

© Мруг О.Ф.

УДК: 616.895.8-008.15:616-07:616-08

Мруг О.Ф.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра психіатрії, наркології та психотерапії з курсом ПО (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**ТЕОРІЇ РОЗВИТКУ ШИЗОФРЕНІЇ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

**Резюме.** В статті розглядається мультифакторіальність захворювання на шизофренію, аргументується важливість оптимізації методів її діагностики та лікування. Наводяться біологічні концепції походження шизофренії, розглядається її дослідження на біологічному, психологічному та соціальному рівнях.

**Ключові слова:** нейромедіатори, генетична схильність, когнітивні функції, шизофренія.

**Вступ**

Актуальність вивчення захворювань шизофренічного спектру не викликає сумнівів. Пошук нових варіантів лікування шизофренії, вдосконалення вже існуючих методів її фармако- та психотерапії, розробка адекватних та диференційованих підходів до реабілітації пацієнтів, і, звичайно ж, гуманізація відношення до даного контингенту хворих знаходяться в центрі уваги всіх, хто дійсно бажає допомогти людям, які страждають на шизофренію.

Проблема шизофренії є надзвичайно багатогранною. На сьогодні навіть складно стверджувати напевне, чи є шизофренія окремою хворобою чи групою психічних розладів. Зміна феноменології і перебігу шизофренії внаслідок терапевтичного патоморфозу проявляється великою кількістю стертих нерозгорнутих і атипичних психотичних форм з підгострим перебігом, негативною симптоматикою і когнітивними порушеннями, а також явищами інтолерантності. Клінічні межі шизофренії то звужувались, то розширювались, одні і ті ж симптоми визнавались то основними, то додатковими, а діагностичні критерії змінювали свою значимість, залишаючись при цьому достатньо суб'єктивними. На жаль, щороку з'являються нові публікації, де автори безапеляційно заявляють про черговий "сенсаційний прорив" у діагностиці та лікуванні шизофренії. Такого роду "відкриття" обумовлюють ще більшу актуальність критичної структуризації теорій виникнення та розвитку захворювань шизофренічного спектру.

Наразі все більше укорінюється положення мультидисциплінарного підходу до лікування захворювань шизофренічного спектру, де важлива роль відводиться динамічному уточненню клініко-діагностичної оцінки (повинні враховуватися симптоматичний, синдромологічний, патофізіологічний та етіологічний рівні діагностики), комплексному поєднанню психофармакотерапії із психотерапевтичним консультуванням, адекватності лікування, урахуванню співвідношення можливого позитивного та негативного терапевтичного патоморфозу і взаємодії застосовуваних лікарських засобів, застосуванню анамнестично ефективної терапії та індивідуалізації кожної із зазначених проблем. Сама концепція даної мультидисциплінарної моделі включає індивідуально-особистісний підхід до кожного хворого із врахуванням нейрофізіологічних та особистісних характеристик пацієнта.

*Мета роботи* - на основі огляду літератури проаналізувати існуючі теорії виникнення та розвитку шизофренії.

Проаналізувавши основні критерії для діагностики шизофренії, починаючи з DSM-I (1952) по DSM-V (2013), можна побачити, що всі дані класифікації базуються на основних теоріях походження шизофренії: теорії про хронічний перебіг та несприятливий розвиток Крепеліна (Kraepelin, 1893), теорії розщеплення психічних функцій Блейлера (Bleuler, 1911), а також продуктивної симптоматики за Шнайдером (Schneider, 1955). Так, в DSM-I та DSM-II основну увагу надавали негативній симптоматиці та соціальній дезадаптації. В 1980 р. в DSM-III симптоми Шнайдера розглядали як основні діагностичні критерії, що звузило шизофренічний спектр до прогресивних форм. Такий підхід залишився і в наступних версіях DSM, де було прийнято рішення знову доповнити діагностичні критерії негативними симптомами, а також відмовитись від критеріїв розвитку перших симптомів захворювання до 45 років [6, 42]. Шість основних діагностичних критеріїв шизофренії збереглися і в DSM-V: маячні ідеї, галюцинації, дезорганізація мови, виражена дезорганізована та кататонічна поведінка, негативна симптоматика.

Важливо відмітити, що в DSM та в МКХ дані критерії схожі та відображають єдине уявлення про шизофренію, а основні відмінності у більшій мірі стосуються тривалості шизофреноподібної симптоматики в клініці розладу, внаслідок чого в DSM-V присутні діагнози, яких немає в МКХ-10 (наприклад, шизофреноформний розлад, який передбачає тривалість психопатологічної симптоматики до 6 міс.), що обмежує клінічний простір шизофренії лише її найбільш важкими формами [8, 32]. В DSM-V з класифікації виключено всі форми шизофренії, що планують зробити і в майбутній МКХ-11. Багатьма дослідниками і раніше неодноразово підкреслювалась недоцільність виділення різних форм шизофренії з огляду на низькі валідність та прогностичну цінність встановлення даних діагнозів. Так, в журналі Schizophrenia Bulletin в 2010 р. вийшов великий огляд 24 публікацій, виконаних на основі 28 когорт пацієнтів, який не підтвердив концепцію наявності субтипів шизофренії - авторам не вдалося знайти відмінностей у особливостях перебігу та реакції на терапію антипси-

хотиками у хворих на різні форми даного захворювання [10]. У зв'язку з цим в DSM-V було введено психопатологічні дименсії (тобто в кожен окремий момент оцінюються певні кластери симптомів), що має краще відображати гетерогенність шизофренії та полегшувати практичну діяльність психіатрів.

