исполнения 5-CSRTT, а повторное ведет к ухудшению результатов теста 5C-CPT, но не 5-CSRTT [15]. Повреждение вентральной части гиппокампа также ведет к ухудшению внимания, которое может быть дополнительно нарушено при использовании фенциклидина. Ранняя социальная изоляция (после периода материнского вскармливания), а также пренатальное введение метилазоксиметаноацетата (МAM) не влияют на выполнение 5-CSRTT. Мыши с чрезмерной экспрессией катехол-*о*-метилтрансферазы (catechol-*o*-methyltransferase, COMT) дольше обучаются выполнению этого теста, но после стабилизации результатов их показатели не отличаются от таковых обычных животных. Внимание не нарушается при делеции NR1-субъединицы NMDA-рецептора в префронтальной коре (ПФК) или гиппокампе [16].

2. Рабочая память

Простейшим методом оценки рабочей памяти у грызунов является тест в Т- или Y-образном лабиринте, основанный на тенденции к чередованию выбора разных отсеков, однако, стоит отметить, что, помимо памяти, в результаты этого теста также вносит свой вклад интерес к новому. Более сложным, рекомендованным CINTRICS методом является оперантный тест отсроченного подбора соответствующего положения (delayed non-match-to-position, DNMT; delayed match-to-position, DMTP), в котором животному предоставляется выбор между двумя рычагами (левым и правым), с помощью нажатия на рычаги в верной последовательности они получают пищевое подкрепление (необходимо чередовать нажатия на разные рычаги или, наоборот, все время нажимать на один и тот же, в зависимости от теста). Существует также тест в восьмилучевом лабиринте, в котором пищевое вознаграждение располагается в ранее (на предварительном этапе) не посещенных отсеках. Таким образом, задачи для оценки рабочей памяти обычно предполагают запоминание информации о пространстве для получения вознаграждения. Для оценки объема рабочей памяти разработан тест на запоминание диапазона запахов (odour span task), в котором при каждой новой попытке появляется новая емкость, помеченная новым запахом, и крысы должны находить спрятанную награду с помощью выявления этих новых емкостей [17].

Вызываемые однократным введением NMDA-антагонистов нарушения рабочей памяти выявляются в задаче DNMT, повторными инъекциями фенциклидина — в тесте с постоянным чередованием, пренатальным введением МAM и разрушением

вентральной части гиппокампа — в тесте в восьмилучевом лабиринте и задаче спонтанного чередования. Активация иммунной системы матери сказывается на выполнении DNMTP взрослых крыс. Также нарушения рабочей памяти происходят у трансгенных мышей с полиморфизмом COMT-Val, мутацией в гене дисбиндина и избыточной экспрессией D2-рецепторов в стриатуме. Снижение объема рабочей памяти выявляется у грызунов после введения NMDA-антагонистов и в иммунологических моделях [16].

3. Проблемно-решающее поведение

Проблемно-решающее поведение отражает исполнительные функции, необходимые для контроля над поведением и его координации, и одной из исполнительных функций является когнитивная гибкость, которая позволяет корректировать поведение в соответствии с изменяющимися внешними условиями и, таким образом, обеспечивает адаптацию. Для больных шизофренией характерен недостаток когнитивной гибкости, что проявляется, к примеру, в персеверациях в задаче сортирования карточек в Висконсинском тесте. У грызунов когнитивную гибкость оценивают с помощью теста на переключение внимания (attentional set-shifting task, ASST), в котором животные должны переключаться между двумя характеристиками (к примеру, запах и структура материала, которым покрыта содержащая пищу кормушка) для осуществления верного выбора места расположения награды и получения пищевого подкрепления. Как у человека, так и у крысы когнитивная гибкость обеспечивается ПФК, и ее оценка позволяет получать ценную, четкую информацию с точки зрения трансляционных исследований. Помимо вышеописанного теста, в качестве метода оценки исполнительных функций у грызунов также используется задача обратного обучения (reversal learning), у которой существует множество модификаций, включая тесты на выбор отсека в лабиринте или проводимые в автоматизированных оперантных камерах [18–20].

Нарушения когнитивной гибкости были продемонстрированы на многих моделях шизофрении, в том числе, при остром, повторном и постнатальном введениях кетамина или фенциклидина мышам и крысам, на моделях, связанных с развитием, включая метод ранней социальной изоляции, генетических моделях (мышам с полиморфизмом COMT-Val, делецией NR2A-субъединицы NMDA-рецептора) [16].

4. Скорость обработки информации

Скорость обработки информации — одна из базовых характеристик когнитивного функционирования, которая часто нарушается при шизофрении. Данная функция может быть оценена у грызунов с помощью задач на время реакции, которые требуют от них оперантного ответа — нажатия на педаль или помещения носа в отверстие (чаще для крыс и мышей соответственно). К примеру, 5-CSRTT позволяет оценить быстроту правильного ответа, которая снижается в результате однократного или повторного введения NMDA-антагонистов, повреждения вентральной части гиппокампа, но не в моделях изоляции и при применении МММ [16].

5. Зрительные обучение и память

В то время как для оценки зрительной памяти у людей применяют различные задания с воспроизведением сложных геометрических фигур или набора отдельных фигур, аналогом для грызунов служит тест распознавания новых объектов (novel object recognition test), который основан на врожденном интересе этих животных к новому. В данном тесте на первом, подготовительном этапе животным предоставляется возможность изучать два объекта, а на втором этапе один из этих объектов заменяется на альтернативный, новый, который в норме привлекает больше внимания. Среди

преимуществ этого метода — отсутствие необходимости в длительном обучении и стресса, а из недостатков — то, что многие потенциальные лекарства демонстрируют в нем свою эффективность у грызунов, но она не наблюдается у людей на этапе клинических исследований [21]. Для большего сходства задачи с оценкой кратковременной памяти у людей были предложены модификации с использованием пространственных подсказок, с заменой не объекта, а его местонахождения, демонстрацией объектов, оба из которых были ранее продемонстрированы, но в разное время (более давно изученный должен быть более активно изучаемым) и т.д. [22]. Инициатива CINTRICS в качестве наиболее валидного метода оценки долговременной зрительной памяти выделила задачу на ассоциативное запоминание пар объектов и местоположений (touchscreen object-location paired-associate learning, PAL).

