

О. И. Осокина
НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ШИЗОФРЕНИИ
(обзор проблемы)

О. І. Осокіна
Нейроанатомічні та гістологічні передумови шизофренії
(огляд проблеми)

O. I. Osokina
Neuroanatomical and histological background of schizophrenia
(review)

В данной статье проведен обзор морфологических особенностей головного мозга при шизофрении. Проведенные морфометрические исследования доказали редукцию объема серого вещества головного мозга у больных шизофренией. В части научных исследований было обнаружено также уменьшение белого вещества мозга. Доказано, что структурно и функционально при шизофрении наиболее выражены изменения лобных, височных долей (больше слева) и лимбической системы (в частности, гиппокампа). Также путем электронной микроскопии пирамидного слоя гиппокампа у больных шизофренией выявлена патология олигодендроглицитов и миелинизированных аксонов, что может быть причиной когнитивной слабости и указывает на вероятную роль в патогенезе шизофрении онтогенетических особенностей организма в отношении процессов миелинизации в головном мозге.

Ключевые слова: шизофрения, серое и белое вещество головного мозга, олигодендроглициты, миелинизированные аксоны

У цій статті проведено огляд морфологічних особливостей головного мозку при шизофренії. Проведені морфометричні дослідження довели редукцію об'єму сірої речовини головного мозку у хворих на шизофренію. У частині наукових досліджень було виявлено також зменшення білої речовини мозку. Доведено, що структурно і функціонально при шизофренії найбільш виражені зміни лобових, скроневих часток (більше зліва) і лімбічної системи (зокрема, гіпокампа). Також шляхом електронної мікроскопії пірамідного шару гіпокампа у хворих на шизофренію виявлено патологію олигодендрогліцитів і м'єлінізованих аксонів, що може бути причиною когнітивної слабкості і вказує на ймовірну роль в патогенезі шизофренії онтогенетичних особливостей організму щодо процесів м'єлінізації в головному мозку.

Ключові слова: шизофренія, сіра і біла речовина головного мозку, олигодендрогліцити, м'єлінізовані аксоны

We carried out a review of the morphological features of the brain in schizophrenia patients in this article. Carried out morphometric studies have shown a reduction of the gray matter volume of the brain in patients with schizophrenia. Parts of researches were also found the reduction of white matter of the brain. It is proved that structurally and functionally the most expressed changes are in the frontal, temporal lobe (more on the left) and the limbic system (in particular, the hippocampus). The electron microscopy of pyramidal layer of hippocampus in schizophrenia was showed the pathology of oligodendrogliaocytes and myelinated axons. This may be the cause of cognitive weaknesses and indicates that a impairment of the ontogenetic development of the individual regarding the myelination process in the brain reflects the likely role in the pathogenesis of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, gray and white matter of the brain, oligodendrogliaocytes, myelinated axons

При шизофрении и шизофренических психозах наблюдаются изменения, как в структуре головного мозга, так и в протекании мозговых биохимических процессов с участием нейротрансмиттерных систем (допаминовой, серотониновой, ГАМК-ергической, глутаматной и некоторых других) [1]. Проведенные до настоящего времени исследования с использованием нейропсихологических тестов, методов визуализации мозга (магнитно-резонансной томографии — МРТ, позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), а также достижения молекулярной биологии показали, что нарушения структуры и функции мозга при шизофрении наиболее часто затрагивают лобные, височные доли (больше слева) и лимбическую систему (в частности, гиппокамп) [2].

Проведенные морфометрические исследования констатировали редукцию объема мозговой ткани, снижение ее плотности и увеличение боковых желудочков мозга у больных шизофренией по сравнению со здоровыми людьми. Эти изменения затрагивают практически все отделы мозга — лобные и височные области в наибольшей степени, теменные и затылочные доли с обеих сторон, мозжечок и подкорковые структуры [3].

Общее уменьшение объема мозга у больных шизофренией по сравнению со здоровыми составляет 3 %, из которых 2 % приходится на серое вещество [4, 5].