Важливо відмітити отримання в DSM-V нового, особливого статусу кататонії, де їй виділено окрему діагностичну рубрику [42]. Розробники розглядають кататонію як вторинний стан по відношенню до деяких психічних (розлади шизофренічного спектру, біполярний афективний розлад) та соматичних (автоімунні захворювання, гіпоксичні стани, церебральний дефіцит фолатів тощо) захворювань, побічних дій антипсихотиків та деяких інших лікарських засобів. Таким чином, кататонічна симптоматика кодується як коморбідна, в тому числі і "кататонія, пов'язана із шизофренією".

Незважаючи на активне використання в сучасних публікаціях нейрофізіологічних термінів, на даний момент Американська психіатрична асоціація та Всесвітня організація охорони здоров'я дотримуються думки про відсутність значного вкладу в діагностичні критерії DSM-V та МКХ-11 нейробіологічних досліджень [10]. Традиційний підхід даних організацій полягає в тому, що спочатку на основі клінічних симптомів діагностуються психічні розлади, а вже потім вивчаються патофізіологічні механізми їх виникнення.

У 2008 р. Національний інститут психічного здоров'я США встановив перед собою "стратегічну мету" - створення нових підходів до класифікації психічних розладів для наукових досліджень на основі дименсій поведінки, генетики та нейробіологічних показників. Так був створений проект під назвою Research Domain Criteria (RdoC). В його основі знаходиться наступний алгоритм: визначення нормальних фізіологічних психічних процесів; встановлення мозкових структур, які приймають участь у даних процесах; виявлення причин дисфункції цих структур, які призводять до розвитку психопатологічної симптоматики. У RdoC замість традиційних категорій використовуються 5 основних доменів, які об'єднують різні дименсії: системи негативної валентності, системи позитивної валентності, когнітивні системи, системи соціальних процесів, активуючі/моделюючі системи [29].

Для прогресу майбутніх класифікацій МКХ та DSM, які будуть базуватися на досягненнях генетики, нейробіології та наук про поведінку, необхідно проаналізувати дані наукової літератури, що має допомогти впровадити ці нововведення у вигляді діагностичних критеріїв. Проте проблема полягає в тому, що необхідні дані нейронаук не можуть з'явитися, поки простір досліджень буде обмежений штучними клінічними рамками діагностичних категорій.

В сфері нейрофізіології на теперішній час залишається невисвітленим питанням взаємозв'язок між рівнем системних досліджень нейронних функцій та рівнем молекулярно-генетичних досліджень. Вагомий

внесок у вивчення даної проблеми зробив Девід Льюїс [25]. Його дослідження започаткували появу гіпотези, яка описує процес переходу порушень з молекулярного рівня (йдеться про нейротрофічну передачу сигналів) на клітинний рівень порушень певних типів інгібіторних префронтальних нейронів, що призводить до відхилень в характеристиках нейронних мереж, необхідних для нормального функціонування робочої пам'яті, яка являється однією з когнітивних мішеней шизофренії.

Результатом дезадаптивної дії стресових чинників при шизофренії являється руйнування асоціативних зв'язків, функціональної архітектури головного мозку. Модель вивчення розвитку даного захворювання враховує наявність певного комплексу факторів, а саме генетичної схильності та дезадаптуючих чинників зовнішнього середовища, які запускають патогенетичні механізми. Результатом цього процесу є певна сукупність патофізіологічних змін функціонування мозку у вигляді клінічних синдромів, вираженість яких корелює з "патологічними знахідками". Розуміння даного патофізіологічного процесу є свого роду "ключом" до розробки адекватної терапії захворювання та створення вторинних превентивних заходів, які спрямовані як на редукцію функціональних розладів, так і на переривання патологічних процесів сформованих мозкових структур.

При шизофренії спостерігається порушення когнітивних процесів, які пов'язують із дисфункцією дорсолатеральної префронтальної кори. З цієї позиції нейронну мережу архітектуру кори головного мозку можна розглядати як сукупність трьох типів компонентів: збуджуючих пірамідальних нейронів, які передають інформацію всередині префронтальної кори та з кори в інші області мозку; декілька типів ГАМК-ергічних нейронів, які забезпечують гальмівний контроль над збуджуючими нейронами та відіграють ключеву роль у синхронізації активності нейронів у префронтальному кортексі; третім компонентом являються вхідні сигнали із зовнішніх областей. Вони поділяються на дві категорії: збуджуючі вхідні сигнали з інших областей кори та з таламуса, які несуть інформацію у префронтальну кору, і модулюючі вхідні сигнали, які регулюють її активність, використовуючи в якості нейромедіаторів дофамін, норадреналін, серотонін та ацетилхолін. Кожен компонент є критично необхідним для нормального функціонування префронтальної кори.

Згідно генетичної теорії розвитку шизофренії, у виникненні даного захворювання приймають участь певні гени-кандидати шизофренії, які створюють схильність до хвороби, яка, втім, не завжди реалізується. Найбільш часто при даній патології знаходять порушення в трьох хромосомних регіонах: 22q11, 1q42/11q14, X-хромосома. В 2014 році в журналі Nature була опублікована наукова робота, яку було названо найбільш масштабним дослідженням шизофренія-асоційованих варіацій однонуклеотидного поліморфізму - їх виявлено близько 108 [37]. Там можна зустріти аномалії DRD2 (дофам-

іновий D2-рецептор), а також велику кількість генів, які приймають участь в глутаматергічній нейротрансмісії та синаптичній пластичності: GRM3, GRIN2A, CPP, GRIA1. Особливої уваги заслуговують варіації генів, які приймають участь в роботі кальцієвого каналу: CACNA1C, CACNB2 та CACNA1I, що може розширити попередні висновки про патогенез шизофренії. Існує ідея, що генетичні дефекти створюють дисбаланс в роботі медіаторних систем головного мозку шляхами порушення нейротрансмісії, арборизації, синаптогенезу, селекції нейронів під час дозрівання мозку та порушенням функцій окремих ланок реалізації синаптичного сигналу (нейромедіаторних, систем внутрішньоклітинних месенджерів, систем гормонів та ферментів, мембранних комплексів) [24, 28].