Одним из наиболее распространенных методов скрининга эффективности соединений в отношении когнитивного дефицита при шизофрении является их применение при нарушении распознавания новых объектов в результате введения NMDA-антагонистов. Узнавание также ухудшается после неонатального разрушения вентральной части гиппокампа, активации иммунного ответа у матери, ранней социальной изоляции и в генетических моделях [16].

б. Социальные когнитивные функции

Нарушение социальных когнитивных функций значимо предопределяет функциональный исход шизофрении и отражает степень повседневного функционирования. Обработку эмоциональной информации у людей оценивают с помощью теста распознавания эмоций, в котором испытуемым демонстрируют изображения с различными выражениями лиц [23]. У крыс же проводят тесты социального взаимодействия, к примеру, измеряя время повторной коммуникации или сравнивая длительность ее с двумя другими крысами — ранее знакомой и встречаемой впервые. Также социальную активность можно оценивать, предоставляя крысе выбор между нахождением в отсеках с доступом к другому животному или без него (“трехкомнатный тест”, three-chamber test) [24]. От социальных ситуаций зависят звуковые сигналы крыс, которые можно делить на негативно окрашенные (22 кГц, более низкочастотные звуки, которые могут издаваться при встрече с хищником или агрессивных взаимодействиях между самцами) и положительно окрашенные высокочастотные сигналы (50 кГц) [25].

Нарушения социального функционирования были продемонстрированы в моделях острого и повторного введения NMDA-антагонистов, при воздействии фенциклидина в неонатальном периоде. Недостаток социального взаимодействия характерен также для других дизонтогенетических моделей [26], а также ряда трансгенных мышей, в том числе, с нарушениями функционирования гена *DISC1* [16]. К примеру, воздействие фенциклидина в процессе развития приводит к устойчивому нарушению социального взаимодействия, снижению мотивации к данному поведению в тесте предпочтения места; результаты применения антипсихотиков в отношении социальных когнитивных функций у таких животных разнятся, а долгосрочные эффекты и вовсе не были достигнуты [16]. Модели внутриутробной иммунной реакции приводят к нарушениям социального взаимодействия, эмпатии и вокализаций; связанные с этим механизмы пока что не изучены [27].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Среди фармакологических моделей наиболее важную роль играют методы, основанные на блокаде глутаматергических NMDA-рецепторов, разработка этих методов началась в конце 1980-х годов. Острое, повторное или раннее постнатальное введение NMDA-антагонистов (фенциклидина, кетамина, дизоцилпина) приводило к развитию у грызунов шизофреноподобной симптоматики, включая когнитивные нарушения. Показано, что повторные введения фенциклидина приводят к значитель-

ным нейрохимическим и поведенческим нарушениям, даже длительное время спустя после их прекращения [28]. Сохраняет актуальность и одна из первых фармакологических моделей шизофрении – амфетаминовая, основанная на введении животным агониста дофаминовых рецепторов 2 подтипа амфетамина (фенамина).

Амфетаминовая модель шизофрении. Хроническое введение амфетамина грызунам приводит к сенситизации его активирующего эффекта и нарушению когнитивных функций, связанных с ПФК (когнитивная гибкость, внимание), однако, не позволяет получить снижение интереса к социальному взаимодействию или нарушение пространственной зрительной памяти, т.е. функционирования гиппокампа [29–32].

Нами была предложена альтернативная дофаминергическая модель шизофрении с использованием противопаркинсонического препарата Леводопа + Карбидопа (Наком®). Было показано, что введение Леводопа + Карбидопа крысам вызывает гиперчувствительность к звуковым стимулам и стереотипное поведение, а также приводит к снижению социальных взаимодействий, исследовательской и двигательной активности крыс [33, 34].

В целом, модели, связанные с активацией преимущественно дофаминергической системы, хороши для воспроизведения позитивной симптоматики, но не когнитивных нарушений, т.е. их лицевая валидность в отношении когнитивного функционирования недостаточна.

Фенциклидиновая модель шизофрении. Введение фенциклидина, антагониста NMDA-рецепторов, здоровым добровольцам вызывает обратимые психотические симптомы, сопровождающиеся также и когнитивными нарушениями, что свидетельствует о роли глутамата в патогенезе когнитивного дефицита при шизофрении [35]. Острое, повторное или перинатальное введение фенциклидина приводит к нарушению памяти, внимания и обучения [36].

У грызунов острое введение фенциклидина вызывает моторное возбуждение, социальную отстраненность и нарушения когнитивных функций, однако, субхроническое или повторное его введение (к примеру, 2 раза в сутки в течение 7 дней, после чего следуют 7 дней без применения фенциклидина) имеет большую трансляционную ценность, поскольку приводит к восстановлению моторики и мотивации, а также воспроизведению эффектов у обезьян. Оно вызывает нарушения рабочей памяти, внимания и скорости обработки информации (в задаче 5-CSRTT), зрительной памяти (в тесте распознавания объекта) и проблемно-решающего поведения (в лабиринтах, задачах на когнитивную гибкость), т.е. дефицит как минимум в пяти из семи основных доменов когнитивного функционирования [37, 38]. Однако следует отметить, что нарушения преимпульсного торможения быстро купируются после прекращения введения фенциклидина, с чем могут быть связаны его разнящиеся эффекты при разных условиях проведения экспериментов (введение фенциклидина 5 дней подряд, оценка когнитивных функций через 3, а не 7 дней после последней дозы препарата при субхроническом введении необходимы для наблюдения когнитивного дефицита) [7, 39].