Всего мозговые потери пациентов составляют в среднем несколько десятых процентов в год, что примерно в 2 раза больше по сравнению со здоровыми людьми [6]. В первые 5 лет болезни уменьшение объема достигает 1,5 % (в среднем 0,3 % в год по сравнению со здоровыми — 0,15 % в год), а еще 1,5 % утрачивается в последующие 15 лет (потери мозговой ткани у больных шизофренией за 20-летний период составляют 69 мл по сравнению с уменьшением ее в норме — 34,5 мл) [7]. После 45 лет уменьшение объема мозга у больных шизофренией и здоровых идет одинаковыми темпами. В результате посмертных исследований мозга больных шизофренией обнаружено, что в среднем уменьшение его массы по сравнению со здоровыми составляет 38 г [8].

Исследование при помощи МРТ показало, что параллельно с редукцией серого вещества, но более медленными темпами, происходит уменьшение объема и плотности белого вещества мозга в височных, лобных, затылочных и теменных отделах [9], в колоне и стволе мозолистого тела, передней ножке внутренней капсулы, правой передней спайке и хвостом ядра [6, 10, 11]. В последнее время среди генов — кандидатов высокого риска шизофрении внимание обращено на гены, которые влияют на организацию олигодендроцитов. Установлено, что у больных шизофренией значительно снижен уровень экспрессии генов миелина, экспрессируемых олигодендроцитами, а именно гена гликопротеина,

асоційованого з мієліном, фосфодієстерази циклічних нуклеотидів, мієлінового і лімфоцитарного білка, ErbB3 і трансферрина. Найбільшу тропність до цілостності білого речовини в передньому таламічному шляху мають гени NRG1 і MTHFR [12].

Однак, за даними деяких інших досліджень, виявлено, навпаки, збільшення об'єму білого речовини в окремих структурах мозку на початкових етапах шизофренічного процесу [13].

Аномалії в формі втрати об'єму мозкової тканини в префронтальній, височній корі і передній частині поясного вигину кори головного мозку виявлені методом функціональної МТР ще до появи перших симптомів шизофренії. В цих регіонах виявлені структурні зміни і в першому епізоді психозу. При цьому втрата сірого речовини відбувається головним чином за рахунок коркового утончення, а також за рахунок зменшення площі поверхності кори [14]. Типичні нейролептики, такі як галоперидол, викликають значне зменшення об'єму сірого речовини, в той час як атипичні нейролептики, такі як оланзапін — ніт [15]. В той же час дослідження на приматах показали, що скорочення сірого і білого речовини мозку відбувається як при використанні типових, так і атипичних нейролептиків [16].

Позитивні симптоми, такі як бредові ідеї переслідування, пов'язані з медіальною префронтальною корою, міндаліною, гіпокампом. Негативні симптоми пов'язані з вентролатеральною префронтальною корою і вентральним стріатумом. [17].

Групою зарубіжних учених [18] вивчена динаміка структурних змін при нормальному розвитку головного мозку шляхом проведення МРТ один раз в два роки здоровим дітям протягом їх життя в середньому від 9 до 18 років. Дане дослідження показало, що з раннього віку у дітей відбувається загальне збільшення сірого речовини мозку, а з початку пубертатного періоду починається процес втрати (зрізання) сірого речовини. В першу чергу це зменшення починається з сенсорної кори, потім зростає прецентрально-височна вигин, лобні частини, темні частини і затылочна область, і пізніше всього зростає височна область кори, за винятком її нижньомедіальних відділів і височного полюса. Подібна динаміка відповідає когнітивному і функціональному розвитку дітей в відповідній послідовності — сенсорні навички, просторова орієнтація, мова, увага, виконавча функція. Зростаючі відносно пізно задні частини верхньовисочного кортексу, а саме, задні частини верхньої височної вигину і верхньої височної борозди, а також середня височна вигин разом з префронтальною і нижньотемною корою є гетеромодальною асоціативною областю і відповідають за такі функції, як інтеграція пам'яті, аудіовізуальні асоціації і розпізнавання об'єкта [7].