Основними ланками впливу психофармакотерапії є нейрохімічні процеси головного мозку. При шизофренії спектр нейрохімічних порушень цих процесів є надзвичайно широким. Проте клініко-діагностична оцінка патофізіологічного рівня дисбалансу кожної із нейромедіаторних систем при шизофренії є надзвичайно важливою в структурі оптимізації лікування та реабілітації хворих на шизофренію. Виявлені порушення нейромедіаторних систем дозволили переглянути парадигму антипсихотичної терапії. На зміну поглядам, згідно яких ефективність усіх антипсихотичних препаратів є приблизно однаковою, прийшли інші, згідно яких вибір психофармакотерапії слід проводити, орієнтуючись на наявну у хворого симптоматику, співвіднесення її з порушенням нейротрансмітерних систем та вибір антипсихотика з урахуванням його рецепторного профілю, а при необхідності додавати препарати інших груп [39, 40, 41].

Серед нейромедіаторів великий інтерес приділяється порушенням дофамінергічної системи. Вони вперше були виявлені після впровадження в психіатричну практику хлорпромазину та виявлення його здатності до блокування дофамінергічних рецепторів [21, 22]. Дана гіпотеза підтверджувалась виявленням здатності до блокування дофамінергічних рецепторів у всіх антипсихотиків кореляції між вираженістю антипсихотичного ефекту та ступенем блокади даних рецепторів. Важливий внесок у її підтвердження також був зроблений виявленням факту розвитку продуктивної симптоматики внаслідок прийому психостимуляторів (амфетамінового ряду, метилфенідату) та розвитку психозу з параноїдною симптоматикою при тривалому прийомі психостимуляторів [24, 26, 27].

Дофамін звільнюється з синаптичних везикул за допомогою кальцій-залежного механізму, після чого утворює комплекси з дофамінергічними рецепторами. Дофамінергічні рецептори відносяться до родини G-протеїн зв'язуючих рецепторів. Передача сигналу в рецепторах даного типу відбувається за принципом утворення комплексу "нейромедіатор-рецептор"? утворення комплексу "нейромедіатор-рецептор-G-протеїн"? зміна активності аденілатциклази [40].

Наразі виявлено 5 основних дофамінергічних шляхів [18]: мезолімбічний, мезокортикальний, нігростріатальний, тубероінфундибулярний та таламічний.

Вивчення порушень активності дофаміну залежно від локалізації призвело до виникнення сучасної версії дофамінергічної гіпотези. Згідно даної гіпотези, існує дисфункція дофамінергічної системи - гіпоактивність мезокортикальних дофамінергічних проєкцій, яка призводить до розвитку негативної симптоматики при шизофренії та до втрати контролю процесів гальмування мезолімбічної дофамінергічної активності і, як наслідок, - до наступного розвитку продуктивної симптоматики [43].

Виходячи з наявності різних рівнів дофамінергічної трансмісії у нейрональних шляхах та враховуючи виявлення у профілі дії атипичних антипсихотиків активності щодо інших, недофамінергічних систем, було висловлено гіпотезу про існування в рамках шизофренії дисфункції одразу декількох нейротрансмітерних систем [41].

Останнім часом пильну увагу вчених привертає до себе вивчення функції глутаматергічної системи. При шизофренії відмічається зниження його активності в лобних відділах мозку, що пов'язують з негативними симптомами шизофренії лобного походження. Це пояснюється широкою представленістю глутаматергічних нейронів (глутамат є основним збуджуючим нейротрансмітером), а також тим, що глутамат та дофамін знаходяться у взаємозалежних зв'язках: зниження дофамінергічної трансмісії або блокада дофамінергічних рецепторів призводять до збільшення викиду глутамату, і, навпаки, - зниження викиду глутамату або блокада його рецепторів призводить до посилення викиду дофаміну. Також відомо, що глутаматергічні нейрони виконують загальну регулюючу роль, впливаючи на активність дофамінової та серотонінової систем. Блокатори глутаматних NMDA-рецепторів (фенциклідин) викликають симптоми, які імітують не лише продуктивні розлади при шизофренії, але й негативні [40]. На даний момент вважається, що дофамінергічна та глутаматергічна системи взаємодіють на різних рівнях головного мозку: прямі та непрямі глутаматергічні проєкції префронтальної кори здійснюють моделюючий вплив на активність дофамінергічних нейронів вентральних відділів покривки середнього мозку, а дофамін, в свою чергу, оптимізує сигнал нейронних мереж у префронтальній корі та гіпокампі шляхом модуляції глутаматергічних та ГАМК-ергічних нейронів [41].

Були виявлені порушення кількісного та функціонального стану гліальних клітин, які є однією з основних ланок метаболізму глутамату та регуляторів синаптичної пластичності [38]. Блокада NMDA рецепторів та порушення функції гліальних клітин призводить до збільшення рівня вільного глутамату в синаптичній щілині, а це, в свою чергу, викликає, порушення викиду медіаторів інших нейротрансмітерних систем і, за рахунок підвищення ексцитаторної активності та збільшення внутрішньоклітинного рівня кальцію, при-

зводить до явища ексайтотоксичності та передчасної загибелі нейронів [20].

Глутамат в якості нейротрансмітера синтезується з глутаміну у нейронах та у гліальних клітинах, які також продукують гліцин [19]. На даний час виявлено 5 основних глутаматергічних шляхів, які задіяні при шизофренії [28, 40]: кортико-стовбуровий, кортико-базальний, таламокортикальний, кортикоталамічний та інтракортикальний.