В механизмах возникающих когнитивных нарушений задействована регуляция генов, отвечающих за апоптоз, – проявление нейротоксического влияния NMDA-антагонистов преимущественно на лобную кору, а также снижение объема гиппокампа и дисфункция синапсов [40]. На модели с неонатальным введением NMDA-антагониста дизоцилпина (МК-801) было показано, что их когнитивные нарушения связаны с нарушениями синаптической пластичности в гиппокампе, в частности, зоны CA1 [41, 42] и что их можно предотвратить с помощью обогащения среды, которое приводит к восстановлению уровня нейротрофического фактора головного мозга в гиппокампе [43]. Это немаловажные данные, свидетельствующие о применимости этой модели для исследования факторов риска развития шизофрении, т.е. ее конструктивной валидности. В исследовании Kozela и соавт. 2020 г. было показано, что нарушения памяти у крыс после повторного введения кетамина сопряжены с измене-

ниями транскрипции ряда генов в клетках астро- и микроглии, связанных с синаптической пластичностью, и могут быть обращены с помощью однократного введения каннабидиола [44]. К сожалению, предсказательная валидность данной модели в отношении терапии когнитивных нарушений оставляет желать лучшего: у животных они могут быть обратимы под влиянием антипсихотиков второго поколения, что противоречит результатам клинических исследований [7]. С целью повышения валидности модели были предложены ее модификации с повторным введением фенциклидина в постнатальном периоде вместо использования взрослых животных [36]. Данные, касающиеся возникающих в результате таких манипуляций долгосрочных когнитивных нарушений, в том числе, и социального распознавания, разнятся.

Метиониновая модель шизофрении была предложена Wang с соавт. [45] на основании ранее полученных данных о том, что длительное введение метионина вызывает поведенческие реакции, которые имитируют определенные симптомы шизофрении, такие как социальный дефицит и предимпульсное торможение [46]. Моделирование заключается в введении аминокислоты L-метионина (750 мг/кг) самцам мышей линии Swiss Webster в возрасте 8–11 недель 2 раза в день в течение 7 дней. Авторы показали, что введение метионина вызывает поведенческие реакции, отражающих все три домена шизофренических симптомов, которые купируются с помощью антипсихотиков галоперидола и клозапина. Когнитивные нарушения у животных наблюдаются в тестах на социальное взаимодействие, предимпульсное торможение, распознавание новых объектов и обучаемость. Следует отметить, что когнитивные нарушения у больных шизофренией, которые принято оценивать на этапе ремиссии, не купируются в результате применения антипсихотиков, т.е. предиктивная валидность данной модели в отношении когнитивных расстройств недостаточна.

МОДЕЛИ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ

Модели шизофрении, связанные с развитием, достигаются с помощью введения митотоксина (ММ) во время беременности, материнской иммунной активации или разрушения в неонатальном периоде вентральной части гиппокампа. Эпидемиологические исследования указывают на связь инфекций во время беременности и шизофрении, и, соответственно, у грызунов используются такие модели материнских инфекций, как введение липополисахарида для вызова иммунной реакции по типу ответа на бактериальную инфекцию и введение синтетической двуцепочечной РНК – вирусную инфекцию. Среди моделей, связанных с развитием, также есть модели, включающие стресс в раннем возрасте, например, разлучение с матерью или социальная изоляция после периода материнского вскармливания.

Введение ММ на 17-е сутки беременности. ММ избирательно нарушает пролиферацию нейробластов центральной нервной системы, при этом не влияя на иные органы, количество крысят в помете или их массу тела [47]. У крыс пик нейрогенеза приходится на 15-е сутки беременности, поэтому введение ММ в это время приводит к особенно выраженным изменениям головного мозга (микроцефалии, снижению объема коры до 70%). Для моделирования более мягкой патологии, отражающей таковую при шизофрении, используют введение ММ на 17-е сутки беременности, когда пролиферация нейронов коры снижается. В результате удается получить более ограниченное и избирательное снижение объема неокортекса и частей лимбической системы, включая ПФК, энторинальную, затылочную кору, гиппокамп (снижается количество нейронов в СА2 и изменяется морфология клеток в других его зонах), но не расширение желудочков, свойственное больным шизофренией [48].

Нарушения поведения меняются в соответствии со временем введения ММ: при применении его на 14-е сутки гестации у потомства усиливается исследовательское поведение, на 15-е – появляется ночная гиперактивность, а на 16–17-е – снижается активность (разрушение холинергических нейронов полосатого тела сменяется гибелью дофаминергических нейронов). У крыс, получивших ММ на

17-е сутки внутриутробного развития, наблюдаются повышение спонтанной электрической активности дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и дополнительное усиление двигательной активности в ответ на введение амфетамина, эти изменения можно обратить с помощью инактивации вентральной части гиппокампа. Повышенная активность последней может быть связана с тем, что введение МАМ приводит к потере ГАМК-ергических парвальбумин-содержащих интернейронов, что характерно для больных шизофренией, это свидетельствует о конструктивной валидности модели [49].

Лицевая валидность данной модели в отношении когнитивных симптомов также является достойной. Среди когнитивных нарушений у крыс, получивших МАМ на 17-е сутки внутриутробного развития, наблюдаются нарушения когнитивной гибкости (переучивания в задаче Y-образного лабиринта, теста на пространственную память) [49], непосредственно пространственной памяти во взрослом возрасте [50], а также распознавания нового объекта и социальных когнитивных функций, что связывают, в том числе, со снижением содержания окситоцина и его рецепторов в ПФК; окситоцина, вазопрессина и их рецепторов в гипоталамусе [51]. Удивительно, что на этой модели не были испытаны фармакологические препараты, т.е. ее предиктивная валидность пока что неизвестна.

Модель материнской иммунной активации (МИА). Вторая модель осуществляется путем пренатальной иммунной активации с помощью системного введения побочного продукта репликации вируса, полирибоинозин-полирибоцитидиловой кислоты (поли I:C, 4 мг/кг⁻¹ GD15) беременным самкам, вызывающего острое повышение цитокинов, и изучение последствий такой иммунизации для потомства [28]. В результате такого воздействия у потомства развиваются когнитивные нарушения: увеличивается время достижения платформы при тесте с переучиванием в T-образном и в водном лабиринте [52]. Достаточно большое количество доказательств указывает на то, что у потомков грызунов и приматов, перенесших МИА во время беременности, наблюдаются анатомические, нейрохимические, электрофизиологические и поведенческие изменения, которые отмечаются при шизофрении [54–57], как и другие нарушения развития, включая аутизм [58]. Недавние исследования с использованием этой модели указывают на изменения в парвальбуминовых интернейронах и связанных с ними перинейрональных сетях (структурах внеклеточного матрикса, участвующих в структурной и синаптической пластичности) в префронтальной коре и гиппокампе, сопряженных с когнитивными нарушениями [59–61]. Кроме того, Yin и соавт. [62] показали на мышах, что в основе поведенческих изменений у потомства после МИА лежат нарушения в первичной соматосенсорной коре.

