

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ**

А.М. СКРИПНІКОВ, П.В. КИДОНЬ

**ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ШИЗОФРЕНІЇ:
СУЧАСНИЙ СТАН ВИВЧЕННЯ ПРОБЛЕМИ**

Навчальний посібник

Полтава 2019

УДК 616.895.8

Рекомендовано Центральною методичною комісією Української медичної стоматологічної академії як навчальний посібник для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України, протокол №8 від 30 травня 2019 року.

Автори:

А.М. Скрипніков, П.В. Кидонь

Рецензенти:

Завідувач кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, доктор медичних наук, професор Н.В. Литвиненко

Завідувач жіночого загальнопсихіатричного відділення первинного психотичного епізоду Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна психіатрична лікарня ім. О.Ф. Мальцева Полтавської обласної ради», кандидат медичних наук, доцент Телюков О.С.

Скрипніков А.М., Кидонь П.В. Етіологія та патогенез шизофренії: сучасний стан вивчення проблеми. Полтава: АСМІ, 2019. 51 с.

У навчальному посібнику описані сучасні гіпотетичні моделі етіології та патогенезу шизофренії.

Для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України.

УДК 616.895.8

ВСТУП

Остаточне вирішення проблеми етіології та патогенезу будь-якої хвороби стає ключем до її успішного лікування. Засновниками нозологічної психіатрії вважають А. Бейля та Ф. Пінеля, котрі виділили першу нозологічну одиницю в психіатрії – прогресивний параліч. Вподальшому було встановлено збудника цього захворювання, детально вивчено його етіологію та патогенез та запропоновані ефективні методи лікування. Це призвело до того, що прогресивний параліч з найпоширенішої патології психіатричних стаціонарів початку ХХ ст. перетворився на вкрай рідкісну у ХХІ ст.

Шизофренія була вперше описана понад століття тому, але біологічні процеси, що лежать в основі розвитку захворювання, остаточно не встановлені. Незважаючи на досягнення світової психіатрії в області нейробіології шизофренії і визначення деяких ключових механізмів дії високоактивних антипсихотичних засобів, причини і сутність цього захворювання залишаються недостатньо вивченими. Частково це було пов'язано з тим, що було практично неможливо змоделювати захворювання на культурі клітин або у тварин. У силу гетерогенності симптоматики і прогнозу при шизофренії не виділено єдиного етіологічного фактора, який можна було б вважати основним. Тому до сьогодні не існує не тільки єдиної концепції етіології та патогенезу шизофренії, але і уявлень, які б поділяли всі психіатричні школи.

Дослідження етіології та патогенезу шизофренії почалися задовго до виділення її в якості самостійного захворювання. Їх вивчали в межах розладів, об'єднаних пізніше поняттям ранньої деменції. Вони розвивалися в широкому діапазоні – від психодинамічних та антропологічних до фізіологічних, анатомічних і генетичних аспектів. На перших етапах вивчення етіології і патогенезу шизофренії ці напрямки були відносно ізольованими. Більш того, в трактуванні природи психічних порушень одні підходи (психодинамічні тощо) протиставлялися іншим (генетичним, анатомо-фізіологічним). Розвиток цих підходів ґрунтувався на різних концепціях щодо сутності шизофренії. Школа «психіків» розглядала шизофренію як наслідок психічної травми в ранньому дитячому віці або впливу інших мікросоціальних і психогенних факторів. Школа «соматиків» намагалася пояснити механізми розвитку

шизофренічних психозів порушеннями біологічних процесів в різних органах та системах організму (мозок, печінка, кишечник, залози внутрішньої секреції та ін.). Первинність і вторинність, а також співвідношення психічних і біологічних факторів в патогенезі цього захворювання продовжують цікавити дослідників до теперішнього часу. Тому причини і механізми розвитку шизофренії доцільно розглядати, використовуючи мультифакторний підхід, який інтегрує численні гіпотези її етіології та патогенезу.

У навчальному посібнику зібрані та систематизовані результати останніх досліджень щодо вивчення етіології та патогенезу шизофренії. На нашу думку, дані, висвітлені в посібнику, будуть корисними при вивченні «Психіатрії» лікарями-інтернами та лікарями-слухачами закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України.

I. ГЕНЕТИЧНІ ГІПОТЕЗИ

Генетичні гіпотези походження шизофренії обґрунтовані дослідженнями ризику хвороби у моно- та дизиготних близнюків, сибсів, батьків і дітей, всиновлених дітей від батьків, які страждають на шизофренію. У ході досліджень, присвячених генетиці шизофренії, виявлені дані, відповідні гіпотезі про наявність генетичного базису шизофренії, що свідчать про те, що гени ураженого суб'єкта створюють схильність до шизофренії. Ідентифіковані численні гени-кандидати, які можуть брати участь у розвитку шизофренії, будучи залученими в процес розвитку нервової системи, формування мозкових структур (динаміки цитоскелету синаптичних контактів) і нейротрансмітерних систем (серотонінергічні, глутаматергічні, дофамінергічні та ін.) мозку. За весь період генетичних досліджень шизофренії, розладів шизофренічного спектру і ендогенних афективних розладів було проаналізовано понад 1000 генів і 8785 генетичних поліморфізмів. У цьому контексті особливої уваги заслуговують гени активатори оксидази D-амінокислот DAOA, оксидази D-амінокислот DAOA (ферменту, який руйнує D-серин), COMT (ферменту катехол-О-метилтрансферази), GAD1 (ферменту глутаматної декарбоксилази), DTNBP1 (синаптичного білка дисбіндину), NRG-1 та -3 (білків нейрегулінів-1, -3), DISC1 (багатофункціонального білка), RGS4 (регулятора G-протеїнопосередкованої сигналізації 4).

Є відомості, що ця хвороба зумовлена одним геном (моногенна гіпотеза) з варіативною експресивністю і неповною пенетрантністю, невеликою кількістю генів (олігогенна гіпотеза), численною кількістю генів (полігенна гіпотеза) або великою кількістю мутацій. Жодна з них не має достатнього наукового підтвердження, але є підстави вважати, що полігенна теорія більше узгоджується з особливостями клінічних проявів шизофренії. Це обумовлене тим, що захворювання може успадковуватися за відсутності його в обох батьків; захворювання, що виникло може мати різну тяжкість; у хворих на тяжку шизофренію більше родичів, хворих на шизофренію; ризик розвитку захворювання знижується із зменшенням числа загальних генів; виникнення хвороби можливе за наявності хворих родичів як з боку матері, так і з боку батька.

Хворі на шизофренію, у яких немає родичів-шизофреніків, тобто немає спадкової генетичної схильності до шизофренії від попередніх поколінь, мають у вісім разів більше мутацій *de novo* генів, залучених у розвиток мозку, ніж у здорових людей (малі генетичні мутації – так звані одонуклеотидні поліморфізми). Вчені не виявили самовільних мутацій у хворих на шизофренію, у яких є сімейна історія хвороби.

Як консенсусну висунуто гіпотезу генетичної неоднорідності шизофренії. Деякі автори висловлюють припущення, що основою цієї недуги є шизотип – носій маркерів шизотаксії, який будучи нейтральним інтегративним дефектом, проявляється під впливом чинників середовища як патологічний процес. Шизотаксія відзначається у 20-50% родичів першого ступеня споріднення хворих на шизофренію. Ця гіпотеза переключається з класичним вченням А. В. Снежневського про *posos et pathos* шизофренії.

У центрі уваги знаходяться також можлива роль епігенетичних факторів при шизофренії (тобто можуть існувати інші фактори, не пов'язані зі специфічною послідовністю генів, які здатні впливати на шлях успадкування цього розладу) та ідентифікація важливих ендотипів під генетичним контролем. Аналіз робіт останніх років дозволяє припустити, що порушення, що призводять до прояву захворювання, формуються при заплідненні або в ембріональний період при формуванні епігенома, і вони можуть бути пов'язані із змінами обмінних процесів, зокрема процесів метилування (у тому числі з нестачею фолієвої кислоти і високим рівнем гомоцистеїну). Наприклад, голодування (один з найважливіших модуляторів епігенезу) у період запліднення і першої половини вагітності в 2,5 рази збільшує ризик розвитку шизофренії.

Конкордантність однойцевих близнюків щодо шизофренії за даними різних авторів коливається від 30% до 90%, дwoйцевих – від 5% до 17%. У дітей, у яких обоє батьків страждають на цю недугу, шизофренія розвивається у 15-40% випадків, а якщо лише один з батьків – у 12%. Виявлено, що чим шизофренія тяжча, тим більше ймовірність того, що близнюки виявляться конкордантними щодо цього

захворювання. Чим тісніший зв'язок будь-якого суб'єкта з ураженим пробандом, тим більше у нього ймовірність захворіти на шизофренію.

Найпереконливіші свідчення щодо ролі генетичних чинників у розвитку шизофренії було отримано від час вивчення груп дітей, батьки яких хворіли на шизофренію. Ці діти із самого народження були ізольовані від біологічних батьків і прийняті у «здорові» родини. Виявилось, що виховання в цих родинках не зменшило частоту розвитку захворювання в дітей. В одних випадках симптоматика і перебіг шизофренії можуть бути подібними до клінічної картини психічної хвороби когось з рідних хворого, в інших – генетичні чинники визначають надмірно підвищену чутливість до будь-яких, навіть незначних стресів. Така чутливість і підвищена ранимість призводять до поступового розвитку у хворого захисної реакції, яка стає основою психопатологічної симптоматики шизофренії, насамперед її основних проявів – аутизму, абулії й емоційного притуплення.

Генетичні дослідження шизофренії дозволяють припускати, що з цим розладом, очевидно, пов'язані деякі хромосомні ділянки. Шизофренія – розлад, що не зчеплений із статтю; ступінь ризику не залежить від того, хто з батьків хворий. Передається схильність до шизофренії за рецесивним типом.

II. КОНСТИТУЦІАЛЬНІ ГІПОТЕЗИ

Конституціональні гіпотези походження шизофренії свідчать про те, що конституціональні чинники беруть участь у формуванні ступеня вираженості та реактивності хворобливого процесу.

Так, у жінок і чоловіків-гінекоморфів ця недуга перебігає більш сприятливо і з тенденцією до періодичності, в осіб, старших 40 років, перебіг хвороби також є сприятливим. На підставі даних цих епідеміологічних, експериментальних і клінічних досліджень була сформульована естрагенпротективна концепція патогенезу шизофренії. У чоловіків астеничної конституції перебіг шизофренії здебільшого безперервний, а у жінок пікнічної конституції – частіше періодичний.