Нейротрансмісія гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) тісно пов'язана зі змінами глутаматергічної системи. Окремі отримані дані [25] дозволили стверджувати наявність порушень ГАМК-ергічної трансмісії при шизофренії. Проведені посмертні дослідження встановили зниження у префронтальній корі кількості ГАМК-ергічних нейронів, в тому числі, інтернейронів та зниження експресії GAD67 - глутаматдекарбоксілази-67, яка приймає участь у синтезі ГАМК. Подальші дослідження змістили точку зору зі зникнення нейронів цієї популяції на зниження їх функції [39].

Зацікавленість у вивченні серотонінергічної функції при шизофренії пов'язана з виявленням серотонінергічної активності у рецепторному профілі атипичних антипсихотиків. Основною ознакою та предиктором порівняно більшої "атиповості" було співвідношення ступеня спорідненості до 5-HT<sub>2a</sub> та D<sub>2</sub> рецепторів з більш вираженими ознаками "атиповості" у препаратів з більшим співвідношенням на користь 5HT<sub>2a</sub> рецепторів. Подальше вивчення серотонінергічної функції встановило задіяність також рецепторів інших типів, в першу чергу, 5HT<sub>1a</sub> та 5HT<sub>2c</sub>. За допомогою нейровізуалізаційних досліджень були виявлені наступні зміни: збільшення зв'язування 5HT<sub>1a</sub>, зниження зв'язування 5HT<sub>2a</sub> та активності серотонінового транспортера в усіх полях префронтальної кори. В той-же час, застосування препаратів з ізольованою здатністю до блокування 5HT<sub>2a</sub> або стимуляції 5HT<sub>1a</sub> рецепторів не призводило до покращення клінічної картини шизофренії, що дозволило сформулювати гіпотезу щодо модулюючого впливу серотонінергічної системи на функціонування дофамінергічної трансмісії [22].

На даний час вивчаються і такі нейромедіаторні системи, як ацетилхолінергічна, норадренергічна та гістамінергічна. Виявлена здатність ацетилхоліну впливати на рівень викиду усіх типів нейротрансмітерів, норадреналіну - переважно на рівень викиду серотоніну та глутамату. Специфічною особливістю транспортеру норадреналіну є здатність транспортувати також дофамін, який є попередником утворення норадреналіну. Встановлена участь даних трансмітерів у формуванні когнітивних та афективних симптомів, системи пильнування, циклу сон-будьорість та інших ритмічних форм психічної діяльності [15].

Методи нейровізуалізації дозволили вивчати активність зв'язування рецепторів при застосуванні того чи іншого антипсихотика та, певною мірою, співвідно-

шення між впливом на окремі симптоми та ступенем впливу на певні типи рецепторів. Зокрема, блокада дофамінових рецепторів другого типу асоціюється з власне антипсихотичною дією - редукцією маячіння, галюцинацій, кататонічних проявів, манії, obsesій та психомоторного збудження. Також ця дія пов'язується з нормалізацією моторики ШКТ, протиблювотною дією, посиленням продукції пролактину та, як наслідок, гінекомастією, галактореєю, сексуальними розладами та аменореею. Блокада дофамінових рецепторів третього типу асоціюється зі здатністю до активізації, пом'якшення негативної симптоматики, проте посиленням тривожності. Блокада альфа-адренорецепторів першого типу асоціюється із седацією, порушеннями з боку серцево-судинної системи - гіпотензією та колапсом, тахікардією, порушеннями внутрішньосерцевої провідності та аритміями. Блокада гістамінових рецепторів першого типу асоціюється із седацією, антиалергічною та протисвербіжною дією, посиленням апетиту та гіпотензією. Блокада серотонінових рецепторів другого типу асоціюється із анксиолітичним впливом, пом'якшенням як негативної, так і позитивної симптоматики шизофренії, поліпшенням сну без вираженого гіпнотичного ефекту, зниженням агресивності, підвищенням апетиту, покращенням когнітивних функцій, зниженням рівня гіперпролактинемії, антимигренозним ефектом, гіпотензією та розладами еякуляції. Блокада ацетилхолінових мускариночутливих рецепторів першого типу асоціюється із синусовою тахікардією, сухістю в роті, закрепом, паралічем акомодатції, розширенням зіниць та підвищенням внутрішньоочного тиску з можливою провокацією закритокутової глаукоми, затримкою сечі, порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості та холінолітичним делірієм [6].

Робін Мюррей та Вайнбергер вважали, що існує певна закономірність у маніфестації шизофренії в пубертатному віці. Ірвін Файнберг в одній зі своїх робіт (Feinberg, 1982) приводив аргументи на користь того, що ті зміни в головному мозку, які відбуваються в юнацький період, можуть грати ключову роль у дебюті шизофренії. Не дивлячись на різний підхід, погляди сходились на тому, що дослідження специфіки процесів мозкових структур в даному віці може відкрити завісу того, які саме елементи порушуються при захворюванні на шизофренію.

Останнім часом прийнято вважати, що гіпотеза нейрогенезу та гіпотеза нейродегенерації не протиставляються одна одній, а, навпаки, являються взаємодоповнюючими. Однак для вчених залишається невирішеним питання, що ж тоді являється причиною зменшення об'єму в певних структурах мозку. Як наслідок, виникає гіпотеза нейродегенерації, яка пояснює дану "аномалію" процесом прогресуючої загибелі нервових клітин, що також пояснює і причину прогресивного наростання негативної симптоматики, резистентної до терапії, у хворих на шизофренію. Тим не менш, варто відмітити, що дотепер точно не доведено, що прогресуюче зменшен-

ня об'єму головного мозку обумовлене саме нейродегенерацією, так як даний процес можна пояснити ще зміною таких фізіологічних параметрів, як гемоперфузія головного мозку, рівень вмісту в ньому жиру та води, а також зміною маси тіла, гормональними порушеннями, вживанням психоактивних речовин та лікарських засобів тощо [7].