Социальная изоляция после периода материнского вскармливания. Социальная депривация крысят в раннем возрасте приводит к нарушению развития мозга и поведенческим изменениям во взрослом возрасте, включая нарушения фильтрации сенсорной информации и когнитивные нарушения [63, 64]. Среди нейробиологических изменений у данных животных, связанных с когнитивным функционированием и аналогичных наблюдающимся при шизофрении, выявляется уменьшение объема ПФК [65], снижение плотности шипиков дендритов [66], нарушение морфологии цитоскелета, снижение количества ГАМК-ергических интернейронов (клеток-канделябров) гиппокампа и ПФК [67], снижение плотности дофаминовых рецепторов 1-го подтипа [68]. Среди когнитивных нарушений, характерных для данной модели, – снижение памяти в тесте распознавания нового объекта [64] и когнитивной гибкости, что связывают с нарушением связей между ПФК и полосатым телом, но не зрительно-пространственной памяти [69]. При несомненной простоте и доступности данной модели, основным ее недостатком является вероятность обратности поведенческих эффектов в результате повторного тактильного контакта с людьми и избытка тестов на этапе развития [70], а также сомнительная предиктивная валидность в отношении коррекции когнитивных функций: к

примеру, было показано, что применение клозапина приводит к улучшению показателей когнитивной гибкости у крыс, чего не происходит у людей [71]. В последние годы на этой модели испытывают, к примеру, эффекты агонистов глицинового сайта NMDA-рецепторов, некоторые из которых способны улучшать память крыс без влияния на гиперактивность [72].

Разрушение вентральной части гиппокампа в неонатальном периоде. Разрушение вентральной части гиппокампа крыс, которая соответствует передней части гиппокампа у людей, на 7-й день жизни с помощью двусторонних инъекций иботеновой кислоты в данную область приводит к поведенческим нарушениям в постпубертатном периоде, связанным с нарушениями развития медиальной ПФК и прилежащего ядра, которые в норме получают выраженную иннервацию от вентральной части гиппокампа [73]. Нарушения пространственной и рабочей памяти возникают приблизительно на 25-й день жизни, снижение социальной активности и повышение уровня агрессии — на 35-й день, полный же спектр симптоматики, включающий в себя повышенную локомоторную активность в ответ на стресс, повышенную чувствительность системы подкрепления (которая не соответствует проявлениям шизофрении), а также к агонистам дофаминовых и NMDA-рецепторов и др., появляется примерно на 56-е сутки [74]. Было показано, что дефицит пространственной памяти у данных крыс связан с нарушением функционирования связей между гиппокампом и ПФК, но не гиппокампом и прилежащим ядром [75]. Снижение когнитивной гибкости, внимания и обработки зрительной информации также связаны с дисфункцией ПФК, что отражает клиническую реальность [76]. К недостаткам данного метода стоит отнести смертность, которая достигает 15%, а также наблюдаемое порой в 30–33% случаев достижение лишь одностороннего разрушения гиппокампа [7].

В целом, модели нарушения развития нервной системы позволяют исследовать процессы, приводящие к развитию когнитивных нарушений при шизофрении во время продромальной фазы заболевания, и помогут потенциальной разработке профилактического лечения для предотвращения когнитивных нарушений и прогрессирования психоза. Важным аспектом является лицевая валидность данных моделей в отношении времени развития патологии: долгосрочные нарушения возникают в постпубертатном периоде, как у пациентов с шизофренией.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Вклад генетического фактора в патогенез шизофрении долгое время был предметом изучения и стал основой для нескольких моделей на животных. Многочисленные гены-кандидаты были связаны с повышенным риском развития шизофрении, и большинство из этих генов связаны с белками, имеющими отношение к нейрональной пластичности, глутаматергической или дофаминергической передаче и синаптогенезу [77, 78]. Крупнейшее на сегодняшний день исследование ассоциации всего генома, включая данные из 37000 пациентов и 113000 контролей, было опубликовано в 2014 г. [79]. Из этого набора данных было идентифицировано 108 локусов, связанных с шизофренией. Многие из этих генов были использованы для создания животных моделей шизофрении, и новые локусы позволят создать еще больше моделей, в первую очередь, на мышах [28].

Учитывая значение генетических факторов в развитии шизофрении, также используются и соответствующие ее модели, преимущественно основанные на нарушении дофаминергической и глутаматергической передачи. К примеру, СОМТ является ферментом, который отвечает за разрушение дофамина, а полиморфизм его гена (вариант с валином вместо метионина в 158-м кодоне) приводит к повышению его активности и снижению уровня дофамина в ПФК, что проявляется в когнитивных нарушениях у мышей с соответствующей мутацией. Помимо этой модели, были созданы линии мышей с чрезмерной экспрессией D2-рецепторов в

стриатуме и недостатком отдельных субъединиц NMDA-рецепторов (NR1, NR2A или NR2B) [16].

Ген *DISC1* (disrupted-in-schizophrenia 1, нарушенный-при-шизофрении-1). Ген *DISC1*, кодирующий синаптический белок, который необходим для успешного формирования нейронов в пре- и постнатальном периоде и участвует в появлении синапсов, миграции нейронов и синаптической пластичности, был одним из первых генов, которые рассматривались в качестве причин развития шизофрении. Было создано семь линий трансгенных мышей с нарушениями функционирования гена *DISC1* [80], которые характеризуются расширением боковых желудочков, снижением толщины коры головного мозга и его объема, а некоторые из них – нарушениями структуры дендритов в гиппокампе. Данные о поведенческих отклонениях данных мышей разнятся, однако, есть свидетельства их нарушений пространственной рабочей памяти, социальных когнитивных и исполнительных функций при сохранности пространственной памяти и успешном распознавании новых объектов [27].

Ген, кодирующий белок дисбиндин. Дисбиндин – синаптический белок, регулирующий экзоцитоз, в том числе, выброс возбуждающих нейромедиаторов. Его ген рассматривается в качестве одного из генов-кандидатов, связанных с развитием шизофрении, и в дорсолатеральной ПФК и гиппокампе пациентов обнаруживается снижение его экспрессии. Мыши гомо- и гетерозиготные по гену, кодирующему дисбиндин, демонстрируют некоторые проявления, напоминающие симптоматику шизофрении. Среди когнитивной симптоматики – нарушение фильтрации сенсорной информации, рабочей и пространственной памяти, снижение интереса к социальному взаимодействию [7]. Оценка предиктивной валидности данных моделей в плане коррекции когнитивных нарушений пока что не была осуществлена.