Вченими виявлено, що з трьох тотальних розмірів тіла в групі чоловіків з параноїдною шизофренією статистично достовірно менші окружність грудей, стегон та індексу Ліві-Бругша (відношення окружності грудей до довжини тіла). Окрім того у групі чоловіків з параноїдною шизофренією статистично достовірно рідше зустрічається найпоширеніший пальцевий візерунок "ульнарна петля": якщо серед здорових людей в середньому він зустрічається на семи пальцях, то в групі хворих – лише на п'яти. Рідкий складний складений візерунок "подвійна петля" достовірно частіше виявляється в групі хворих. Найскладніший пальцевий візерунок "завиток" в групі хворих зустрічається в середньому на трьох пальцях, а в групі здорових – на двох. Рідкісний візерунок "радіальна петля" у групі хворих зустрічається вдвічі частіше, ніж у групі здорових людей, і видається, що відмінності в частоті цього візерунка не досягають рівня статистичної значимості лише в результаті його рідкості. Враховуючи те, що дерматогліфічний малюнок формується з 10 по 22 тиждень ембріогенезу, робиться висновок про пренатальне формування аномальних дизембріогенетичних рис будови у хворих на шизофренію.

В останні десятиріччя почали вести розмови про можливу перевагу виникнення шизофренічної симптоматики в залежності від наявності в майбутнього пацієнта тієї або іншої міжпівкулевої асиметрії, що серед хворих шизофренією більше ліворуких. В залежності від переваги правої або лівої півкулі у хворих на шизофренію і інші психічні та нервові захворювання відзначаються розбіжності в показниках ЕЕГ та

інших фізіологічних тестів, психопатологічних симптомів, в реакціях на терапевтичні впливи, у можливостях адаптації до природного та соціального середовища і т.ін.

Однак сама конституція не визначає однозначно, чи людина захворіє на шизофренію. Морфологічні дисплазії переважно свідчать про можливу атипію процесу, такі хворі гірше піддаються лікуванню.

III. ЕВОЛЮЦІЙНІ ГІПОТЕЗИ

Еволюційні гіпотези походження шизофренії розглядають її генез у межах еволюційного процесу чи як «плату» за підвищення рівня середнього інтелекту в популяції і технологічний прогрес, або як «прихований потенціал» прогресу, який поки що не отримав своєї ніші.

Ці гіпотези відзначають, що в етіології шизофренії істотну роль грають індустріалізація та урбанізація. Вважається, що основний вплив на розвиток і перебіг захворювання надають стреси, пов'язані з цими факторами.

Біологічною моделлю хвороби вважають реакцію застигання – втечі. Пацієнти, що страждають на шизофренію, мають низку селективних переваг, вони стійкіші до радіаційного, больового і температурного шоку. З клінічної практики відомо, що хворим на шизофренію притаманна висока толерантність до больових впливів, часто більшість соматичних захворювань, які зазвичай у психічно здорових людей супроводжуються вираженим больовим синдромом (проривна виразка шлунка, інфаркт міокарда тощо), у них протікають латентно, без характерних клінічних проявів. Виявлено, що рівень порогу больової чутливості був підвищений у обстежуваних хворих шизофренією в порівнянні з групою практично здорових осіб у 2,1 рази. Деякі автори стверджують, що середній рівень інтелекту здорових дітей батьків, які страждають на шизофренію, нижчий.

Існують еволюційні відмінності в експресії певних генів, що беруть участь в енергетичному обміні в тканині головного мозку у приматів (шимпанзе) і людини. За допомогою магнітно-резонансної спектроскопії були встановлені відмінності в концентрації 21 найбільш значимого метаболіту, тоді як у хворих на шизофренію і здорових людей відмінності стосувалися концентрації лише 9 з них, а по 8 кількісні зміни при шизофренії мали тенденцію, протилежно спрямовану еволюційним змінам у людини. На думку авторів, це свідчить про деякий енергетичний «недорозвиток» мозку у хворих.

Згідно з однією з теорій, шизофренія забезпечує певний вид репродуктивної переваги в її менш домінуючих або непорогових формах. Наприклад, властивості шизофренії, пов'язані з відхиленням мисленням, в певних обставинах можуть давати

деяким людям репродуктивну перевагу. Шизофренія пов'язана зі здатністю генерувати незвичні асоціації при вирішенні нових проблем.

IV. ЕКОЛОГІЧНІ ГІПОТЕЗИ

Екологічні гіпотези походження шизофренії пояснюють факт переважного народження хворих на цю недугу в холодну пору року впливом пренатального дефіциту вітамінів, його мутагенною дією в період весняного запліднення. Цікавим доказом цієї гіпотези може слугувати справжня епідемія цього захворювання у другого покоління емігрантів до Великобританії з країн Афро-Карибського басейну. За даними Harrison і співавт. показники ретельно діагностованої шизофренії серед жителів Ноттінгема афро-карибського походження були в шість разів вище, ніж у корінного населення, при цьому більшість хворих були емігрантами другого покоління. Те, що захворюваність зросла у другому поколінні, виключає патогенетичну роль психологічного стресу, пов'язаного з фактом еміграції. Найбільш задовільне пояснення цьому явищу знаходять у зміні «антигенної» структури середовища проживання.

V. ЕНДОКРИННІ ГІПОТЕЗИ

Висловлено багато припущень про механізми, що пояснюють розвиток психотичних симптомів при шизофренії, за умови наявності патології ендокринної системи. Генетичні чинники можуть діяти через зміни в експресії генів, що мають важливе значення для розвитку нервової системи, тоді як гормональні зміни можуть впливати на такі процеси, як мієлінізація і скорочення кількості синапсів. Окрім того в контексті дофамінової гіпотези шизофренії особливий інтерес становить гормон гіпофіза – пролактин, основним інгібітором якого є саме дофамін.

Виявлено, що середнє значення показників пролактину та естрадіолу у чоловіків хворих на шизофренію вище ніж у здорових (на 25 та 40 % відповідно). Середні показники естрадіолу у жінок в 1,4 рази нижчі, ніж у здорових жінок, тестостерону – в 3,5 рази вищі. Виявлені кореляції позитивної симптоматики з пониженням рівню пролактину у жінок. Більш стійкі результати стосуються зниження рівнів лютеїнізуючого гормону / фолікулостимулюючого гормону, яке можливе, корелює з віком початку і тривалістю захворювання. Крім того, є дані про гальмування виділення пролактину і гормону росту у відповідь на стимуляцію гонадотропін-релізінг гормону або тіреотропін-релізінг гормону, яке іноді корелює з наявністю негативної симптоматики.

Крім того, у хворих на шизофренію залози внутрішньої секреції мають тенденцію до атрофії, зменшується їх маса, а клітини заміщують сполучнотканинні елементи.

VI. НЕЙРОМОРФОЛОГІЧНІ ГІПОТЕЗИ

Нейроморфологічні гіпотези походження шизофренії стверджують, що при цій недозі кора великого мозку зазнає нерівномірного ураження, деструктивний кірковий процес досить мінливий і динамічний. Разом із цим ураження зазнають поверхневі шари кори, великі пірамідальні клітини її третього та п'ятого шарів, провідникові шляхи мозку, що об'єднують різні відділи кори і гіпокампо-гіпоталамо-лімбічні утворення, аферентні відділи ретикуло-таламо-кортикальних систем (сітчаста формація – підкіркові ганглії – кора лобової частки). Виявлено, що при шизофренії має місце дезорганізація орієнтації пірамідальних нейронів, що інтерпретується як порушення міграції нейронів.

Аналіз активності генів в нейронах II шару кори у хворих на шизофренію показав, що 2574 (14%) з 18 240 аналізованих генів активовані більш ніж в 2 рази, а 1565 (9%) – пригнічені.

У хворих на шизофренію було виявлено зниження кількості та чутливості кортикальних дофамінових рецепторів I типу.

В числі відзначених змін скорочення числа нейронів, аксонів та синапсів, збільшення гліозу і дезорганізація нейронної цитоархітектоніки. Виявлено зниження числа синаптичних контактів на дендритах імуноцитохімічно ідентифікованих дофамінергічних нейронів компактної частини чорної субстанції при шизофренії; дефіцит синаптичних контактів між гігантськими закінченнями аксонів мохоподібних волокон гранулярних нейронів зубчастої фасції і шипиками пірамідних нейронів у полі СА3 гіпокампу. При шизофренії перикапілярні олігодендроцити є найбільш пошкодженим типом клітин в гіпокампі, що супроводжується порушенням аксо-гліальних взаємодій (ці зміни можуть бути патофізіологічною основою для пошкодження гематоенцефалічного бар'єру і зниження швидкості метаболізму у хворих на шизофренію). Було висунуто припущення, що особливе значення при цьому мають дефекти мієліногенезу в таламусі, а також у префронтальній корі, активна мієлінізація нервових волокон у якій відбувається в період статевого дозрівання, тобто коли найбільш часто відбувається маніфестація шизофренії.

VII. НЕЙРОГЕННІ ГІПОТЕЗИ

Гіпотези нейрогенного походження шизофренії пояснюють продуктивну симптоматику хвороби дисфункцією системи хвостатого ядра мозку та лімбічної системи. Виявляється розлагодженість у роботі півкуль і дисфункція лобово-мозочкових зв'язків.

Деякі дослідження показали, що при шизофренії спостерігається стійкий патерн дегенерації передніх відділів лімбічної системи (особливо мигдалеподібного тіла і гіпокампу) і базальних гангліїв (особливо чорної субстанції і медіального паллідуму). Специфічні відхилення виявлені в цих дослідженнях, включають посилення гліозу в перивентрикулярному діенцефалоні, зниження кількості кіркових нейронів у префронтальній і поясній ділянках, а також зменшення розмірів мигдалеподібного тіла, гіпокампальної структури і парагіпокампальної частки. Точні контрольовані експерименти виявили також атрофію черв'яка мозочка, зниження щільності радіоіотопів в мозковій паренхімі і інверсію нормальної асиметрії мозку. Ці зміни не прогресують, але і не зникають.

Найбільш часто патологічні зміни виявляються у середній частині лівої скроневої доли та в верхній лівій скроневої звивині. Також достатньо частими знахідками є дефіцит у лівій нижній лобній звивині, лівій середній лобній звивині, правій верхній скроневої звивині, парагіпокампальній звивині.

Сучасна гіпотеза етіології та патогенезу шизофренії постулює порушення процесів апоптозу нейронів і його генетичної регуляції як на етапах раннього розвитку мозку, так і в дорослому організмі. У обстежуваних хворих шизофренією виявлено статистично значуще підвищення експресії рецептора CD95 – маркера апоптотичного сигналу. Як показують дослідження, деякі тригери апоптозу можуть призводити до запуску локального «нелетального» – аберантного апоптозу, який призводить до руйнування окремих ділянок клітини без її загибелі. Аберантний апоптоз розглядається як один з можливих патологічних механізмів шизофренії. Приводячи до формування дефектних нервових клітин, він призводить до зміни цитоархітектоніки і порушень синаптичної пластичності (здатність синапсів до функціональних і морфологічних перебудов у процесі синаптичної активності, що

лежить в основі багатьох когнітивних процесів). При дослідженні реалізації програмованої загибелі мононуклеарів в анексиновому тесті було встановлено, що рівень спонтанного апоптозу лімфоцитів у пацієнтів, обстежених у різні періоди шизофренічного процесу, змінювався різноспрямовано: зростав у період загострення і пригнічувався в динаміці – в період редукції психопатологічної симптоматики.