У травні 2016 р. міжнародна група вчених з Великобританії, Китаю та Канади опублікувала роботу, в якій наявні докази відновлення об'єму сірої речовини у хворих на шизофренію, в том числі в потиличній області, де, навпаки, спостерігали збільшення сірої речовини [10]. Це перший випадок, коли були продемонстровані такі можливості нейропластичності головного мозку.

Для того, щоб зрозуміти природу даного явища, необхідно з'ясувати біологічний субстрат, який лежить в його основі. Зв'язок між нейронами в головному мозку та в периферичному відділі нервової системи забезпечується за допомогою електричних та хімічних процесів. Нейрон складається з клітинного тіла, дендритів та аксону. Аксон закінчується розгалуженням більш дрібних термінальних волокон, які утворюють пресинаптичні, або кінцеві бляшки. Кінцеві бляшки забезпечують функціональний контакт з іншими нейронами, а місце здійснення даного функціонального контакту називається синапсом. Синапс являє собою вузьку щілину, і передача нервового імпульсу через синапс майже завжди відбувається хімічним шляхом за допомогою речовин, які називаються нейротрансмітерами. Нейротрансмітери виробляються в клітинному тілі та накопичуються в дрібних сферичних утвореннях, які називаються синаптичними везикулами. При наявності стимулюючого подразника у внутрішньоклітинному середовищі та позаклітинному просторі нейрона відбувається зміна концентрації іонів, які призводять до розповсюдження нервового імпульсу, або потенціалу дії. Електричний заряд розповсюджується по дендриту та далі - по аксону, поки не досягає кінцевої пластинки аксонального відростку. Розширення, розташовані на кінці аксону, а також - по його довжині, містять синаптичні везикули з нейромедіатором. Цитоплазма кожного такого розширення містить також ферменти, які приймають участь в процесі синтезу та розщеплення медіатора. Таким чином, кожен нейрон володіє здатністю виробляти специфічну для нього речовину-нейромедіатор. Нейромедіатор викликає або деполяризацію (збудження) постсинаптичного нейрону, або гіперполяризацію (гальмування). Чи буде постсинаптичний нейрон генерувати потенціал дії (тобто передавати імпульс далі), залежить від сумарної впливів на нього з боку пресинаптичних нейронів. Кожен нейрон може мати сотні синапсів, і через одні до нього можуть надходити збуджуючі сигнали, а через інші - гальмівні. Нейрон здійснює сумарну суму всіх цих впливів та, залежно від результату, або генерує потенціал дії, або ні. Коли потенціал дії досягає закінчення аксону, це запускає ланцюг реакцій, яка зак-

інчується виходом нейромедіатора із синаптичних везикул (екзоцитоз). Після вивільнення нейромедіатор проникає через синапс, розповсюджується по всьому об'єму синаптичної щілини та стимулює рецептори, розташовані на дендритах та на тілі іншого нейрону. Цей нейрон називається постсинаптичним. На відміну від пресинаптичного нейрону, який містить лише один тип нейромедіатора, на постсинаптичному нейроні знаходиться більша кількість рецепторів, чутливих до різних типів медіаторів. У доповнення до цього стимулюються рецептори, які знаходяться на пресинаптичному нейроні (ауторецептори), призводячи до зміни інтенсивності синтезу речовини нейромедіатора. Якби нейротрансмітер залишався в синапсі на якийсь час, це зменшило б кількість повідомлень, які могли бути передані від одного нейрона до іншого. Тому майже одразу після вивільнення, нейротрансмітер інактивується. Дія медіатора припиняється шляхом ферментативного розщеплення (enzymatic degradation) його молекул (характерне для ацетилхоліну) або швидкого повернення нейромедіаторів до аксонального закінчення пресинаптичного нейрону (зворотній захват або реаптейк).

Пластичність - одна з базових властивостей нервової системи, яка забезпечує адекватну поведінкову відповідь організму на змінні умови зовнішнього середовища. Вона також забезпечує такі важливі функції, як навчання та пам'ять.

Розвиток головного мозку та нервової системи можна описати як послідовність змін, кожна з яких має місце у певному віці. На стадії клітинної міграції аксональний ріст виявляється в той час, коли у мігруючих клітин починають з'являтися відростки. Аксони і являються подовженими відростками нервових клітин, по яким інформація від клітинних тіл одних нейронів передається іншим нейронам. Наступною важливою зміною в розвитку нервової системи є ріст дендритів. Цей ріст не починається до тих пір, поки клітини не досягнуть свого кінцевого місця розташування після міграції. Процес росу дендритів відбувається значно повільніше, ніж процес аксонального росту, і пов'язаний зі значно більшим розгалуженням та більш тонкою організацією. На певних стадіях росу дендритів, вочевидь, виникає надмірна кількість дендритних гілок. Деякі з цих надлишкових або невикористовуваних гілок з часом втрачаються в процесі так званого обрізання (pruning), або елімінації. Інші зміни в нервовій системі продовжуються далеко за межами підліткового віку. Так, попри те, що мієлінізація починається ще у внутрішньоутробному періоді та досягає високого ступеню до 15 років, мієлін продовжує формуватися до 60 років. Однак всі ці більш пізні зміни не пов'язані з ростом. Важливим фактором даних змін являється загибель клітин.

На нервову систему впливає також такий фактор, як власна активність організму, що розвивається. Загальним принципом, що характеризує взаємодію між середовищем та розвитком нервової системи, є принцип

функціонального підтвердження. Згідно даного принципу, для "підтвердження" корисності тих чи інших ланок нервової системи необхідна певна форма стимуляції чи нейронної активності. За відсутності даного підтвердження такі ланки припиняють своє функціонування, а їх ріст та дозрівання зупиняються.