Ген, кодирующий белок рилин. Рилин участвует в формировании синапсов и пластичности ЦНС, а его экспрессия снижена в мозжечке, гиппокампе и коре лобных долей больных шизофренией. В то время как гомозиготные по данному гену мыши-нокауты демонстрируют значительные нарушения функционирования, спонтанно-мутировавшие гетерозиготы имеют признаки, позволяющие рассматривать их как модель шизофрении, в том числе, к примеру, снижение плотности дендритных шипиков в коре лобных долей и гиппокампе; неожиданно наблюдать при этом, что у данных животных не нарушены когнитивные функции, связанные с ПФК (когнитивная гибкость, пространственная и рабочая память, внимание) [81].

Мыши-нокауты по гену циклина-D2 (cyclin-D2). Данная модель была предложена для изучения такого эндотипа, характерного для шизофрении, как гиперактивность передней части гиппокампа (повышения метаболизма в зоне CA1), которая позволяет предсказать переход от продромальной фазы к манифестации психоза у людей. Данное проявление наблюдается и у животных после пренатального воздействия МАМ. Говоря о патофизиологических основах когнитивных нарушений, животные с нокаутированным геном циклина-D2 характеризуются снижением содержания парвальбумин-содержащих нейронов в гиппокампе, особенно зоне CA1, и части неокортекса, но не в медиальной ПФК. Среди когнитивных нарушений выявляются нарушения когнитивной гибкости и рабочей памяти, но не внимания; сопоставление данных фактов позволяет расширить представления о патофизиологических взаимосвязях от генетических факторов через нейробиологические характеристики до когнитивных проявлений [82].

Линия мышей LgDel+/-. Делеция участка 16-й хромосомы у мышей является аналогом синдрома делеции 22q11.2 у человека. У таких мышей наблюдается сниженное содержание и пластичность парвальбумин-содержащих интернейронов и связанные с ними когнитивные нарушения, включающие дефицит исполнительских функций, а также нарушения социального поведения, которые могут быть обратимы с помощью хемогенетической активации парвальбумин-содержащих нейронов или введения антагонистов дофаминовых рецепторов 2-го подтипа в вентраль-

ной части гиппокампа или медиальной ПФК в период позднего подросткового возраста – критический период развития. Таким образом, данная модель может позволить тестировать методы раннего вмешательства при состояниях высокого риска развития шизофрении, что выделяет ее из ряда остальных методик [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует множество методов моделирования отдельных когнитивных нарушений, характерных для больных шизофренией, у животных, которые необходимы для дальнейшего развития психофармакологии и изучения патофизиологических механизмов, однако пока что ни один из этих методов не позволяет воспроизвести всю комплексную и неоднородную структуру когнитивного дефицита пациентов. Особое внимание привлекают онтогенетические модели, к примеру, модели с неонатальным введением NMDA-антагонистов или генетические модели LgDel+/-, нокауты по гену циклина-D2, которые могут быть применены для исследования факторов риска развития когнитивных нарушений при шизофрении и ранних вмешательств при состояниях высокого риска развития психоза, среди которых сейчас используют, в том числе, и методы когнитивной ремедиации [84].

Проанализировав представленную информацию, можно прийти к выводу, что конструктивная валидность большинства рассмотренных моделей далека от идеала, поскольку лишь отрывочно отражает патогенез когнитивных расстройств и шизофрении в целом. В большей степени удовлетворяет лицевая валидность моделей: во всех них обнаруживаются отдельные когнитивные нарушения, однако, одной из проблем может быть недостаток внимания к когнитивному функционированию, применение ограниченного набора тестов при валидации моделей и в доклинических фармакологических исследованиях.

В целом, несмотря на сложную гетерогенную этиологию шизофрении и наблюдающихся при ней когнитивных нарушений, которая включает в себя как влияние факторов окружающей среды, так и генетические факторы, модели на животных расширяют наши знания о патологии головного мозга при шизофрении. С дальнейшим совершенствованием моделей и нашего понимания патофизиологии когнитивных расстройств, характерных для шизофрении, возможна дальнейшая идентификация путей для фармакотерапии, улучшение тестирования потенциальных новых фармакологических агентов и разработка более эффективных методов лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках Государственного задания (тема № АААА-А18-118012290373-7 “Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов”).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шмуклер А.Б. Шизофрения. М. ГЭОТАР-Медиа. [Shmukler A.B. Schizophrenia [Schizophrenia]. Moscow. GEOTAR-Media. 2017. (In Russ)].
2. Keefe R.S., Harvey P.D. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 213: 11–37. 2012.
3. Al Dahhan N.Z., De Felice F.G., Munoz D.P. Potentials and Pitfalls of Cross-Translational Models of Cognitive Impairment. *Front. Behav. Neurosci.* 13: 48. 2019.
4. Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M., Barch D.M., Cohen J., Essock S., Fenton W.S., Frese F., Goldberg T.E., Heaton R.K., Keefe R.S., Kern R.S., Kraemer H., Stover E., Weinberger D.R., Zalcman S., Marder S.R. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry.* 56(5): 301–307. 2004.
5. Young J.W., Powell S.B., Risbrough V., Marston H.M., Geyer M.A. Using the MATRICES to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacol. Ther.* 122(2): 150–202. 2009.