Зменшення, або краще сказати — зрізання сірого речовини в процесі росту дитини передбачливо пов'язано з скороченням кількості синапсів, їх більш складною диференцією або зменшенням розмірів нервових клітин. Збільшення об'єму білого речовини мозку відзначається в середньому до 45 років, після чого об'єм починає скорочуватися, що обумовлено мієлінізацією і ростом аксонів [19].

Нарушення нормального розвитку різних мозгових структур може призводити до психічних порушень. При виявленні аутизму у дітей до трьох років виявляється загальна мозгова гіперплазія в перші два роки життя [20], збільшення сірого речовини в лобних і височних відділах до чотирьох років і уповільнення росту — до семирічного віку [21, 22]. При ранній маніфестації шизофренії (середній вік — 10 років) відзначається втрата сірого речовини в основному в темних відділах з прогресивним зменшенням цього процесу в інших областях в підлітковому віці [23], а при маніфестації шизофренії в дорослому віці зменшення сірого речовини максимальне в лобних і височних відділах.

Однак швидше темп зменшення сірого речовини мозку, ніж це відбувається при нормальному розвитку нервової системи, не є ознакою обов'язкового розвитку шизофренії і схожих з нею психозів. Так, зменшення об'єму різних мозгових структур виявляється у людей, віднесених до групи ультрависокого ризику на шизофренію (наприклад, у яких один або обидва батьки мають діагноз шизофренії), але не переживших протягом багатьох років. Схожі зміни виявляються частіше у здорових родичів, особливо у сиблінгів пацієнтів [24—26]. Виявлене у близнюків, дискордантних до шизофренії, місцеве зменшення густоти сірого речовини і збільшення густоти білого речовини в лівій сенсорній вигині розцінюється як генетичний ризик розвитку захворювання [27].

В даний час доведено, що хворі шизофренією виявляють крім позитивних і негативних порушень когнітивних функцій, що відбивається на функціонуванні хворих і дозволяє віднести ці психічні порушення до захворювань нейрокогнітивного спектра [28].

Деякі дослідники відзначають дифузний і достатньо грубий характер нейрокогнітивних порушень при шизофренії, що дозволяє їм говорити про наявність генералізованого дефіциту [29], однак, ряд інших авторів вказує на наявний на фоні генералізованого когнітивного порушення «селективний» дефіцит у формі змін пам'яті і произвольної регуляції діяльності [30].

Так, однією з можливих причин когнітивної «слабкості» може бути порушення мієлінізації аксонів при шизофренічному процесі [31]. В окремих дослідженнях було виявлено зменшення на 5,8 % кількості мієлінізованих нервових волокон у хворих шизофренією порівняно з здоровим контролем. Шизофренія характеризується вираженим зниженням чисельної густоти перинаейрональних і перикапілярних олигодендроцитів в сірому речовині префронтальної кори і інтерфасцикулярних олигодендроцитів в підлежачому білому речовині, що призводить до порушення взаємодій олигодендроцитів з нейронами, мієлінізованими аксонами і капілярами [32]. Це свідчить не тільки про зменшення кількості аксонів, внаслідок чого скорочується кількість нервових імпульсів і, відповідно, кількість передаваної інформації, але і про уповільнення швидкості її передачі внаслідок «втрати» через «незахищену» мембрану [33].

При електронній мікроскопії пірамідного шару гіпокампа у хворих шизофренією виявляються

выраженные дистрофические изменения олигодендроглиоцитов (ОЛГ) с характерной эктопией и уменьшением размеров ядер, которые включают глыбки конденсированного хроматина в кариоплазме, а также набухание и увеличение размеров цитоплазмы (рис. 1,б), в которой практически отсутствуют митохондрии и рибосомы, а органеллы представлены вакуолеобразно расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума. В части случаев цитоплазматические включения заполняют большую часть цитоплазмы в виде огромных монолитных капель, напоминающих по своей электронной плотности липофусциновые гранулы, что никогда не встречается в норме.