З огляду на динамічну систему сучасних нейронаук, важливим буде звернутися до історії загальновідомих відкриттів видатних вчених. Для пластичних змін, які відбуваються в період постнатального розвитку, більш характерними являються морфологічні зміни організації неокортексту, включаючи утворення нових зв'язків, які забезпечують найбільшу адаптивну (приспосувальну) реакцію організму [20]. Проблема розвитку центральних систем моторного контролю в процесі онтогенезу являється однією з актуальних проблем нейробіології, важливої для розуміння як принципів регулювання та закономірностей формування рухової активності. Як було вказано вище, відомо, що характерною особливістю диференціювання в ЦНС на ранніх стадіях онтогенезу являється процес загибелі нейронів, який відбувається поряд з утворенням нових нейронних зв'язків. Існування надмірної кількості нервових елементів в ранньому постнатальному розвитку показана в різних відділах мозку. Так, кількість синапсів в зоровій корі та спинальних мотонейронах в обмежений період онтогенезу перевищує відповідні показники для дорослих тварин [30]. Показано також, що протягом першого тижня постнатального періоду з кожним м'язовим волокном декілька аксонів утворюють синаптичні контакти, тоді як у дорослих особин залишається лише один. Надлишкова кількість терміналей ліквідується в процесі розвитку за рахунок конкурентних відносин, причому гинуть ті нервові клітини, аксони яких не встановили достатньої кількості ефективних зв'язків [4]. Важливу роль у здійсненні даного процесу відіграють фактори зовнішнього середовища, і, перш за все, відмічається системоутворююча роль сенсорного притоку в дозріванні функцій мозку. Збільшення чи зменшення сенсорного притоку на ранніх стадіях розвитку драматичним чином відбивається на морфологічній організації різних структур мозку, а також змінює темпи формування поведінкових реакцій тварини, відображається на здатності до навчання [4]. Розвиток рухової системи тісно пов'язаний з розвитком та активацією сенсорних систем організму. Ряд авторів підкреслює особливу роль висхідної рухової аферентації в процесі дозрівання функціональних характеристик ЦНС [5], яка визначає численні аспекти структурно-функціонального дозрівання мозку. З іншого боку, одразу ж після народження тварини необхідна робота ряду вроджених рухових програм поведінки, таких як смоктання, відносно незалежних від рівня зовнішньої аферентації та не потребуючих детального центрального контролю. Основою для такої рухової поведінки являється вроджена аутогенна моторна активність, яка проявляється в пренатальному

періоді розвитку та на самих ранніх етапах постнатального онтогенезу [13]. Під впливом все наростаючого потоку аферентних імпульсів аутогенна моторна активність перетворюється на моторну діяльність з рефлекторною регуляцією. Таким чином, розвиток систем мозку в ранньому постнатальному онтогенезі являється складним багатоступінчастим процесом, який залежить як від генетично детермінованих факторів, так і від прихідних сенсорних впливів зовнішнього середовища.

Результати аналізу генетичного матеріалу майже 65 тис. людей показали, що ризик розвитку шизофренії зростає за наявності генетичних варіантів, асоційованих з процесом так званого синаптичного прунінгу. Синаптичний прунінг - це процес елімінації синапсів, який активізується в період між раннім дитинством і початком статевого дозрівання. При народженні людський мозок складається з приблизно 86 ( $\pm$  8) мільярдів нейронів. Збільшення розміру мозку після народження забезпечується двома факторами: зростанням синаптичних зв'язків між нейронами і мієлінізацією нервових волокон; проте загальне число нейронів залишається незмінним. Процес синаптичного прунінгу відбувається під впливом факторів зовнішнього середовища та відіграє важливу роль в пізнавальних процесах. По досягненні підліткового віку обсяг синаптичних зв'язків зменшується за рахунок синаптичної елімінації. Регресивні процеси регулюють надмірну кількість міжнейронних сполучень, які утворюються в ході нейрогенезу, для формування спеціалізованої, функціональної архітектури головного мозку. При синаптичному прунінгу відбувається ретракція синаптичних з'єднань, які не мають функціональної доцільності.

Вважається, що метою синаптичного прунінгу є видалення непотрібних нейронних структур головного мозку; в процесі розвитку людського мозку потреба пізнання складних понять стає більш актуальною, і простіші зв'язки, сформовані в дитинстві, замінюються на складніші структури.

Прунінг, який пов'язують з розвитком пізнавальних процесів, відомий як прунінг дрібних терміналей (теорія "cut"). Деякі терміналі конкурентно обрізаються за принципом синаптичної пластичності - "використовувати або втратити". Це означає, що синапси, які часто використовуються, мають міцні зв'язки, в той час як синапси, які рідко використовуються, елімінуються.

У дослідженні, проведеному в 2007 році вченими Оксфордського університету, дослідники порівняли головний мозок 8 новонароджених та 8 дорослих, оцінюючи розміри та доказову базу, зібрану при стереологічному фракціонуванні. Вони показали, що в середньому популяція нейронів в області медіодорсального ядра таламуса дорослих була на 41% нижчою, ніж у новонароджених. Проте за кількістю гліальних клітин спостерігалася протилежна картина - 36,3 млн. в середньому в дорослому мозку порівняно з 10,6 млн в новонароджених зразках.

Базуючись на отриманих даних, вчені пов'язували маніфестацію симптомів шизофренії в підлітковому віці зі збільшенням активності синаптичного прунінгу саме в цей період та вказували на зменшення кількості міжнейронних зв'язків у хворих на шизофренію у міру прогресування захворювання. В дослідженні також було вперше продемонстровано, що ген C4 (компонент системи комплементу - гуморального захисту організму від чужорідних об'єктів) відіграє ключову роль у розвитку головного мозку людини, приймає участь в синаптичному прунінгу та асоціюється з ризиком розвитку шизофренії.