6. Moore H., Geyer M.A., Carter C.S., Barch D.M. Harnessing cognitive neuroscience to develop new treatments for improving cognition in schizophrenia: CNTRICS selected cognitive paradigms for animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(9 Pt B): 2087–2091. 2013.
7. Jones C.A., Watson D.J., Fone K.C. Animal models of schizophrenia. *Br. J. Pharmacol.* 164(4): 1162–1194. 2011.
8. Lipska B.K., Weinberger D.R. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology.* 23: 223–239. 2000.
9. Lazar N.L., Neufeld R., Cain D.P. Contribution of non-primate animal models in understanding the etiology of schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* 36(4): 5–29. 2011.
10. Al Dahhan N.Z., De Felice F.G., Munoz D.P. Potentials and Pitfalls of Cross-Translational Models of Cognitive Impairment. *Front. Behav. Neurosci.* 13: 48. 2019.
11. Wong A.H., Josselyn S.A. Caution When Diagnosing Your Mouse with Schizophrenia: The Use and Misuse of Model Animals for Understanding Psychiatric Disorders. *Biol. Psychiatry.* 79(1): 32–38. 2016.
12. Callahan P.M., Terry A.V., Jr. Attention. *Handb. Exp. Pharmacol.* 228: 161–189. 2015.
13. Young J.W., Light G.A., Marston H.M., Sharp R., Geyer M.A. The 5-choice continuous performance test: evidence for a translational test of vigilance for mice. *PLoS One.* 4(1): e4227. 2009.
14. Lustig C., Kozak R., Sarter M., Young J.W., Robbins T.W. CNTRICS final animal model task selection: control of attention. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(9 Pt B): 2099–2110. 2013.
15. Amitai N., Markou A. Disruption of performance in the five-choice serial reaction time task induced by administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: relevance to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* 68(1): 5–16. 2010.
16. Nikiforuk A. Assessment of cognitive functions in animal models of schizophrenia. *Pharmacol. Rep.* 70(4): 639–649. 2018.
17. Dudchenko P.A., Talpos J., Young J., Baxter M.G. Animal models of working memory: a review of tasks that might be used in screening drug treatments for the memory impairments found in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(9 Pt B): 2111–2124. 2013.
18. Gilmour G., Arguello A., Bari A., Brown V.J., Carter C., Floresco S.B., Jentsch D.J., Tait D.S., Young J.W., Robbins T.W. Measuring the construct of executive control in schizophrenia: defining and validating translational animal paradigms for discovery research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37(9 Pt B): 2125–2140. 2013.
19. Goetghebuer P.D., Dias R. The attentional set-shifting test paradigm in rats for the screening of novel pro-cognitive compounds with relevance for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 20(31): 5060–5068. 2014.
20. Tait D.S., Chase E.A., Brown V.J. Attentional set-shifting in rodents: a review of behavioural methods and pharmacological results. *Curr. Pharm. Des.* 20(31): 5046–5059. 2014.
21. Grayson B., Leger M., Piercy C., Adamson L., Harte M., Neill J.C. Assessment of disease-related cognitive impairments using the novel object recognition (NOR) task in rodents. *Behav. Brain Res.* 285: 176–193. 2015.
22. Ameen-Ali K.E., Easton A., Eacott M.J. Moving beyond standard procedures to assess spontaneous recognition memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 53: 37–51. 2015.
23. Green M.F., Horan W.P., Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 16(10): 620–631. 2015.
24. Wilson C.A., Koenig J.I. Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24(5): 759–773. 2014.
25. Wöhr M., Engelhardt K.A., Seffer D., Sungur A.Ö., Schwarting R.K.W. Acoustic communication in rats: effects of social experiences on ultrasonic vocalizations as socioaffective signals. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 30: 67–89. 2017.
26. Moser P. Evaluating negative-symptom-like behavioural changes in developmental models of schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24(5): 774–787. 2014.
27. Kimoto S., Makinodan M., Kishimoto T. Neurobiology and treatment of social cognition in schizophrenia: Bridging the bed-bench gap. *Neurobiol. Dis.* 131: 104315. 2019.
28. Winship I.R., Dursun S.M., Baker G.B., Balista P.A., Kandratavicius L., Maia-de-Oliveira J.P., Hallak J., Howland J.G. An Overview of Animal Models Related to Schizophrenia. *Can. J. Psychiatry.* 64(1): 5–17. 2019.
29. Featherstone R.E., Rizos Z., Kapur S., Fletcher P.J. A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. *Behav. Brain Res.* 189: 170–179. 2008.
30. Sams-Dodd F. A test of the predictive validity of animal models of schizophrenia based on phenylclidine and D-amphetamine. *Neuropsychopharmacology.* 18(4): 293–304. 1998.
31. Geyer M.A., Ellenbroek B.A. Animal behaviour models of the mechanisms underlying antipsychotic atypicality. *Prog. Neurobiophys.* 27: 1071–1079. 2003.
32. Wang M., Pei L., Fletcher P.J., Kapur S., Seeman Ph., Liu S. Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization. *Mol. Brain.* 3: 25. 2010.
33. Кучер Е.О., Езоров А.Ю., Черникова Н.А., Филатова Е.В. Моделирование экспериментальной шизофрении при помощи Леводопы + Карбидопы. *Журн. эволюционной био-*