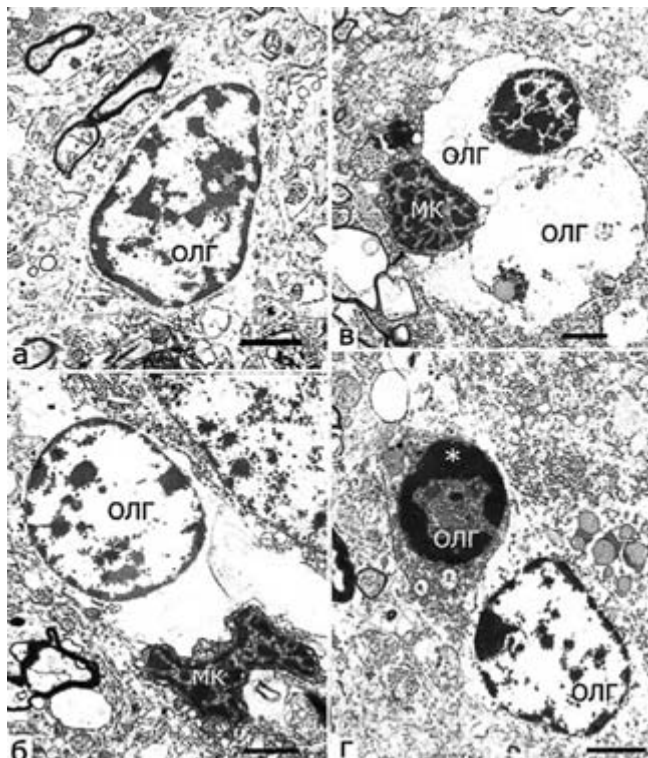


Рис. 1. Ультраструктура ОЛГ в пирамидном слое гиппокампа из мозга контрольных случаев (а) и случаев шизофрении (б—г). Набухание цитоплазмы и органелл в ОЛГ, контактирующем с микроглиальной клеткой, шизофрения (б). Дегенерация ОЛГ при шизофрении: (в) некроз и (г) апоптоз (*) (Коломеец Н. С., Уранова Н. А., 2008)

Крайняя степень развития дистрофических изменений ОЛГ характеризуется пикнозом ядра, нарушением целостности ядерной оболочки, резким набуханием цитоплазмы, отсутствием органелл, что соответствует некрозу (см. рис. 1,в).

Другой тип дегенеративных изменений ультраструктуры ОЛГ пирамидного слоя гиппокампа при шизофрении характеризуется выраженной агрегацией конденсированного хроматина и пикнозом ядер (см. рис. 1,г), уменьшением и повышением плотности цитоплазмы с рибосомами и единичными митохондриями. Крайняя степень выраженности таких изменений с ядром, полностью заполненным конденсированным хроматином, соответствует апоптозу [31].

В пирамидном слое гиппокампа наблюдаются выраженные изменения ультраструктуры ОЛГ, а также атрофия части миелинизированных аксонов (рис. 2). Патологические изменения миелинизированных аксонов 1-го типа

(характерно локальное выпячивание наружной части миелиновой оболочки, иногда сопровождающееся увеличением промежутка между ламеллами на этом участке и снижением их электронной плотности — см. рис. 2,б), а также 2-го типа (наблюдается «грыжеподобное» выпячивание части миелиновой оболочки внутрь миелинизированного отростка) встречаются как у больных шизофренией, так и у здоровых людей. Изменения 3-го типа — атрофия аксона (характерно набухание периаксимального глиального отростка, резкое уменьшение диаметра аксона и смещение его от центра волокна к миелиновой оболочке с ее резким утончением — см. рис. 2,в) в основном характерно для шизофрении.

Доля ОЛГ с дегенеративными изменениями у больных шизофренией составляет в среднем 15 % от общего количества ОЛГ на случай. Выраженность патологии ОЛГ и миелинизированных аксонов связана с возрастом пациентов к периоду начала заболевания, что указывает на вероятную роль в патогенезе шизофрении онтогенетических особенностей организма в отношении процессов миелинизации в головном мозге.