Базуючись на будові нейронної мережі в корі мозку дорослих приматів, Льюїс та ін. [25] почали серію досліджень для виявлення того, як змінюється мережа нейронів мозку в пубертатний період. Було виявлено декілька цікавих змін в допамінергічній інервації, а також в процесі скорочення кількості збуджуючих входів в пірамідальні клітини. Але по-справжньому вчені були вражені чіткими змінами розподілу різних маркерів клітин-канделябрів, особливо масштабом цих змін саме в період пубертату, а також скоординованим підлаштуванням (refinement) маркерів в утворених ними синаптичних сполученнях з пірамідальними клітинами.

Нейрони-канделябри названі так за характерну форму своїх аксональних відгалужень. Даний підтип ГАМК-ергічних нейронів кори головного мозку утворює вхідні з'єднання виключно з початковими сегментами аксонів пірамідальних клітин, поряд з місцем генерації потенціалу дії. Лише клітини-канделябри мають вхідний доступ до даної ділянки, а значить, можуть здійснювати контроль над вихідним сигналом пірамідальних нейронів. Дані, отримані *in vivo*, показали, що клітини-канделябри здатні попереджувати генерацію імпульсу пірамідальними нейронами [19], хоча *in vitro* дослідження вказувало на те, що в деяких умовах їх ГАМК-ергічна дія може бути збуджуючою [24, 28].

З пресинаптичної сторони спостерігали зниження рівня двох білків: парвальбуміна та GAT1 - протеїна, який забезпечує мембранний транспорт ГАМК. Обидва білка приймають участь у в регулюванні ГАМК-ергічної нейропередачі. На постсинаптичній стороні помітили зміну кількості однієї субодиниці рецептора ГАМК(A), який селективно розташовується на початкових сегментах аксонів пірамідальних клітин - зоні, яка отримує вхідні сигнали від клітин-канделябрів. Рівні обох пресинаптичних маркерів, а також рецепторів різко падали незадовго до періоду, який у приматів відповідає пубертатному періоду у людини. Отримані знахідки вчених чітко вказували на різну природу гальмівного контролюючого впливу на ініціальний сегмент аксону в прета постпубертатний період. Парвальбумін затримує внутрішньотермінальний кальцій, здійснюючи функцію відтоку. Білок повільно з'єднується з кальцієм, який знаходиться в терміналі аксону. Зазвичай в проміжках між аксональними розрядами в терміналі залишається пев-

на кількість кальцію, і у випадку швидкої серії розрядів відбувається сумація так званих кальцієвих транзєнтів. Накопичення кальцію посилює викид нейромедіаторів, так як викид залежить від кількості кальцію в аксональних терміналях. Отже, знижуючи рівень парвальбуміну, деактивується кальцієва "пастка", що робить можливою сумацію транзєнтів та збільшує викид ГАМК тоді, коли розряди йдуть серіями. Якщо розглянути зміну рівня парвальбуміну окремо від інших змін, можна зробити висновок, що гальмівний вплив над пірамідальними клітинами, який здійснюється через початкові сегменти їх аксонів, у пубертатному періоді закріплюється, так як серії розрядів будуть посилювати вивільнення ГАМК.

Зниження рівня транспортера GAT1 розглядав Gary Westbrook. Він показав, що блокування транспортерів ГАМК слабо впливає на постсинаптичні гальмівні потоки, але у випадку поодиноких імпульсів. Коли ж імпульси йдуть синхронними серіями та вивільнюють медіатор одночасно, блокування транспортеру збільшує тривалість гальмівних постсинаптичних потоків. Саме так і відбувається в синапсах, утворених клітинами-канделябрами. Отже, можна припустити, що зміни рівнів як парвальбуміну, так і транспортеру ГАМК, призводять до посилення гальмівного контролю. Відповідно зміни на постсинаптичній стороні можна інтерпретувати навпаки.

При спробі пов'язати порушення в парвальбумінових нейронах з функціональними порушеннями при шизофренії важливо відмітити наступне. Дослідження Марка Говарда [18] показали, що рівень гамма-активності у префронтальному кортексі підвищується пропорційно до рівня навантаження робочої пам'яті. Гамма-активність залишається високою до тих пір, поки інформація утримується в робочій пам'яті, та падає, як тільки інформація була використана. Якщо розглядати функції робочої пам'яті (фіксація, ретенція, репродукція та забування для "вивільнення місця для іншого набору даних"), то гамма-активність напряму супроводжує цей процес. Індикатор активності зростає по мірі набору інформації, залишається на висоті при її утримуванні та падає одразу після її використання. Поряд з цим в ході дослідження було виявлено, що у хворих на шизофренію при виконанні задач на використання робочої пам'яті гамма-ритм має знижену частоту. Враховуючи ці два спостереження, було припущено, що порушення роботи швидкорозрядних нейронів лежать в основі порушень хвильової активності, які, в свою чергу, призводять до порушень робочої пам'яті.

Знижена нейротрофічна активність рецепторів TrkB в канделяберних нейронах призводить до зниження експресії GAD67, тобто до падіння рівня ГАМК в парвальбумінових клітинах-канделябрах префронтальної кори. Пресинаптична експресія GAT1 в картриджах клітин-канделябрів знижується; експресія субодиниці альфа-2 рецептора ГАМК(A) на початкових сегментах аксонів пірамідальних клітин зростає у спробі найефективніше використати "залишки" ГАМК. Але цієї компен-

саторної реакції недостатньо, в результаті чого порушується гальмівна нейропередача, яка синхронізує низхідну активність пірамідальних нейронів третього шару, проекції яких ведуть до інших областей асоціативної кори. Як наслідок, порушується синхронність розрядів нейронних мереж, утворених цими клітинами. В свою чергу, це призводить до ослаблення осциляцій в гамма-діапазоні за час виконання задач на робочу пам'ять, що і відмічається у хворих на шизофренію. Синаптичний прунінг та помітне зменшення кількості ГАМК-ергічних сполук демаскують в даних системах порушення, які розвиваються в ранні роки.