- химии и физиологии. 49(5): 352–356. 2013. [Kutcher E.O., Egorov A.Yu., Chernikova N.A., Filatova E.V. Modeling experimental schizophrenia using Levodopa + Carbidopa. J. Evol. Biochem. Physiol. 49(5): 352–356. 2013. (In Russ)].
34. Кучер Е.О., Егоров А.Ю., Филатова Е.В. Влияние этанола на социальное поведение, исследовательскую и двигательную активность крыс при экспериментальном моделировании шизофрении. Психическое здоровье. 7: 16–23. 2019. [Kutcher E.O., Egorov A.Yu., Filatova E.V. Influence of ethanol on social behavior, exploratory and motor activity of rats in experimental model of schizophrenia. Mental Health. 7: 16–23. 2019. (In Russ)].
 35. Javitt D.C., Zukin S.R. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. Am. J. Psychiatry. 148(10): 1301–1308. 1991.
 36. Mouri A., Noda Y., Enomoto T., Nabeshima T. Phencyclidine animal models of schizophrenia: Approaches from abnormality of glutamatergic neurotransmission and neurodevelopment. Neurochem. Int. 51: 173–184. 2007.
 37. Amitai N., Semenova S., Markou A. Cognitive-disruptive effects of the psychotomimetic phencyclidine and attenuation by atypical antipsychotic medications in rats. Psychopharmacology. (Berl.). 193: 521–537. 2007.
 38. Neill J.C., Barnes S., Cook S., Grayson B., Idris N.F., McLean S.L., Snigdha S., Rajagopal L., Harte M.K. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. Pharmacol. Ther. 128(3): 419–432. 2010.
 39. Tenn C.C., Kapur S., Fletcher P.J. Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. Psychopharmacology. (Berl.). 180(2): 366–376. 2005.
 40. Takahashi M., Kakita A., Futamura T., Watanabe Y., Mizuno M., Sakimura K., Castren E., Nabeshima T., Someya T., Nawa H. Sustained brain-derived neurotrophic factor up-regulation and sensorimotor gating abnormality induced by postnatal exposure to phencyclidine: comparison with adult treatment. J. Neurochem. 99: 770–780. 2006.
 41. Bartsch J.C., Schott B.H., Behr J. Hippocampal dysfunction in schizophrenia and aberrant hippocampal synaptic plasticity in rodent model psychosis: a selective review. Pharmacopsychiatry. <https://doi.org/10.1055/a-0960-9846>
 42. Hernández-Frausto M., López-Rubalcava C., Galván E.J. Progressive Alterations in Synaptic Transmission and Plasticity of Area CA1 Precede the Cognitive Impairment Associated with Neonatal Administration of MK-801. Neuroscience. 404: 205–217. 2019.
 43. Faatehi M., Basiri M., Nezhadi A., Shabani M., Masoumi-Ardakani Y., Soltani Z., Nozari M. Early enriched environment prevents cognitive impairment in an animal model of schizophrenia induced by MK-801: Role of hippocampal BDNF. Brain. Res. 1711: 115–119. 2019.
 44. Kozela E., Krawczyk M., Kos T., Juknat A., Vogel Z., Popik P. Cannabidiol improves cognitive impairment and reverses cortical transcriptional changes induced by ketamine, in schizophrenia-like model in rats. Mol. Neurobiol. 57(3): 1733–1747. 2020.
 45. Wang L., Alachkar A., Sanathara N., Belluzzi J.D., Wang Z., Civelli O. A methionine-induced animal model of schizophrenia: face and predictive validity. Int. J. Neuropsychopharmacol. 18(12): pyv054. 2015.
 46. Tremolizzo L., Carboni G., Ruzicka W.B., Mitchell C.P., Sugaya I., Tueting P., Sharma R., Grayson D.R., Costa E., Guidotti A. An epigenetic mouse model for molecular and behavioral neuropathologies related to schizophrenia vulnerability. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99: 17095–17100. 2002.
 47. Cattabeni F., DiLuca M. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. Physiol. Rev. 77: 199–215. 1997.
 48. Matricon J., Bellon A., Frieling H., Kebir O., Le Pen G., Beuvon F., Daumas-Duport C., Jay T.M., Krebs M.-O. Neuropathological and reelin deficiencies in the hippocampal formation of rats exposed to MAM; differences and similarities with schizophrenia. PLoS ONE. 5: e10291. 2010.
 49. Moore H., Jentsch J.D., Ghajarnia M., Geyer M.A., Grace A.A. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. Biol. Psychiatry. 60: 253–264. 2006.
 50. Hazane F., Krebs M.O., Jay T.M., Le Pen G. Behavioral perturbations after prenatal neurogenesis disturbance in female rat. Neurotox. Res. 15(4): 311–320. 2009.
 51. Potasiewicz A., Holuj M., Litwa E., Gzielo K., Socha L., Popik P., Nikiforuk A. Social dysfunction in the neurodevelopmental model of schizophrenia in male and female rats: Behavioural and biochemical studies. Neuropharmacology. 170: 108040. 2020.
 52. Zuckerman L., Rehavi M., Nachman R., Weiner I. Immune activation during pregnancy in rats leads to a postpubertal emergence of disrupted latent inhibition, dopaminergic hyperfunction, and altered limbic morphology in the offspring: a novel neurodevelopmental model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 28(10): 1778–1789. 2003.
 53. Zuckerman L., Weiner I. Maternal immune activation leads to behavioral and pharmacological changes in the adult offspring. J. Psychiatr. Res. 39(3): 311–323. 2005.
 54. Howland J.G., Cazakoff B.N., Zhang Y. Altered object-in-place recognition memory, prepulse inhibition, and locomotor activity in the offspring of rats exposed to a viral mimetic during pregnancy. Neuroscience. 201: 184–198. 2012.