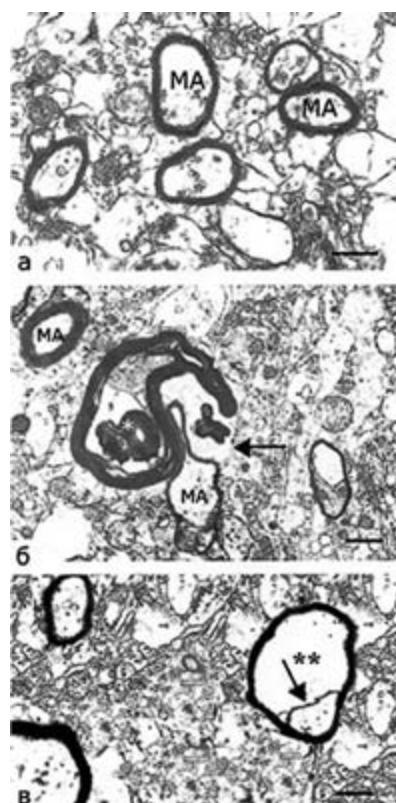


Рис. 2. Ультраструктура миелинизированных аксонов в пирамидном слое гиппокампа из мозга контрольных случаев (а) и случаев шизофрении (б—в) (Коломеец Н. С., Уранова Н. А., 2008)

Примечание. Патология миелинизированных аксонов при шизофрении: б — выпячивание части миелиновой оболочки внутрь волокна (светлая *) и погружение части миелиновой оболочки в прилежащий астроцитарный отросток (стрелка); в — набухание периаксимального отростка олигодендроглиоцитов (**) и атрофия аксона (стрелка)

Рассмотренные нейроанатомические предпосылки шизофрении являются только частью тех особенностей этиологии и патогенеза, которые требуют изучения во взаимосвязи с другими биологическими

(генетическими, патофизиологическими, химическими, иммунологическими и др.) характеристиками данного заболевания, а также психологическими чертами личности и социально-средовыми особенностями ее формирования.

Список литературы

1. Van Os J., Kapur S. Schizophrenia // *Lancet*. 2009. Vol. 374 (9690). P. 635—645.
2. Becker T., Kilian R. Psychiatric services for people with severe mental illness across western Europe: what can be generalized from current knowledge about differences in provision, costs and outcomes of mental health care? // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006. Vol. 113 (429). P. 9—16.
3. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies / R. Honea, T. J. Crow, D. Passingham [et al.] // *Am J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162. P. 2233—2245.
4. A major role for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat neocortex / G. J. Marek, R. A. Wright, J. C. Gewirtz [et al.] // *Neuroscience*. 2001. Vol. 105(2). P. 379—392.
5. Хальшоф Пол Х. Е., Канн Р. С. Что происходит после первого эпизода? Обзор литературы о развитии изменений структуры мозга у больных хронической шизофренией : Расширенный реферат статьи, опубликованной в *Schizophrenia Bulletin*. 2008. Vol. 34, N 2. P. 354—366. DOI: 10.1093/schbul/sbm168 Advance Access publication on February 17, 2008, подготовлен А. В. Цыбенко // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, № 1. С. 54—59.
6. Шизофрения как прогрессирующее заболевание головного мозга / ван Харен Н. Е. Кан В., Хулсхоф Пол Х. Е., Канн Р. С. ; пер. с англ. Е. Можавой // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008. Т. 18, № 2. С. 26—35.
7. Шмуклер А. Б. Структурно-функциональная рассогласованность различных отделов головного мозга при шизофрении: роль интегративной перцепции / А. Б. Шмуклер // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. № 3, Т. 20. С. 86—95.
8. Brown S., Barraclough B., Inskip H. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. 2000. Vol. 177. P. 212—217.
9. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus / C. M. Hughes, O. Rozenblatt-Rosen, T. A. Milne [et al.] // *Mol. Cell*. 2004. Vol. 13. P. 587—597.
10. Brain morphology and schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures / A. Breier, R. W. Buchanan, A. Elkashef [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. 1992. Vol. 49. P. 921—926.
11. Konrad A., Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull*. 2008. 34: 72—92.
12. Траилин А. В., Левада О. А. Генетика и эпигенетика шизофрении (лекция) // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012. Т. 14, № 5. С. 34—43.
13. Christensen J., Holcomb J., Garver D. L. State-related changes in cerebral white matter may underlie psychosis exacerbation // *Psychiatry Res*. 2004. Vol. 130. P. 71—78.
14. Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder / L. M. Rimol, R. Nesvåg, D. Jr. Hagler [et al.] // *Biol. Psychiatry*. 2012. Vol. 71(6). P. 552—560.
15. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection / J. A. Lieberman, F. P. Vymaster, H. Y. Meltzer [et al.] // *Pharmacol. Rev*. 2008. Vol. 60(3). P. 358—403.
16. DeLisi L. E. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 2008. Vol. 34 (2). P. 312—321.
17. Structural Brain Alterations in Individuals at Ultra-high Risk for Psychosis: A Review of Magnetic Resonance Imaging Studies