На комп'ютерних томограмах можлива поява розширених латерального і третього шлуночків (від 10 до 50% хворих – у середньому на 16%), субарахноїдальних просторів, атрофія кори (від 10 до 30% хворих). Ці результати є об'єктивним підтвердженням загибелі нейронів. Патологічні зміни, виявлені КТ, можуть корелювати з негативними симптомами, такими, як збіднення емоцій, соціальне відчуження, психомоторна загальмованість, зниження мотивації, появою нервово-психічних порушень, високою частотою екстрапірамідних симптомів при лікуванні нейролептиками і неблагополучним преморбідним станом.

При проведенні магнітно-резонансної томографії виявляється незначне зменшення об'єму мозку (в середньому на 2%), а також окремих його частин (особливо лобної частки) у хворих в порівнянні зі здоровими особами, збільшення об'єму спинномозкової рідини, розширення бокових та III шлуночків, редукція скронево-лімбічних структур (коліно та ствол мозолистого тіла з двох сторін, передня ніжка внутрішньої капсули, права передня спайка та хвостате ядро). Зменшення об'єму мозку обумовлено перш за все зниженням об'єму сірої речовини (2%), хоча відмічено також невелике, але достовірне зниження і білої речовини, особливо в потиличній та тім'яній ділянках головного мозку (1%). При цьому, за даними авторів, в перші 5 років хвороби зменшення об'єму досягає 1,5% (у середньому 0,3% на рік у порівнянні зі здоровими – 0,15% на рік), а ще 1,5% втрачається в наступні 15 років (втрати мозкової тканини у хворих на шизофренію за 20-річний період складають 69 мл порівняно із зменшенням її в нормі – 34,5 мл). Це свідчить як про первинну гідроцефалію так і про поточний атрофічний процес.

При скануванні методом позитронної емісійної томографії виявлено зниження метаболізму фронтальної та тім'яної часток, зниження метаболізму парієтальної

частки, відхилення в латеральних відмінностях, а також відносно високий метаболізм в задніх відділах мозку.

При використанні вексельної морфометрії показані виразні вогнища у головному мозку пацієнтів з шизофренією, у яких була знижена щільність сірої речовини – у лівій мигдалині, у правій надкрайовій звивині, в таламусі, у (верхній) скроневій, потилично-скроневій звивинах, у передklinі, у задній частині поясної звивини та в острівці. Примітно, що у лівій мигдалині зниження щільності було виражено сильніше у пацієнтів більш старшого віку, у порівнянні з молодими. Більш того, у пацієнтів з шизофренією достовірно зниження білої речовини виявлено у коліні та стовбурі мозолистого тіла з обох сторін, у правій передній ніжці внутрішньої капсули і в правій передній спайці, що може свідчити про аберації міжпівкульних зв'язків.

У дослідженнях, проведених методом вимірювання регіонального мозкового кровообігу, відзначається зниження рівня кровообігу у фронтальних областях у спокої, збільшення кровообігу в парієтальних областях і зниження кровообігу мозку в цілому, збільшення індексу периферичного судинного опору в магістральних артеріях головного мозку.

За допомогою метода дифузійно-тензорної томографії (досліджує провідникові шляхи при шизофренії) виявлено зменшення фракційної анізотропії у порівнянні зі здоровим контролем у білій речовині префронтальної ділянки, мозолистому тілі, поясному, крючкоподібному та дугоподібному пучках, середніх ножок мозочка.

Отримані до теперішнього часу дані свідчать про те, що різні неспецифічні аномалії фонової ЕЕГ при шизофренії виявляються в 10-80% випадків. Дослідження ЕЕГ показує, що у хворих на шизофренію частіше зустрічаються патологічні електроенцефалограми, підвищена збудливість (наприклад, частіше реєструється злукова активність) при застосуванні методів активації (наприклад, при депривації сну), зменшена альфа-активність і збільшена тета- і дельта-активність. Дослідження викликаних потенціалів вказують на підвищення амплітуди ранніх компонентів і зниження амплітуди пізніх компонентів. Дослідження показали надмірність бета2-ритму в префронтальних областях кори. Цю різницю можна пояснити тим, що хоча

хворі на шизофренію більш чутливі до сенсорної стимуляції, переробка інформації на вищих кіркових рівнях у них знижена. Деякі дослідження показують, що спектральна потужність низькочастотних діапазонів ЕЕГ у групі здорових була завжди вище, ніж у групі хворих на шизофренію. При абстрактних і просторово-образних розумових процесах порушення у хворих виявлялися відповідно в лівій або в правій півкулі. Крім того у пацієнтів найбільш часто виявлялося зниження в порівнянні з нормою потужності ЕЕГ у нижньолобній області правої півкулі по дельта-діапазону та в нижньоскроневій області лівої півкулі по тета-діапазону. Ці факти свідчать про прояв при шизофренії феноменів "гіпофронтальності" і "гіпотемпоральності", для яких характерний дефіцит повільних, "фундаментальних" ритмів ЕЕГ, що перешкоджає нормальному виконанню когнітивних функцій. Встановлено, що в порівнянні з нормою спектральна потужність гамма-ритму у хворих на шизофренію з перевагою позитивних симптомів вища, а при переважанні негативних симптоматики – нижча; у хворих знижено також число когерентних зв'язків, особливо міжпівкульних і відсутня синхронність гамма-ритму в різних областях мозку.

Інші електрофізіологічні методи включають дослідження результатів від імплантації глибоких електродів і кількісний аналіз ЕЕГ. Згідно даних, отриманих від імплантованих в лімбічну систему електродів, у хворих на шизофренію виявляється злукова активність, яка корелює з психотичною поведінкою. Кількісні дослідження ЕЕГ у хворих на шизофренію показали, що у них має місце підвищення повільної активності фронтальних часток.

При «ядерних» формах хвороби на електроенцефалограмі фіксують знижений вольтаж з лобових відведень.

Нещодавно дослідники, використовуючи функціональний нейроіміджінг, протестували шизофреників в досліді, який вимагає активації гіпокампу. Як виявилось, їх гіпокамп у звичайному розслабленому стані переактивований до такого рівня, як у здорових людей під час виконання складних розумових завдань. Це так званий ефект стелі, при якому у шизофреників спостерігається великий дефіцит гальмування в гіпокампі, через що він постійно переактивований. Як

вважають вчені, зайва активація гіпокампу (а можливо, і кори) і породжує позитивні симптоми шизофренії, такі як галюцинації та маячення.

Різко виражені неврологічні симптоми є у 50-100% пацієнтів: часті патологічні рефлекси, такі, як хапальний, орального автоматизму та ін., порушення просторового почуття, а також адіадохокінез (порушення здатності швидко виконувати протилежні руху, що чергуються). Пароксизмальні саккадовані (переривчасті) рухи очей (нездатність стежити за рухомим об'єктом плавними рухами очей) виникають у 50-80% хворих на шизофренію і у 40-45% їх найближчих родичів (у порівнянні з 8-10% з людьми, які не страждають на шизофренію). Цей симптом може бути показником схильності до захворювання.

Ряд дослідників вищезазначені зміни розглядають як наслідки внутрішньоутробного дизонтогенезу, викликаними генетичними та середовищ ними факторами (перинатальними шкідливостями). Ця думка підтверджується фактами виявлення відповідних відхилень у пацієнтів ще до маніфестації психозу, у психічно здорових родичів хворих, а також відсутністю зв'язку між ступенем вираженості нейроанатомічних аномалій і тривалістю захворювання. Інші автори розцінюють їх як наслідок нейродегенерації, викликані основним хворобливим процесом. Існує і унітарна точка зору, згідно якої структурні зміни мозку є результатом взаємодії дизонтогенетичного і нейродегенеративного процесів.

VIII. НЕЙРОДИНАМІЧНІ ГІПОТЕЗИ

У 40-х роках ХХ ст. було висунуто гіпотезу про взаємозв'язки біоелектричної активності з функціонуванням мозкових систем, яку було підтверджено дослідженнями, згідно з якими зазначені взаємозв'язки порушуються при психічних захворюваннях, зокрема при шизофренії. Якщо в клінічній картині зазначеної хвороби переважає продуктивна симптоматика (маячення, галюцинації та ін.), то біологічна активність мозку в різних його ділянках вища за норму. При патологічному процесі з переважанням негативної симптоматики (емоційна тупість, абулія та ін.) реєструють низькоамплітудні біологічні коливання.

У хворих на шизофренію міжпівкульні зв'язки змінюються по різному: зменшуються порівняно з нормою в лобових ділянках і збільшуються в прецентральної і тім'яних. Це означає, що при шизофренії порушується системна організація біоелектричних процесів мозку і як наслідок – функціонування мозкових систем. Зі збільшенням тяжкості перебігу шизофренії внаслідок дезінтеграції мозкових процесів створюється нова патологічна система мозкового функціонування.

Зіставлення динаміки викликаних потенціалів з клінічними ознаками психічних розладів дало змогу виявити один з важливих патогенетичних механізмів шизофренії, що полягає в порушенні оптимального співвідношення висхідних (аферентних) інформаційних процесів. А саме, виявлено, що на ранніх етапах захворювання блокується надходження інформації неспецифічними шляхами, внаслідок чого порушується усвідомлення хворим змісту сигналів. Це проявляється в розщепленні єдності логічного й емоційного компонентів сприйняття. З обтяженням процесу блокується обидва канали зв'язку, що проявляється розірваністю мислення, мовлення і емоційним спустошенням.

ІХ. БІОХІМІЧНІ ГІПОТЕЗИ

Дофамінова гіпотеза, головна нейротрансмітерна гіпотеза шизофренії, постулює, що при шизофренії має місце гіперактивність дофамінергічних систем. Основний факт, що підтримує цю гіпотезу, полягає в тому, що всі ефективно діючі антипсихотичні препарати зв'язуються з дофаміновими рецепторами. Інтенсивність позитивного впливу антипсихотичних препаратів на клінічні прояви виявляє високу кореляцію з їх здатністю зв'язуватися з D2-рецепторами, підвидом дофамінових рецепторів, який не робить стимулюючої дії на аденілатциклазу. У багатьох посмертних дослідженнях, присвячених нейротрансмітерам, відзначається підвищення кількості D2-рецепторів у базальних гангліях і лімбічній системі, особливо в мигдалеподібному тілі, прилеглому ядрі та гіпокампі. Той факт, що введення амфетаміну, кокаїну або леводопи, які збуджують дофамінергічну систему, викликає загострення симптоматики у деяких, хоча і не у всіх хворих шизофренією, також служить підтвердженням цієї гіпотези. Однак ця гіпотеза ускладнюється трьома основними моментами. По-перше, антагоністи дофаміну ефективно впливають на всі психози. Гіперактивність дофамінергічних систем, таким чином, не є специфічною тільки для шизофренії. По-друге, хоча антипсихотичні препарати дуже швидко досягають мозку, пов'язуючи дофамінові рецептори, для досягнення максимального клінічного ефекту потрібно період часу тривалістю 6 тижнів. По-третє, хоча в деяких дослідженнях виявлено факти, що підтверджують цю гіпотезу на нейрохімічному рівні (наприклад, збільшення числа метаболітів дофаміну), в більшості робіт такі факти відсутні.