55. Machado C.J., Whitaker A.M., Smith S.E., Patterson P.H., Bauman M.D. Maternal immune activation in nonhuman primates alters social attention in juvenile offspring. *Biol. Psychiatry*. 77(9): 823–832. 2015.
56. Meyer U. Prenatal poly (I: C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol. Psychiatry*. 75: 307–315. 2014.
57. Zhang Y., Cazakoff B.N., Thai C.A., Howland J.G. Prenatal exposure to a viral mimetic alters behavioural flexibility in male, but not female, rats. *Neuropharmacology*. 62(3): 1299–1307. 2012.
58. Careaga M., Murai T., Bauman M.D. Maternal immune activation and autism spectrum disorder: from rodents to nonhuman and human primates. *Biol. Psychiatry*. 81(5): 391–401. 2017.
59. Giovanoli S., Weber L., Meyer U. Single and combined effects of prenatal immune activation and peripubertal stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation. *Brain. Behav. Immun.* 40: 48–54. 2014.
60. Paylor J.W., Lins B.R., Greba Q., Moen N., de Moraes R.S., Howland J.G., Winship I.R. Developmental disruption of perineuronal nets in the medial prefrontal cortex after maternal immune activation. *Sci. Rep.* 6: 375–380. 2016.
61. Stullet P., Cabungcal J.H., Coyle J., Didriksen M., Gill K., Grace A.A., Hensch T.K., LaMantia A.S., Lindemann L., Maynard T.M., Meyer U., Morishita H., O'Donnell P., Puhl M., Cuenod M., Do K.Q. Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 22(7): 936–943. 2017.
62. Shin Yim Y., Park A., Berríos J., Lafourcade M., Pascual L.M., Soares N., Yeon Kim J., Kim S., Kim H., Waisman A., Littman D.R., Wickersham I.R., Harnett M.T., Huh J.R., Choi G.B. Reversing behavioural abnormalities in mice exposed to maternal inflammation. *Nature*. 549(7673): 482–487. 2017.
63. Fone K.C., Porkess M.V. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents—relevance to developmental neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32(6): 1087–1102. 2008.
64. Marsden C.A., King M.V., Fone K.C. Influence of social isolation in the rat on serotonergic function and memory—relevance to models of schizophrenia and the role of 5-HT₆ receptors. *Neuropharmacology*. 61(3): 400–407. 2011.
65. Schubert M.I., Porkess M.V., Dashdorj N., Fone K.C., Auer D.P. Effects of social isolation rearing on the limbic brain: a combined behavioral and magnetic resonance imaging volumetry study in rats. *Neuroscience*. 159(1): 21–30. 2009.
66. Silva-Gómez A.B., Rojas D., Juárez I., Flores G. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical and hippocampal pyramidal neurons in postweaning social isolation rats. *Brain Res.* 983(1–2): 128–136. 2003.
67. Bloomfield C., French S.J., Jones D.N., Reavill C., Southam E., Cilia J., Totterdell S. Chandelier cartridges in the prefrontal cortex are reduced in isolation reared rats. *Synapse*. 62(8): 628–631. 2008.
68. Toua C., Brand L., Möller M., Emsley R.A., Harvey B.H. The effects of sub-chronic clozapine and haloperidol administration on isolation rearing induced changes in frontal cortical N-methyl-D-aspartate and D1 receptor binding in rats. *Neuroscience*. 165(2): 492–499. 2010.
69. Quan M.N., Tian Y.T., Xu K.H., Zhang T., Yang Z. Post weaning social isolation influences spatial cognition, prefrontal cortical synaptic plasticity and hippocampal potassium ion channels in Wistar rats. *Neuroscience*. 169(1): 214–222. 2010.
70. Weiss I.C., Feldon J., Domesey A.M. Isolation rearing-induced disruption of prepulse inhibition: further evidence for fragility of the response. *Behav. Pharmacol.* 10(2): 139–149. 1999.
71. Li N., Wu X., Li L. Chronic administration of clozapine alleviates reversal-learning impairment in isolation-reared rats. *Behav. Pharmacol.* 18(2): 135–145. 2007.
72. Fone K.C.F., Watson D.J.G., Billiras R.J., Sicard D.I., Dekeyne A., Rivet J.M., Gobert A., Millan M.J. Comparative pro-cognitive and neurochemical profiles of glycine modulatory site agonists and glycine reuptake inhibitors in the rat: potential relevance to cognitive dysfunction and its management. *Mol. Neurobiol.* <https://doi.org/10.1007/s12035-020-01875-9>
73. Tseng K.Y., Chambers R.A., Lipska B.K. The neonatal ventral hippocampal lesion as a heuristic neurodevelopmental model of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 204: 295–305. 2009.
74. Lipska B.K. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Rev. Psychiatry. Neurosci.* 29: 282–286. 2004.
75. Brady A.M., Saul R.D., Wiest M.K. Selective deficits in spatial working memory in the neonatal ventral hippocampal lesion rat model of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 59: 605–611. 2010.
76. Marquis J.P., Goulet S., Dore F.Y. Neonatal ventral hippocampus lesions disrupt extra-dimensional shift and alter dendritic spine density in the medial prefrontal cortex of juvenile rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90: 339–346. 2008.
77. Tse M.T., Piantadosi P.T., Floresco S.B. Prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid transmission and cognitive function: drawing links to schizophrenia from preclinical research. *Biol. Psychiatry*. 77(11): 929–939. 2015.
78. Farrell M.S., Werge T., Sklar P., Owen M.J., Ophoff R.A., O'Donovan M.C., Corvin A., Cichon S., Sullivan P.F. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Mol. Psychiatry*. 20(5): 555–562. 2015.

79. *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium*. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 511(7510): 421–427. 2014.
80. *Jaaro-Peled H.* Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models. *Prog. Brain Res.* 179: 75–86. 2009.
81. *Krueger D., Howell J., Hebert B., Olausson P., Taylor J., Nairn A.* Assessment of cognitive function in the heterozygous reeler mouse. *Psychopharmacology. (Berl.)*. 189: 95–104. 2006.
82. *Grimm C.M., Aksamaz S., Schulz S., Teutsch J., Sicinski P., Liss B., Kätzel D.* Schizophrenia-related cognitive dysfunction in the Cyclin-D2 knockout mouse model of ventral hippocampal hyperactivity. *Transl. Psychiatry*. 8(1): 212. 2018.
83. *Mukherjee A., Carvalho F., Eliez S., Caroni P.* Long-lasting rescue of network and cognitive dysfunction in a genetic schizophrenia model. *Cell*. 178(6): 1387–1402.e14. 2019.
84. *Glenthøj L.B., Hjorthøj C., Kristensen T.D., Davidson C.A., Nordentoft M.* The effect of cognitive remediation in individuals at ultra-high risk for psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophr.* 3: 1–7. 2017.

Animal Models of Cognitive Impairment in Schizophrenia

M. V. Dorofeykova^{a, *}, E. O. Kutcher^{a, b}, N. N. Petrova^b, and A. Yu. Egorov^{a, b, c}

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia*

^b*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

^c*Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia*

*e-mail: mvdorofeykova@mail.ru

Cognitive impairment in schizophrenia is currently seen as the third core group of symptoms along with negative and positive symptoms. Cognitive impairment is found in the vast majority of patients and determines the functional outcome of the disease. The article offers a review of literature on animal models of cognitive impairment in schizophrenia. Pharmacological, developmental, genetic models, their mechanisms and typical manifestations, as well as methods for assessing cognitive functions in rodents are covered. At present, there are many animal models of schizophrenia-related individual cognitive dysfunctions which are necessary for the further development of psychopharmacology and the study of pathophysiological mechanisms, but so far none of them can reproduce the entire complex and heterogeneous structure of the cognitive deficits of patients. Ontogenetic models that can be used to study risk factors for schizophrenia and early interventions in high-risk states for psychosis seem particularly interesting.

Keywords: animal modeling, schizophrenia, cognitive functioning, cognitive impairment, preclinical research

ЦИТИРОВАТЬ:

Дорофейкова М.В., Кучер Е.О., Петрова Н.Н., Егоров А.Ю. Экспериментальные модели когнитивных нарушений при шизофрении. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 106(11): 1325–1339.

DOI:10.31857/S0869813920110059

TO CITE THIS ARTICLE:

Dorofeykova M.V., Kutcher E.O., Petrova N.N., Egorov A.Yu. Animal Models of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Russian Journal of Physiology*. 106(11): 1325–1339.

DOI:10.31857/S0869813920110059