and Future Directions / W. H. Jung, J. H. Jang, M. S. Byun [et al.] // *J. Korean Med. Sci*. 2010. Vol. 25(12). P. 1700—1709.

18. Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses / N. Gogtay, A. Sporn, L. S. Clasen [et al.] // *Arch Gen Psychiatry*. 2004. Vol. 61. P. 17—22.

19. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study / G. Bartzokis, M. Beckson, P. H. Lu. [et al.] // *Ibid*. 2001. Vol. 58. P. 461—465.

20. Courchesne E., Carper R. & Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism // *JAMA*. 2003. Vol. 290. P. 337—344.

21. Cerebral lobes in autism: Early hyperplasia and abnormal age effects / R. A. Carper, P. Moses, Z. D. Tigue [et al.] // *Neuroimage*. 2002. Vol. 16. P. 1038—1051.

22. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging / E. Courchesne, O. Saitoh, R. Yeung-Courchesne [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. 1994. Vol. 162 (1). P. 123—130.

23. Thompson P. M. Genetic influences on brain structure // *Nat. Neurosci*. 2001. Vol. 4. P. 1253—1258.

24. Lifetime DSM-III- diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers: Results from the Copenhagen High-Risk Study / J. Parnas, T. D. Cannon, B. Jacobsen [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 707—714.

25. Stephen M. Lawrie Stigma and psychological diseases // *Psychiatric Bulletin*. 1999. Vol. 23. P. 129—131.

26. Prefrontal and striatal volumes in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia / U. Ettinger, A. Schmechtig, T. Touloupoulou [et al.] // *Schizophr Bull*. 2012. Vol. 38. P. 192—203.

27. Schizophrenia as a progressive brain disease / N. E. Van Haren, W. Cahn, H. E. Hulshoff Pol [et al.] // *Eur Psychiatry*. 2008. Vol. 23 (4). P. 245—254.

28. Green M. F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153, № 3. P. 321—330.

29. Hirayasu Y. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects / Y. Hirayasu, M. E. Shenton, D. F. Salisbury // *Ibid*. 1998. Vol. 155, № 10. P. 1384—1391.

30. Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test in young unmedicated schizophrenic patients / E. Parellada, S. Catear, A. Catafau [et al.] // *Psychopathology*. 2000. Vol. 33. P. 14—18.

31. Коломеев Н. С., Уранова Н. А. Патология олигодендроглии и миелинизированных аксонов в гиппокампе при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2008. Т. 108, № 8. С. 52—60.

32. Востриков В. М. Сниженная численная плотность перикапиллярных олигодендроцитов в коре головного мозга при шизофрении // *Там же*. 2007. Т. 107, № 12. С. 58—65.

33. Konrad A., Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? // *Schizophr Bull*. 2008. Vol. 34. P. 72—92.

Надійшла до редакції 31.08.2016 р.

ОСОКИНА Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии, наркологии та медико-психологической психиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, г. Лиман, Украина

OSOKINA Olga, Doctor of Medical Science, Associate Professor, Head of Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology and Medical Psychology of the M. Gorky's Donetsk National medical University, Lyman, Ukraine