З п'яти дофамінергічних трактів, наявних в ЦНС, найбільш значущу роль при шизофренії грають мезокортикальний і мезолімбічний тракти. Клітинні тіла обох цих трактів містяться в чорній речовині (*substantia nigra*) і у вентральній зоні покришки (*ventral tegmental area*). У дослідженнях на тваринах виявлено, що тривале введення нейролептиків викликає зниження швидкості розрядів деяких нейронів цих трактів. Крім того, нейролептики з незначними екстрапірамідними побічними ефектами не викликають зниження швидкості розрядів у дофамінергічних нейронах нігростріального тракту. Слід відмітити, що кіркові дофамінові системи реагують

протилежним чином, ніж підкіркові. При зниженні дофамінергічної активності в лобній корі знижувалась рухова активність, що було прямо протилежним результатом спостережень за стимулюванням дофамінових рецепторів в екстрапірамідній чи мезолімбічній ділянках. Це дозволило запропонувати, що основним нейрохімічним порушенням при шизофренії є одночасний та взаємопов'язаний дефіцит у лобній корі дофамінової активності при посиленні функціональної активності в підкіркових структурах дофаміну. Таким чином, численні дослідження показали, що гіперактивація підкіркових структур пов'язана з появою позитивних симптомів, а гіпофронтальність – з розвитком негативних симптомів та когнітивних порушень.

Зазначається, що при продуктивній симптоматиці збільшується як рівень дофаміну, так і холицистокініну, соматостатину, вазопресину.

Є дані про те, що при шизофренії підвищена активність норадреналінової системи. Ця ідея підтверджується посмертними дослідженнями, підвищенням 3-метокси-4-оксифенілетиленгліколю (МОФЕГ) у спинномозковій рідині у деяких хворих шизофренією і тим фактом, що амфетамін, який може викликати клінічну картину, подібну параноїдній шизофренії, впливає як на дофамінергічні, так і на норадренергічні нейрони. Підвищення норадреналінової активності при шизофренії викликає підвищення чутливості до сенсорних впливів.

Гама-аміномасляна кислота (ГАМК), що є гальмівним нейротрансмітером, також може відігравати певну роль при шизофренії. Передбачається, що зниження її активності може лежати в основі гіперактивності дофамінергічних нейронів. Ця гіпотеза підтверджується деякими нейрохімічними спостереженнями, причому зазначено, що у невеликої кількості хворих шизофренією має місце поліпшення стану при лікуванні бензодіазепінами. Було виявлено, що при шизофренії знижена активність глутаматної декарбоксилази (ферменту, який синтезує ГАМК з глутамату). Цікаво, що дефіцит ГАМК в мозку зачіпає не всі види гальмівних інтернейронів, але тільки швидкорозрядні баскет- і чандельєр-клітини, які містять Ca^{2+} -зв'язуючий білок парвальбумін й іннервують пірамідальні клітини, утворюючи контакти в їх особливих зонах – перисоматичній ділянці, де, власне, і народжуються

потенціали дії клітин. Так інтернейронам легше контролювати роботу пірамідальних клітин. Як показали дослідження концентрація цього білка в кортексі, таламусі і гіпокампі, особливо в його областях CA1 і CA3, у шизофреніків як мінімум в два рази нижчий, ніж у здорових людей. Інший протеїн, спеціальний транспортер ГАМК, що запускає зворотне захоплення нейротрансмітера нейроном після вивільнення в синаптичну щілину, також експресується в недостатній кількості в інтернейронах префронтального кортекса хворих на шизофренію. Також виявлено, що для ГАМК-ергічних інтернейронів мозку хворих характерне значне (до 50%) зниження рівня глікопротеїну рілін. Синтезуючись цими нейронами, він є високоафінним лігандом деяких рецепторів (у тому числі білка інтегріна), запускає каскад реакцій, які забезпечують утворення зв'язків між нейронами (переважно між пірамідальними нейронами і ГАМК-ергічними інтернейронами кори).

Дослідниками вивчається також причетність глутаматної системи мозку в розвитку шизофренічного процесу. Вже давно помічено, що якщо давати здоровим волонтерам в невеликих дозах дисоціативні анестетики – блокатори NMDA-рецепторів, які застосовуються для наркозу і які провокують вторинну дофамінергічну дисрегуляцію в префронтальній корі головного мозку та стріатуму, то вони викликають дуже схожі позитивні та негативні симптоми шизофренії: галюцинації, маячення, сповільнену і незв'язну мову і т.д. Також відомо, що у хворих на шизофренію кетамін посилює її симптоматику. Виявлена зменшена концентрація глутамату в цереброспінальній рідині пацієнтів з шизофренією. Пізніше брак глутамату зареєстрували і в мозку, в префронтальному кортексі і гіпокампі. Крім глутамату, вчені виявили і нестачу NMDA-рецепторів у мозку хворих.

Останнім часом деякі дослідження присвячені новій кінуреновій гіпотезі, яка певною мірою здійснює конвергенцію нейрохімічних рецепторних та імунологічних гіпотез шизофренії, пов'язуючи порушення в різних системах, які виявляються при даній патології. Кінуренова кислота є ендogenousним глутаматним антагоністом з переважною дією на гліцин-сайт NMDA-рецепторів. Фармакологічно підвищений її рівень був пов'язаний з активізацією дофамінових нейронів середнього мозку. У

порівнянні зі здоровими пацієнтами рівень кінуренової кислоти у спинномозковій рідині хворих на шизофренію збільшений.

У деяких хворих хронічною шизофренією спостерігаються патологічні зміни метаболізму серотоніну, включаючи гіпер- і гіпосеротонінемію. Особливу увагу звертаються на те, що антагонізм між лікарськими засобами і серотоніновими (5-гідроксітріптаміновим) рецепторами типів 2 та 2A (5-HT₂ та 5-HT_{2A}) відіграє важливу роль в ослабленні психотичної симптоматики й уповільненні розвитку рухових розладів, пов'язаних з антагоністичним впливом на рецептор D₂. Дослідження біохімічних процесів при розладах настрою показали роль серотоніну у виникненні суїцидальних спроб і імпульсивних вчинків у хворих на шизофренію. Спостереження за хворими показують, що поліморфізми в генах транспортера серотоніну й моноамінооксидази А не пов'язані з виникненням захворювання, проте вони можуть впливати на його клінічні особливості. У хворих шизофренією, які знаходяться в психотичному стані, спостерігається більш високий рівень тромбоцитарного серотоніну у порівнянні з рівнем серотоніну у хворих на шизофренію без психозу. Також була показана позитивна кореляція між вмістом тромбоцитарного серотоніну та вираженістю слухових галюцинацій при шизофренії. Середня величина іміпрамінових рецепторів на тромбоцитах в загальній вибірці хворих вища у порівнянні зі здоровим контролем. У той же час вміст високо- та низькомолекулярних форм імунореактивного білка – транспортера серотоніну виявляла негативну асоціацію з вираженістю маячення, галюцинацій та розладів мислення.

Окрім того, при шизофренії спостерігається дефіцит специфічної молекули клітинної адгезії (NCAM) та полісіалової кислоти до неї, однією з головних функцій яких в мозку людини є «зчіпка» пресинаптичної мембрани з постсинаптичною у синапсах кортекса та гіпокампа, а також з'єднання аксонів разом у пучки та тракти. Зміни стосуються і білків синапсів (γ-адаптіна, синаптотагміна-I,-IV, синтаксіна, синаптофізіна), що беруть участь у формуванні хлорних каналів у мембрані нейронів, а також білків плазматичної мембрани синапсів – SNAP (synaptic vesicle-associated protein) 23 і 25.

У хворих на шизофренію було виявлено зниження рівня мРНК нейротрофічних факторів мозку (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), що впливають на функції нейрона і поведінку.

Припускають, що деякі ендogenous аміни при порушенні процесу метилювання виступають в якості субстрату для продукування ендogenous галюциногенів.

Ще один приклад, пов'язаний з біохімічними порушеннями при шизофренії є розлади родини білків гена Wnt. Wnt грає ключову роль на багатьох етапах розвитку мозку, включаючи нейрогенез, розвиток аксонів і синаптогенез. Дослідження Wnt-опосередкованого сигнального каскаду при шизофренії виявили зниження його посередників у гіпокампі, збільшення кількості Wnt-1 імунореактивних нейронів у гіпокампі і пониження в префронтальній корі.

Із цими гіпотезами межують концепції, за якими розвиток шизофренії зумовлений порушенням функції ферментних систем, які беруть участь в обміні біогенних амінів (насамперед моноаміноксидази, катехоламінтрансферази, дофамін-бета-гідроксилази, гістамін-н-метилтрансферази, індолетиламін-н-метилтрансферази та ін.). У хворих на шизофренію під час першого епізоду достовірно підвищені активність моноаміноксидази тромбоцитів та рівень середніх молекул, достовірно знижена активність семікарбазид-чутливої аміноксидази сироватки крові. Було встановлено, що рівень N-метилгістаміна – основного метаболіту гістаміна в мозку значно підвищений у спинномозковій рідині хворих на шизофренію.

Розмаїття змін спостерігають також у вуглеводному, ліпідному обміні та обміні ліпопротеїдів. У жінок хворих на шизофренію спостерігається значне збільшення поширеності метаболічного синдрому у порівнянні зі здоровими. Деякими авторами було виявлено, що поширеність порушень толерантності до глюкози, інсулінорезистентності та цукрового діабету серед хворих на шизофренію в 2-4 рази вища, ніж у загальній популяції. Деякими дослідниками було виявлено значуще і постійне зниження рівня аполіпропротеїну A1 у хворих на шизофренію, що визнається одним з найбільш специфічних для шизофренії маркерів.

При загостренні шизофренічного процесу має місце деяка активація процесів перекисного окислення ліпідів в еритроцитах крові, що супроводжується

структурними змінами мембран цих клітин. Про посилення активності цих процесів свідчить також підвищення рівня кінцевого (малонового діальдегіду) та проміжних (дієнових кон'югат) його продуктів. Разом з тим у сироватці крові пацієнтів спостерігається, навпаки, достовірне зниження рівня тіобарбітуратреактивних продуктів, що свідчить про зниження цих процесів. Передбачається, що гіперстимуляція дофаміном і глутаматом постсинаптичних нейронів веде до посилення транспорту Ca^{2+} всередину клітини, що призводить до активації протеаз, кіназ, ендонуклеаз і ліпоксигеназ, які пошкоджують нейрони. Активація Ca^{2+} -залежної фосфоліпази A2 викликає гідроліз мембранних фосфоліпідів, утворення вільних жирних кислот і неконтрольований синтез гідро- і ліпопероксидних радикалів. В результаті збільшення рівня перекисного окислення ліпідів утворюється група токсичних альдегідів, які інгібують синтез білків і активність багатьох ферментів, у тому числі і ферментів антиоксидантної системи. Таким чином, дисбаланс дофаміну-глутаматного гомеостазу при шизофренії призводить до розвитку окисного стресу на рівні організму.

У хворих на шизофренію конформаційний стан центрів головного позаклітинного транспортного білка організму – альбуміну – знижений порівняно зі здоровими.

У сироватці хворих виявлені білки, які не зустрічаються у здорових людей: цинк-зв'язуючий білок 747, гіпотетичний білок LANCL1, гіпотетичний білок DP1, білок родини тірозин-кіназ, ядерний клітинно-специфічний епітеліальний гаплоїдний білок. У спинномозковій рідині хворих на шизофренію виявлено два біомаркера, специфічних для даного захворювання: підвищений рівень білка VGF та понижений – білка транстиретину.

Було показано при використанні метил- ^{14}C -L-метіоніну, що при шизофренії знижений метаболізм метил-гомоцистеїну, що свідчило про придушення процесів трансметилювання. Про це ж говорить і присутність в плазмі крові, особливо у хворих молодого віку, великої кількості токсичного метаболіту – гомоцистеїну, що показує інгібуючий вплив на функціональну активність ключових метилтрансфераз в ЦНС. Деякі автори стверджують, що підвищення рівня гомоцистеїну на 5

мкмоль/л асоціюється із зростанням ризику прояву шизофренії на 70%. Більше того, нещодавно отримані дані показали, що підвищення рівня гомоцистеїну в III триместрі вагітності є вираженим фактором ризику розвитку шизофренії у дорослих, а введення фолієвої кислоти, яка знижує у деяких хворих концентрацію гомоцистеїну в крові, зменшує частоту загострень захворювання. При шизофренії також виявлені порушення обміну фолієвої кислоти (речовини, яка приймає участь в перетворенні гомоцистеїну в метіонін) в організмі у пацієнтів, у тому числі й в генах, які контролюють цей обмін. Низький рівень фолатів спостерігався у сироватці крові пацієнтів обох статей. Було також встановлено, що при шизофренії значно підвищений рівень S-аденозилметіоніну та знижений рівень глутатіону (речовин, які приймають участь в метаболізмі гомоцистеїну) в префронтальній корі головного мозку. Слід зазначити, що гомоцистеїн викликає нейродегенеративні процеси в головному мозку, при чому внутрішньоклітинний дофамін підсилює його цитотоксичність. Подібні ефекти мають й окислені деривати гомоцистеїну (наприклад, гомоцистеїнова кислота). Але вони виявляють таку активність, навіть в дуже малих концентраціях.

У хворих шизофренією наявні виражені зміни складу ліпідної фази мембран еритроцитів, які характеризуються зниженням частки полієнових сполук (в основному за рахунок зниження арахідонової, лінолевої та α -ліноленої) та підвищенням насичених аналогів (за рахунок мірістинової і пальмітинової).

Опосередкованими свідченнями порушень обміну при шизофренії є специфічний запах при «ядерних формах хвороби», хондролізис (руйнація і деформація хрящів вушної раковини), рання статева зрілість за швидкої втрати лібідо. Відомо, що продромальний період шизофренічного психозу та позитивна симптоматика під час нього супроводжується підвищенням шкірної електропровідності. Переважання негативної психопатологічної симптоматики, навпаки, супроводжується низькою електродермальною активністю. Також у пацієнтів з шизофренією, а також їх здорових родичів у 49-90% випадків (8-23% в інтактній популяції) шкірна ніацинова проба «сплощена» або негативна.

Х. АВТОІНТОКСИКАЦІЙНА ГІПОТЕЗА

Згідно з цією концепцією, хвороба розвивається внаслідок порушення білкового обміну й ослаблення окислювальних процесів, що призводить до накопичення проміжних продуктів і розвитку автоінтоксикації. Підтвердженням цієї точки зору є той факт, що кров хворих на шизофренію мають токсичні ефекти. Біологічні рідини таких пацієнтів справляють мембранотропний ефект і мають гальмівну дію на метаболічні процеси, а також спричинюють імунологічні порушення. Такого висновку дійшли на підставі результатів патоморфологічних, гістохімічних і електрофізіологічних досліджень. Подібні "токсичні" сполуки з різною функціональною активністю було виділено в різних лабораторіях світу з крові, сечі й спино-мозковій рідині хворих на шизофренію впродовж останніх 20-30 років.

При обстеженні хворих різними формами шизофренії встановлено наявність метаболічних порушень, а саме розвиток різного ступеня вираженості синдрому «метаболічної інтоксикації», що проявлялося зростанням рівня «середніх молекул» у сироватці крові.

Точки зору щодо утворення в рідинах хворих на шизофренію речовин, які зумовлюють порушення функцій центральної нервової системи, дотримується більшість дослідників. Однак невирішеним залишається питання про характер цих речовин і механізм їх виникнення.

XI. ІНФЕКЦІЙНІ ГІПОТЕЗИ

Було здійснено спроби пов'язати шизофренію з бактеріальною (стрептокок, стафілокок, туберкульоз, кишкова паличка, дифтерія) і вірусною (повільні інфекції, віруси родини герпесу, кору, вітряної віспи, Коксакі В5, поліомієліту, гепатиту В) патологією. Серологічні дослідження інфекційних та імунних біомаркерів показали, що з шизофренією пов'язані герпес, грип, краснуха і токсоплазмоз. При аналізі документації немовлят, народжених від матерів, які зверталися з приводу інфекцій сечового тракту під час вагітності, виявлено, що схильність до інфекції в 5 разів збільшувала ризик захворіти на шизофренію серед дітей з сімейною історією психотичних розладів. Передбачалося, що інфекційні агенти змінюють неспецифічну резистентність хворих.

Свідчення, що дозволяють розглядати інфекції як етіологічний фактор шизофренії, включають неврологічні зміни, пов'язані з інфекційними процесами у хворих на шизофренію в минулому. У деяких з них відзначаються гліоз, гліальні рубці і противірусні антитіла в сироватці і спинномозковій рідині. Інфекція під час вагітності (другий триместр) може збільшити ризик розвитку шизофренії у новонароджених дітей, особливо якщо цей період виношування припадає на зимовий час, коли високий ризик вірусних застудних захворювань. Віруси можуть проникати через плаценту і заподіювати шкоди клітинам мозку плоду, що розвивається.

Також відомо, що деякі варіації генів, супутні шизофренії, локалізуються в частині геному, яка контролює імунну систему. У зв'язку з цим було висловлено припущення, що шизофренію частіше хворіють ті, чиї матері під час вагітності хворіли на грип.

Показано, що деякі вірусні інфекції здатні пригнічувати експресію генів глутатіон-синтезуючих ферментів. Наприклад, вірус імунодефіциту людини знижує рівень мРНК регуляторної субодиниці γ -глутамілцистеїн синтетази, що призводить до інгібування продукції глутатіону.

ХІІ. ІМУНОЛОГІЧНІ ГІПОТЕЗИ

Більшість дослідників, які працюють в області імунології шизофренії, найчастіше розглядають наростання рівнів аутоантитіл до нейроантигенів в крові як реакцію імунної системи на вихід мозкових білків у кровоток в результаті нейродеструктивного процесу і прориву гематоенцефалічного бар'єра.

У крові хворих на шизофренію виявляється підвищена концентрація протизапальних цитокінів (інтерлейкін- 1β , -6 та фактор некрозу пухлин α), лейкоцитарної еластази, білків гострої фази запалення, аутоантитіл до різних антигенів мозку, активація гемолітичної активності комплементу, калікреїн-кінінової системи, зниження продукції гамма-інтерферону, а також морфологічні, кількісні та функціональні зміни клітин імунної системи (наявність атипових лімфоцитів, зниження числа клітин-кілерів, підвищення кількості моноцитів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів). У деяких публікаціях повідомляється про виражену реактивність нейтрофілів, що проявляється в посиленні їх кисеньзалежного метаболізму та секреторної дегрануляції.

Є припущення про залученість специфічних антитіл до фактору росту нейронів у формуванні нейроморфологічних змін при шизофренії. Це може бути реалізовано шляхом зв'язування фактору росту нейронів та інших нейротрофінів антитілами, які проникають у мозок через гематоенцефалічний бар'єр, проникність якого порушена при шизофренії. Це пов'язують з здатністю лейкоцитарної еластази порушувати гематоенцефалічний бар'єр, пошкоджуючи ендотеліальні клітини судинних мембран, які роз'єднують морфологічно та функціонально кров та тканину мозку. Підтвердженням цього є підвищений рівень у крові хворих на шизофренію фактора Віллебранда та С-реактивного білка – маркерів ендотеліальної дисфункції.

У дітей з групи високого ризику по шизофренії виявлено підвищення активності лейкоцитарної еластази, вмісту С-реактивного білка, а також дисперсії значень $\alpha 1$ -протеїназного інгібітору, що свідчить про активацію вродженого імунітету. Активність лейкоцитарної еластази корелює з тяжкістю шизотиповго діатезу. Розвиток шизофренічного процесу супроводжується генералізацією імунної відповіді: у цих дітей поряд з активацією вродженого виявляється активація

набутого імунітету – наростання титру аутоантитіл до нейроантигенів. Висловлено припущення, що активація вродженого і набутого імунітету пов'язана з процесами, що визначають порушення розвитку нервової системи.

Інші дослідники навпаки зазначають, що у хворих на шизофренію виявлені значні зрушення імунного гомеостазу у вигляді формування вторинного імунодефіциту.

Існують дані про те, що поліморфізм генів антагоністу рецептора інтерлейкіну-1 може розглядатися у якості предиктора шизофренії у чоловіків.

У 2016 р. були опубліковані результати генетичного аналізу майже 65 тис. осіб, які показали, що ризик розвитку у людини шизофренії зростає при наявності генетичних варіантів, асоційованих з процесом так званого синаптичного прунінгу (скорочення числа зв'язків між нейронами). У дослідженні також було вперше продемонстровано, що ген C4 (компонент системи комплементу) грає ключову роль в розвитку головного мозку людини, бере участь в синаптичному прунінгу і асоційований з ризиком розвитку шизофренії. Ген C4 локалізований у 6 хромосомі в ділянці ДНК, яка довгий час асоціювалася з інфекційними захворюваннями. В результаті дослідження було виявлено достовірну кореляцію: у пацієнтів, у яких була особлива структурна форма гена C4, експресія гена була підвищена і, в свою чергу, спостерігався більш високий ризик розвитку шизофренії.

Білок C4 грає ключову роль в синаптичному прунінгу під час дозрівання головного мозку. Зокрема, він необхідний для функціонування іншого білка (C3 компонента системи комплементу), який накопичується в синапсах як сигнал до того, щоб ці синапси були видалені. Отримані дані також показали, що чим більше була активність білка C4 у тварини, тим більше синапсів було видалено в його головному мозку в ключовий момент розвитку.

Результати дослідження допомагають пояснювати, чому головний мозок людей, які страждають на шизофренію, зазвичай має більш тонку кору з меншою кількістю синапсів, в порівнянні з головним мозком здорових людей. Отримані дані також пояснюють, чому поява перших симптомів шизофренії відбувається в кінці підліткового віку: в нормі в людському головному мозку відбувається масштабне

видалення синаптичних зв'язків в підлітковому віці, особливо в корі великих півкуль головного мозку (зовнішнього шару мозку, відповідального за багато аспектів пізнання) . Надмірне усунення синаптичних зв'язків в підлітковому і юнацькому віці через збільшення активності компонента С4 системи комплементу може привести до появи когнітивних симптомів, які спостерігаються при шизофренії.

ХІІІ. ПСИХОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОАНАЛІТИЧНІ ГІПОТЕЗИ

Психологічні гіпотези походження шизофренії пояснюють розвиток хвороби оживленням архаїчного (палеолітичного, міфопоетичного) мислення, впливом дериваційної ситуації, селективно розщепленої інформації, що спричинює семантичну афазію.

Вчені, які розвивають гіпотезу навчання, вважають, що хворі на шизофренію, будучи дітьми, засвоюють ірраціональні реакції і способи мислення, наслідуючи своїм батькам, які самі часто переживають значні емоційні труднощі. Дефіцит навику у розвитку соціальних контактів лежить в основі порушення інтерперсональних зв'язків.

Патопсихологи виявляють у хворих на шизофренію різноплановість і амбівалентність суджень; егоцентричну фіксацію, за якої судження формують на підставі власних (аутичних) мотивів; «латентні» ознаки в судженнях. Хворі шизофренією дають чудернацькі відповіді при обстеженні за допомогою тематичного апперцептивного тесту і тесту Роршаха. Приблизно у 20-35% пацієнтів тестування за методом Халстеда-Рейтана виявляє порушення уваги та інтелекту, затримку відповідей на питання і порушення здатності до вирішення проблем. У порівнянні зі здоровими людьми у хворих на шизофренію відзначається низький коефіцієнт інтелектуальності, який, однак, значно коливається в кожному конкретному випадку, та знижується в міру розвитку хвороби. У хворих відмічається низький рівень структурування перцепції. Процес сприйняття у них застряє на стадії ще не однозначного формування цілісного образу, що може мати наслідок багатозначність сприймаємих об'єктів.

Чимало праць опубліковано по темі психогенного початку шизофренії. У них, як правило, підкреслюється провокуюча і патопластична роль психічної травми і наявність при цьому спадкової шизофренічної обтяженості. Таким чином психічна травма в цих випадках є додатковим фактором, який провокує приховану схильність до виникнення шизофренічного процесу.

Психоаналітичні гіпотези походження шизофренії пояснюють захворювання подіями дитинства: впливом шизофреногенної, емоційно холодної і жорсткої матері,

ситуації емоційної дисоціації в родині, фіксацією або регресом до нарцисизму чи прихованою гомосексуальністю. Відповідно до гіпотези психоаналізу, критичним розладом при шизофренії є порушення організації «єго», яке впливає на інтерпретацію реальності і контроль внутрішніх потреб (наприклад, секс і агресія). Ці розлади з'являються в результаті порушення реципрокних відносин між немовлям і матір'ю. Дитина не може відокремитися від матері і розвиватися поза близькості і повної залежності, що характеризує зв'язок мати-дитина в оральній фазі розвитку. Хворий на шизофренію не може досягти об'єктивно обумовленого сталості в міжособистісних взаєминах, яке викликає почуття безпеки особистості і є результатом близького зв'язку з матір'ю в період дитинства. Фундаментальним розладом, що спостерігається при шизофренії, є нездатність досягти диференціювання між самим собою і навколишнім середовищем, що з'явилася на ранній стадії розвитку хворого. Деякі психоаналітики припускають, що дефект в рудиментарних функціях єго викликає інтенсивний розвиток ворожості та агресії, що руйнує зв'язок мати-немовля і що дає схильність особистісної організації до стресу. Початок захворювання в підлітковому віці збігається з тим, що суб'єкту в цей час потрібно сильне єго для того, щоб впоратися із збільшеними внутрішніми потребами, необхідністю відокремитися, затвердити свою власну особистість, а також задовольнити потребу в інтенсивній зовнішньої стимуляції і бажанні діяти незалежно.

Фрейд вважав, що хворий на шизофренію регресує до стадії первинного нарцисизму та дезінтеграції єго. Відповідно концепції єго-дезінтеграції хворий регресує до фази, в якій єго ще не сформувався або тільки почало формуватися. Особистість в результаті цього не може досягти стадії зрілого єго, здатного об'єктивно інтерпретувати реальність.

Сучасні психоаналітичні гіпотези постулюють, що різні симптоми шизофренії мають певне символічне значення для кожного хворого. Наприклад, фантазування хворого про те, що настає кінець світу, вказує на те, що в сприйнятті хворого валиться внутрішній світ; відчуття власної величі відображає реактивований нарцисизм, коли хворий вважає, що він всемогутній; галюцинації замінюють для

хворого здатність справлятися з об'єктивною реальністю і висловлюють його внутрішні бажання або страхи; маячення, подібне до галюцинацій, є регресивним, реститутивним (відшкодувальним), спробою створити нову реальність або ж висловити потаємні страхи або імпульси.

Деякі хворі на шизофренію стали тривожними під впливом своїх тривожних матерів, що зумовило дезінтеграцію функції еґо, що виявляється при цьому захворюванні.

Для повного розуміння значення симптомів хвороби вкрай важливо враховувати внутрішньопсихічну діяльність хворого (або його психологічні конфлікти та їх наслідки). Пацієнти зазвичай відчувають внутрішню сплутаність і непереборний потік інформації, а захисним механізмом стає спроба впоратися з виниклими потужними афектами. Нормальному сприйняттю реальності перешкоджають три основних примітивних механізми захисту: психотична проекція – приписування своїх внутрішніх переживань (агресії, сексуальності, хаосу, сплутаності) зовнішньому світу, нездатність усвідомлювати ці відчуття як свої власні, розмитість меж між внутрішніми і зовнішніми переживаннями (є основним фоновим механізмом захисту при параної); реактивна формація – зміни викликають занепокоєння думок або спонукань на прямо протилежні; психотичне заперечення – трансформація стимулів, що викликають психологічні проблеми, в марення і галюцинації.

XIV. СОЦІАЛЬНІ ГІПОТЕЗИ ТА ГІПОТЕЗИ ПОВ'ЯЗАНІ З РОЛЮ СІМ'Ї

Деякі, особливо зарубіжні, науковці певного значення при виникненні шизофренії надають структурі і психологічній атмосфері родини майбутнього хворого, підкреслюючи, що часто це розбита та дисгармонійна сім'я, у якій панує велике емоційне напруження між батьками та іншими родичами, взаємна ворожість і емоційна ізоляція («шизофренічна родина»). Дитина в такій родині розвивається з почуттям емоційної спустошеності і невпевненості. Запропоновано поняття шизофреногенної матері, для якої, вважають, властива ворожість до дитини, відсутність материнських почуттів, нерідко замаскованих перебільшеною дбайливістю, тенденцією до домінування, що в сукупності призводить до деформації або розриву нормальних емоційних стосунків з оточуючими, до формування у дитини неадекватного емоційного образу оточуючого. Деякі автори вважають, що у визначенні сімейної атмосфери суттєва роль належить генетично зумовленим шизоїдним рисам особистості у батьків хворих.

Деякими дослідниками описується сімейна ситуація, названа «подвійним зв'язком», при якій дитина ставиться в такі умови, в яких вона повинна вибрати між двома альтернативами, причому обидві вони викликають розгубленість і є нестерпними. Інша гіпотеза описує два види патологічної поведінки в сім'ї. При першому виді спостерігається значне «розщеплення» між батьками (один з батьків дуже близький до дитини протилежної статі), а при другому має місце «перекіс» у бік зв'язку з одним з батьків (змагання в силі, при якому один з батьків є домінуючим). Також описані сім'ї, в яких емоційна виразність відносин пригнічена «псевдовзаємними» або «псевдоворожими» вербальними зв'язками і всі члени спілкуються один з одним характерним, єдиним для даної сім'ї способом.

У пацієнтів, в сім'ях яких відзначається вищий рівень експресивної емоційності, рецидиви захворювання зустрічаються частіше, ніж у пацієнтів з сімей з низьким рівнем подібних емоційних відносин. Експресивна емоційність в сім'ї пацієнта проявляється у вигляді надмірно непослідовної, настирливої поведінки відносно хворого з рисами ворожості, критиканства і несхвалення або зайвого

контролю і опіки, як над недостатньо зрілою людиною. Число рецидивів зменшується, коли подібна поведінка членів сім'ї змінюється в бік зниження рівня експресивної емоційності.

Більшість дослідників вважають, що порушення сімейних відносин є скоріше наслідком, ніж причиною, шизофренії. У той же час абсолютно безсумнівно, що психотравмуючі обставини повсякденного життя можуть в кінці кінців розхитати нестійку рівновагу та спричинити шизофренічний процес.

Існують дослідження зарубіжних авторів, у яких відзначається, що у менш цивілізованих і економічно розвинених народів відсоток захворюваності на шизофренію нижчий, при цьому переважають гострі форми психозів, які часто супроводжуються потьмаренням свідомості, та що з впровадженням західної цивілізації збільшується і число шизофренічних захворювань. Вчені стверджують, що відбуваються психопатизація і шизофренізація людського суспільства, тобто зростання аутистичних станів, почуття самотності, незахищеності, відчуженості, тривожності перед хаосом навколишнього світу, і цьому сприяють особливості культури, соціального та економічного розвитку.

XV. ІНФОРМАЦІЙНА ГІПОТЕЗА

Висунуто гіпотезу про генез шизофренії як програмний «збій» у мозковій системі оброблення інформації. При цьому варто враховувати принципову різницю такого підходу від усіх інших, як біологічних, так і психологічно орієнтованих. Оскільки психічна діяльність є процесом оброблення інформації з парціальним суб'єктивним самоусвідомленням, можна припустити, що є спеціальне програмування цієї діяльності, яке відбувається після фізіологічно-психологічного переходу, тобто після того, як електрохімічний процес конвертується в суб'єктивне сприйняття.

У цьому контексті шизофренія є порушенням процесу програмування перероблення інформації і не може бути пояснена морфофункціональними розладами роботи мозку.

XVI. ЕКЗИСТЕНЦІАЛЬНІ ГІПОТЕЗИ

Клінічну картину та патопсихологію недуги інтерпретують у категоріях «екзистенціальної кризи», що їх специфічно тлумачать, з огляду на уявлення про духовність. Етіологічним чинником психогенного розвитку шизофренії визнається зміна "сутності" хворого, його внутрішній світ. Сама хвороба, згідно з цими уявленнями, є особливою формою існування особистості, яка набула хворобливого ступеня. Шизофренія розглядається як форма введення життя, як щось, що оселилося в ньому та є його частиною. Хворий на шизофренію не страждає чужою, незрозумілою хворобою, а повинен займатися базовими темами людської екзистенції. Чужою тут є лише незвичайна глибина та принциповість, до якої доходить це переживання, і де він, за цією причиною, цим займається.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Психіатрія і наркологія: підручник / О. К. Напрєєнко [та ін.]. – Київ : ВСВ «Медицина», 2011. – 528 с.
2. Мазаева Н. А. Шизофрения: пренатальные и постнатальные факторы риска // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 5. – С. 98-107.
3. Сонник Г. Т. Психіатрія / Г. Т. Сонник, О. К. Напрєєнко, А. М. Скрипніков. – Київ : «Здоров'я», 2006. – 432 с.
4. Davies Eric J. Developmental aspects of schizophrenia and related disorders: possible implications for treatment strategies // Advances in psychiatric treatment. – 2007. – № 13. – P. 384-391.
5. Molecular genetics of schizophrenia: a critical review / N. Berry [et al.] // Journal of psychiatry and neuroscience. – 2003. – № 28. – P. 415-429.
6. Harrison P. J. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence / P. J. Harrison, D. R. Weinberger // Molecular psychiatry – 2005. – № 10. – P. 40-68.
7. Gottesman I. I. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions / I. I. Gottesman, T. D. Gould // American journal of psychiatry – 2003. – № 160. – P. 636-645.
8. Алфимова М. В. Наша судьба – в наших генах / М. В. Алфимова, В.Е. Голимбет // Природа. – 2003. – № 6 – С. 13-18.
9. Мёллер Х.-Й. Шизофрения: современные концепции и терапевтические последствия // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – № 3. – С. 8-13.
10. Сеньков О. Темная материя мозга: шизофрения // В мире науки. – 2010. – № 5. – С. 29-38.
11. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison / C. Pantelis [et al.] // Lancet. – 2003. – № 361. – P. 281-288.
12. Neurobiology of early psychosis / M.S. Keshavan [et al.] // British journal of psychiatry. – 2005. – № 187. – P. 8-18.

13. Poor premorbid adjustment and CT scan abnormalities in chronic schizophrenia / D.R. Weinberger [et al.] // American journal of psychiatry. – 1980. – № 137. – P. 1410-1413.
14. Neuroplasticity and schizophrenia / D.O. Frost [et al.] // Biological psychiatry. – 2004. – № 56. – P. 540-543.
15. Клиническая психиатрия: из синопсиса по психиатрии. В 2 т. Т.1 / Г. И. Каплан, Б. Дж. Сэдок – Москва : «Медицина», 1994 г. – 672 с.
16. Клиническая психиатрия: перевод с английского дополненный / Т. Б. Дмитриева [и др.] – Москва : «Медицина», 1998 г. – 528 с.
17. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid regulates synaptic plasticity and learning by restraining the signaling through GluN2B-containing NMDA receptors / G. Kochlamazashvili [et al.] // Journal of neuroscience. – 2010. – № 30 (11). – P. 4171-4183.
18. Голимбет В. Е. Серотонин и шизофрения / В.Е. Голимбет, М. В. Алфимова // Природа. – 2012. – № 8 – С. 34-38.
19. Ключник Т. П. Иммунная система и шизофрения: клинико-биологические взаимосвязи (обзор состояния проблемы) / Т. П. Ключник, И. В. Щербакова // Психиатрия. – 2005. – № 6. – С. 48-61.
20. Особенности состояния иммунной системы при эндогенных психических заболеваниях с выраженными аффективными расстройствами / С. А. Зозуля [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 12. – С. 63-67.
21. Динамика содержания антител к нейроантигенам в сыворотке крови больных шизофренией в процессе терапии / Т. П. Ключник [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 8. – С. 61-64.
22. Mayilan K. R. The complement system in schizophrenia / K. R. Mayilan, D. R. Weinberger, R. B. Sim // Drug news & perspectives. – 2008. – № 4. – P. 200-210.
23. The immune system and schizophrenia: an integrative view / N. Muller [et al.] // Annals of New York Academy of sciences. – 2000. – № 917. – P. 456-467.

24. Production of proinflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behavior in humans // U. Vollmer-Conna [et al.] // *Psychology medical*. – 2004. – № 7. – P. 1289-1297.

25. Современный взгляд на основные патогенетические гипотезы шизофрении / Т. П. Ключник [и др.] // *Психиатрия*. – 2010. – № 1. – С. 7-13.

26. Исследование некоторых показателей окислительного стресса в крови подростков при шизофрении и умственной отсталости / Е. Б. Бурлакова [и др.] // *Психиатрия*. – 2009. – № 3. – С. 15-21.

27. Магнитно-резонансная томография лобных долей при шизофрении: корреляция с уровнем антител к фактору роста нервов в сыворотке крови / И. В. Щербакова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2009. – № 3. – С. 44-46.

28. МРТ-параметры подкорковых и лобных структур мозга как маркеры подверженности шизофрении / Н. Н. Ефанова [и др.] // *Российский психиатрический журнал*. – 2005. – № 5. – С. 12-15.

29. Morphometric analysis of lateral ventricles in schizophrenia and healthy controls regarding genetic and disease-specific factors / M. Styner [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – № 102 (13). – P. 4872-4877.

30. Structural neuroimaging in adolescents with a first psychotic episode / D. Moreno [et al.] // *Journal of the American Academy of child and adolescent psychiatry*. – 2005. – № 44 (11). – P. 1151-1157.

31. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia / В. С. Но [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 2003. – № 60 (6). – P. 585-594.

32. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников по данным морфометрического анализа МРТ-изображений мозга / Е. А. Милосердов [и др.] // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2005. – № 15 (1). – С. 5-12.

33. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia / Erhardt S. [et al.] // *Physiology and behavior*. – 2007. – № 10. – P. 203-209.

34. Шизофрения как прогрессирующее заболевание головного мозга / Н. Е. ван Харен [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 2. – С. 26-35.
35. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity / Н. Е. Hulshoff Pol [et al.] // Neuroimage. – 2004. – № 1. – P. 27-35.
36. Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей из группы высокого риска возникновения шизофрении и больных шизофренией детей / Т. П. Ключник [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 11. – С. 45-49.
37. Маркеры эндотелиальной дисфункции при присупообразно-прогредиентной шизофрении // И. В. Щербакова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 3. – С. 43-46.
38. Щербакова И. В. Активация врожденного иммунитета при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2006. – № 10. – С. 79-82.
39. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bacterial activity / P. Sirota [et al.] // Psychiatric research. – 2003. – № 2. – P. 123-132.
40. Volonna A. A. Частичный агонизм и шизофрения / A. A. Volonna, Kerwin R. W. // Терапия психических расстройств. – 2006. – № 2. – С. 31-34.
41. Лэнгле А. Психопатология и экзистенциальные темы в шизофрении // Московский психотерапевтический журнал. – 2008. – № 4. – С. 37-57.
42. Нарушение экзистенции при шизофрении / Е. Ю. Завершнева [и др.] // Московский психотерапевтический журнал. – 2005. – № 2. – С. 65-90.
43. Коломеец Н. С. Межклеточные взаимодействия в мозге человека при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование) : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.04 / Наталья Степановна Коломеец. – Москва, 2010. – 49 с.
44. Коломеец Н.С. Изменения синаптических контактов на дофаминергических нейронах черной субстанции при шизофрении (иммуноцитохимическое исследование) / Н. С. Коломеец, Н. А. Уранова // Материалы общероссийской конференции «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах», 27-30 октября 2009. – 2009. – С. 382.

45. Патология олигодендроглии и миелинизированных волокон в гиппокампе при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование) / Н.С. Коломеец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 108. – С. 52-60.
46. Коломеец Н.С. Значение реактивности микроглии в патологии мозга при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 109. – С. 60-63.
47. Говорин Н. В. Особенности нарушений процессов перекисного окисления липидов при параноидной шизофрении / Н. В. Говорин, Т. П. Злова // Социальная и клиническая психиатрия. – 1999. – № 4. – С. 53-59.
48. Нарушение конформации связывающих центров сывороточного альбумина при шизофрении / Э. Ю. Мисионжник [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 5. – С. 67-70.
49. Многопараметрический комбинаторный анализ ритмов ЭЭГ в норме и при шизофрении / В. Б. Стрелец [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2007. – № 6. – С. 684-691.
50. Востриков В. М. Сниженная численная плотность перикапиллярных олигодендроцитов в коре головного мозга при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 12. – С. 58-65.
51. Комплексная нейрохимическая оценка мозговых белков в норме и при шизофрении / Г. Ш. Бурбаева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 2. – С. 44-50.
52. Нарушение метаболизма глутамата при шизофрении / Г. Ш. Бурбаева [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2007. – № 3. – С. 19-23.
53. Некоторые иммунные и метаболические аспекты патогенеза шизофрении / В. М. Фролов [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2006. – № 6. – С. 33-37.
54. Узбеков М. Г. Первый эпизод шизофрении сопровождается изменением активностей аминоксидаз крови // Нейрохимия. – 2009. – № 4. – С. 337-340.
55. Зайченко А. А. Биометрические показатели конституциональных рисков развития параноидной шизофрении у мужчин / А. А. Зайченко, Е. А. Лебедева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 384-389.

56. Психология телесности: теоретические и практические исследования: сборник статей 2-й международной научно-практической конференции / науч. ред. Е. В. Буренкова. – Пенза: ПГПУ им. В.Г. Белинского, 2009. – С. 148-157.

57. Пренатальный стресс как фактор риска возникновения шизофрении и биполярного аффективного расстройства / Г. И. Брехман [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – № 1. – С. 23-29.

58. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia / F. Limosin [et al.] // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2003. – № 5. – P. 331–335.

59. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia / G. Davies [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2003. – № 3. – P. 587–593.

60. Brown A. S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. – 2006. – № 2. – P. 200–202.

61. Clarke M. Evidence for an interaction between familial liability and prenatal exposure to infection in the causation of schizophrenia // Schizophrenia research. – 2008. – № 102. – P. 41-48.

62. Активность моноаминоксидазы и показатели эндогенной интоксикации у больных с первым эпизодом шизофрении / М. Г. Узбеков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 5. – С. 24-27.

63. Апоптоз при шизофрении: генетические и психофармакологические факторы / С. А. Иванова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – № 37. – С. 7-13.

64. Наумов А. В. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении / А. В. Наумов, Ю. Е. Разводовский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 8. – С. 91-98.

65. Abel T. Epigenetic targets of HDAC inhibition in neurodegenerative and psychiatric disorders / T. Abel, R. S. Zukin // Current opinion in pharmacology. – 2008. – № 8. – P. 57-64.

66. Epigenetic therapeutic strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders: ready for prime time? / S. I. Deutsch [et al.] // *Clinical neuropharmacology*. – 2008. – № 2. – P. 104-119.
67. Instability of prefrontal signal processing in schizophrenia / G. Winterer [et al.] // *The American Journal of psychiatry*. – 2006. – № 11. – P. 1960-1968.
68. S-adenosyl methionine and DNA methyltransferase-1 mRNA overexpression in psychosis / A. Guidotti [et al.] // *NeuroReport*. – 2007. – №18. – P. 57-60.
69. Picker J.D. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? / J. D. Picker, J. T. Coyle // *Harvard review of psychiatry*. – 2005. № 13. – P. 197-205.
70. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia / J. L. Roffman [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2008. – № 63. – P. 42-48.
71. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961 / D. St Clair [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – № 294. – P. 557-562.
72. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia / A. Haidemenos [et al.] // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2007. – № 31. – P. 1289-1296.
73. Ito C. The role of the central histaminergic system on schizophrenia // *Drug news perspective*. – 2004. – № 17. – P. 383-387.
74. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a metaanalysis. / J.W. Muntjewerff [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2006. – № 11. – P. 143-149.
75. Carlsson A. The neurochemical circuitry of schizophrenia // *Pharmacopsychiatry*. – 2006. – № 39. – P. 10-14.
76. High glycine levels are associated with prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia patients / U. Heresco-Levy [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2007. – № 91. – P. 1-3, 14-21.

77. Javitt D.C. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-d-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions // International review of neurobiology. – 2007. – № 78. – P. 69-108.

78. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease / A. J. Law [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – № 103. – P. 6747-6752.

79. Association between the BDNF gene and schizophrenia / P. Muglia [et al.] // Molecular psychiatry. – 2003. – № 8. – P. 146-147.

80. Metabolic changes in schizophrenia and human brain evolution / P. Khaitovich [et al.] // Genome biology. – 2008. – № 9. – P. 124.

81. Reelin and glutamic acid decarboxylase67 promoter remodeling in an epigenetic methionine-induced mouse model of schizophrenia / E. Dong [et al.] // The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2005. – № 102. – P. 12578—12583.

82. К проблеме нейродегенерации при шизофрении: данные спектрально-динамического анализа / В. А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – № 2. – С. 67-78.

83. Изменения состава жирных кислот эритроцитарных мембран у больных с первым эпизодом шизофрении / Н. В. Говорин [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 2. – С. 9-12.

84. Гамма-ритм, позитивные, негативные симптомы и когнитивная дисфункция при шизофрении / В. Б. Стрелец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 1. – С. 77-83.

85. Хоецян А. Г. Роль аномалий развития мозга в патогенезе шизофрении / А. Г. Хоецян, А. С. Бояджян // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – № 2. – С. 97-101.

86. Incipient neurovulnerability and neuroprotection in early psychosis / G. E. Berger [et al.] // Psychopharmacology bulletin. – 2003. – № 37. – P. 101.

87. Apoptosis and schizophrenia: A pilot study based on dermal fibroblast cell lines / V.S. Catts [et al.] // Schizophrenia research. – 2006. – № 84. – P. 20-28.

88. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia / L. A. Glantz [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2006. – № 81. – P. 47-63.
89. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia / L. F. Jarskog [et al.] // *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*. – 2005. – № 29. P. 846-858.
90. Горобец Л. Н. Секреция пролактина и периферических половых гормонов у больных с первым эпизодом шизофрении / Л. Н. Горобец, М. И. Матросова // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2010. – № 10. – С. 17-22.
91. Особенности жирнокислотного состава эритроцитарных мембран у больных с первым психотическим эпизодом шизофрении / А. С. Озорнин [и др.] // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2011. – № 1. – С. 79-83.
92. Матросова М. И. Роль половых гормонов в патофизиологии первого эпизода шизофрении / М. И. Матросова, Горобец Л. Н. // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2011. – № 4. – С. 31-33.
93. Изнак А. Ф. Нарушения структурно-функциональной организации головного мозга при шизофрении // *Психиатрия*. – 2008. – № 3. – С. 25-31.
94. Шмуклер А. Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2010. – № 3. – С. 86-95.
95. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity / H. E. Hulshoff [et al.] // *Neuroimage*. – 2004. – № 1. – P. 27-35.
96. Konrad A. Disturbed structural connectivity in schizophrenia – primary factor in pathology or epiphenomenon? / A. Konrad, G. Winterer // *Schizophrenia Bulletin*. – 2008. – № 1. – P. 77-92.
97. MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann`s area of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes / S. A. Mitelman [et al.] // *American journal of psychiatry*. – 2003. – № 12. – P. 2154-2168.
98. Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study / G. Spalletta [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2003. – № 1. – P. 15-23.

99. White matter volume changes in people who develop psychosis / M. Walterfang [et al.] // International journal of neuropharmacology. – 2004. – № 7. – P. S258-S259.
100. MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia / B. A. Ardecani [et al.] // Neuroreport. – 2003. – № 16. – P. 2025-2029.
101. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study / J. Burns [et al.] // British journal of psychiatry. – 2003. – № 182. – P. 439-443.
102. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations / D. Hubl [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2004. – № 7. – P. 658-668.
103. Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study / M. Kubicki [et al.] // Biological psychiatry. – 2003. – № 54. – P. 1171-1180.
104. The application of DTI to investigate white matter abnormalities in schizophrenia / M. Kubicki [et al.] // Annals of New York Academy of sciences. – 2005. – № 1064. – P. 134-148.
105. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia / G. Okugawa [et al.] // Neuropsychobiology. – 2004. – № 50. – P. 119-123.
106. Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia / Z. Sun [et al.] // Neuroreport. – 2003. – № 14. – P. 1833-1836.
107. Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging / F. Wang [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2004. – № 161. – P. 573-575.
108. Полиморфизмы генов интерлейкина-1 (IL-1B) и антагониста рецептора интерлейкина (IL-1RN) при шизофрении / В. Е. Голимбет [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 12. – С. 63-68.
109. Характеристика альфа-ритма ЭЭГ при первом эпизоде параноидной шизофрении / Т. С. Мельникова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – № 1. – С. 40-45.
110. Жиляева Т. В. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – № 6. – С. 41-46.

111. Kim T. H. Serum homocysteine and folate levels in Korean schizophrenic patients // T. H. Kim, S. W. Moon // *Psychiatric investigation*. – 2011. – № 8. – P. 134-140.
112. Обьедков В. Г. Новые данные о природе генетического полиморфизма и их значение для теоретических моделей шизофрении // *Медицинский журнал*. – 2004. – № 1. – С. 18-23.
113. Дифференциация клинических вариантов шизофрении на основе показателей электродермальной активности / С. А. Ягода [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2011. – № 3. – С. 105-106.
114. Спектральная мощность и внутрикорковые взаимодействия по бета2-ритму в норме и шизофрении / В. Б. Стрелец [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова*. – 2004. – № 2. – С. 229-236.
115. Ягода С. А. Биомаркеры шизофрении и пути объективизации психофармакотерапии // *Современная терапия психических расстройств*. – 2011. – № 2. – С. 2-7.
116. Gray Matter Volume Decreases in Elderly Patients with Schizophrenia: A Voxel-based Morphometry Study / C. Schuster [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2011. – № 37. – № 1.
117. Impaired flush response to niacin skin patch among schizophrenia patients and their nonpsychotic relatives: the effect of genetic loading / S. S. Chang [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2009. – № 1. – P. 213–221.
118. Орлов В. А. Закономерности свободнорадикальных процессов при шизофрении // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 8. – С. 215-219.
119. Жиляева Т. В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – С. 88-94.
120. Березовская М. А. Особенности церебральной гемодинамики и микроциркуляции у больных шизофренией (обзор литературы) // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2011. – № 67. – С. 119-120.

121. Березовская М. А. Результаты исследования церебральной гемодинамики у больных параноидной шизофренией // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 23-28.
122. Березовская М. А. Доплерографическая оценка церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией / М. А. Березовская, В. В. Козлов // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 5. – С. 20-23.
123. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией / С. А. Иванова [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 76. – С. 12-17.
124. Высокотехнологические подходы позволяют выявить конформационные изменения молекулы альбумину у больных с первым эпизодом шизофрении / М. Г. Узбеков [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 76. – С. 26-29.
125. Апоптоз лимфоцитов у больных параноидной шизофренией / Н. В. Рязанцева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 9 – С. 56-56.
126. Иммунная система при юношеской шизофрении / Г. И. Коляскина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 48. – С. 22-26.
127. Колесниченко Е. В. Особенности перекисного окисления липидов и нейротрофической регуляции при шизофрении // Саратовский научно медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 81-83.
128. Shoval G. The possible role of neurotrophins in the patogenesis and therapy of schizophrenia / G. Shoval, A. Weizman // European neuropsychopharmacology. –2005. – № 3. – P. 319-329.
129. Нарушение продукции и рецепции фактора некроза опухолей альфа у больных параноидной шизофренией / А. П. Мельников [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 37-43.
130. Частота и характер метаболических нарушений у больных шизофренией / Н. Г. Незнанов [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2009. – № 2. – С. 17-20.

131. Изменение уровня антител к фактору роста нервов и межполушарной асимметрии по уровню постоянного потенциала головного мозга у детей из группы высокого риска по шизофрении / М. А. Калинина [и др.] // Асимметрия. – 2010. – № 3. – С. 14-22.

132. Особенности спектральной мощности ритмов ЭЭГ у детей с ранним детским аутизмом и их связь с развитием различных симптомов шизофрении / Е. А. Луцкекина [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2011. – № 5. – С. 545-552.

133. Связь между показателями состояния серотониновой системы тромбоцитов и клиническими признаками психоза у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией / О. С. Брусов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 7. – С. 17-24.

134. Вербенко В. А. ЭЭГ-реактивность при шизофрении // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2008. – № 1. – С. 30-35.

135. Денисов Е. М. Метаболические расстройства у больных параноидной шизофренией // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2011. – № 1. – С. 24-30.

136. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 / A. Sekar [et al.] // Nature. – 2016. – № 530. – P. 177-183.

ЗМІСТ

ВСТУП	3
I. ГЕНЕТИЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	5
II. КОНСТИТУЦІАЛЬНІ ГІПОТЕЗИ.....	8
III. ЕВОЛЮЦІЙНІ ГІПОТЕЗИ.....	10
IV. ЕКОЛОГІЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	12
V. ЕНДОКРИННІ ГІПОТЕЗИ.....	13
VI. НЕЙРОМОРФОЛОГІЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	14
VII. НЕЙРОГЕННІ ГІПОТЕЗИ.....	15
VIII. НЕЙРОДИНАМІЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	20
IX. БІОХІМІЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	21
X. АВТОІНТОКСИКАЦІЙНА ГІПОТЕЗА.....	28
XI. ІНФЕКЦІЙНІ ГІПОТЕЗИ.....	29
XII. ІМУНОЛОГІЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	30
XIII. ПСИХОЛОГІЧНІ ТА ПСИХОАНАЛІТИЧНІ ГІПОТЕЗИ.....	33
XIV. СОЦІАЛЬНІ ГІПОТЕЗИ ТА ГІПОТЕЗИ ПОВ'ЯЗАНІ З РОЛЛЮ СІМ'Ї...36	
XV. ІНФОРМАЦІЙНА ГІПОТЕЗА.....	38
XVI. ЕКЗИСТЕНЦІАЛЬНІ ГІПОТЕЗИ.....	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	40
ЗМІСТ.....	53