Карой Мірнік (Mirnics et al., 2000) у своїй першій роботі описав недостатність мРНК транскриптів тих генів, які кодують протейни, що приймають участь в процесах пресинаптичного вивільнення нейромедіаторів. Якщо ці два відхилення в експресії генів відображають ранній процес, то у людини ще до розвитку хвороби будуть наявні порушення синаптичних функцій. Надмірна кількість синапсів, характерна для дитячого віку, може компенсувати це зниження функціонування, але по досягненні періоду пубертату синаптичний прунінг запустить два процеси - втрату здатності до компенсації та прунінг синапсів з порушеними функціями. Таким чином, описана гіпотеза частково пояснює відхилення в прунінгу та появу клінічного синдрому по завершенні пубертатного періоду, а також когнітивні порушення в допубертатному періоді.

Після впровадження в практику методів нейровізуалізації виникла можливість прижиттєвого дослідження структурних та функціональних особливостей головного мозку, тим самим дещо наблизивши вчених до загадки виникнення шизофренії. Методами пневмоенцефалографії та комп'ютерної томографії ще в ранніх наукових роботах було виявлено розширення шлуночків у осіб з тривалим анамнезом захворювання на шизофренію [7]. Поява у 1973 р. МРТ дозволила вченим вивчити ряд характеристик головного мозку більш детально. Однак, незважаючи на значний прогрес в даному питанні, і натеper специфічних змін, характерних лише для мозку хворих на шизофренію, методом МРТ поки ще не виявлено.

Перерахуємо найбільш розповсюджені неспецифічні структурні особливості, які зустрічаються серед хворих на шизофренію. Серед них зменшення загального об'єму головного мозку, розширення бокових та третього шлуночків [33], зменшення сірої речовини в медіальній та верхній скроневих долях (більше зліва), префронтальній корі, таламусі та тім'яній долі, включаючи надкраєву та кутову звивини, потовщення кори в потиличних долях [34]. Дані структурні зміни присутні вже в дебюті захворювання, однак можуть прогресувати з часом [44]. Також цікавий той факт, що вираженість слухових галюцинацій корелює зі зменшенням об'єму в лівій первинній слуховій корі, лівій нижній надкраєвій звивині, а також середній та нижній правій префрон-

тальній звивині [12]. Також до розповсюджених неспецифічних структурних особливостей серед хворих на шизофренію відносять збільшення об'єму хвостатого ядра та інших базальних гангліїв у відповідь на антипсихотичну терапію [35]. Збільшення об'єму базальних гангліїв пов'язують з гіпертрофією стріарних нейронів у відповідь на блокаду дофамінових рецепторів в нігостріарному дофамінергічному шляху антипсихотиками. Наряду з цим при заміні типових нейролептиків на клозапін спостерігається зворотне зменшення даних структур до звичайних розмірів [7]. Також варто відмітити, що серед осіб, хворих на шизофренію, які не приймали нейролептики, спостерігали зменшення базальних гангліїв порівняно з нормою [36]. Наявні дані про розширення порожнини прозорої перетинки [7], що може вказувати на ураження мозку в період його раннього розвитку.

Певні структурні аномалії головного мозку легкого ступеню присутні також і серед родичів хворих на шизофренію [37], що дає підстави припускати наявність генетичних факторів, відповідальних за схильність до хвороби. Два останніх факти говорять на користь гіпотези нейрогенезу, пов'язаної з відхиленнями у розвитку нервової системи. Також важливим залишається факт, описаний вище, в якому йдеться про присутність структурних аномалій вже в дебюті захворювання. Цікаві дані отримані і при вирахуванні індексу гірфікації (GI - відношення загальної площі сірої речовини кори до площі поверхні КВП), де оцінюють складчатість мозку, тобто співвідношення звивин та борозен [7]. У хворих на шизофренію виявлено збільшення індексу гірфікації в правій дорсолатеральній префронтальній корі [44, 45], що також говорить на користь гіпотези нейрогенезу, так як встановлення борозен та звивин відбувається після народження та незначно змінюється протягом життя.

За допомогою методу дифузійно-тензорної візуалізації (ДТД, дифузійно-тензорна МРТ) можна візуалізувати направлення ходу волокон в білій речовині. У хворих на шизофренію методом ДТД виявлено нижче описані особливості. Порушення структури лобно-скроневих та лобно-тім'яних зв'язків [23]. Дану патологію виявлено при дослідженні крчочковидного пучка, який поєднує лобну та скроневу долі, та аркуатного пучка, що пов'язує лобну та тім'яну долі. Крім того, дані показники корелюють з порушенням виконавчих функцій, а також вербальної пам'яті [34]. Встановлено кореляцію між фракційною анізотропією (фракційна анізотропія (ФА) вказує на відносне зменшення впорядкованості паралельно орієнтованих пучків нервових волокон) в правій нижній префронтальній корі та імпульсивною поведінкою [9]. В одному воксельно-орієнтованому дослідженні виявили зменшення ФА навіть в таких областях мозку, як мозолисте тіло, ліва верхня скронева кора, парагіпокампальна звивина, середня скронева кора, нижня тім'яна кора, середня потилична кора, а також глибокі відділи лобної долі, що оточують коліно



мозолистого тіла [11]. Варто відмітити, що дані, отримані методом ДТД, поки що небагаточисленні та мають ряд методичних обмежень. Однак, навіть ці дані дозволяють зробити висновок, що патологія білої речовини грає важливу роль в розвитку клініки шизофренії [34].

Певне місце в розвитку шизофренії відведене психосоціальним теоріям, які розглядають участь психотравмуючих стресових факторів у виникненні даного захворювання з теоретичних позицій. Рівень розвитку особистості (визначає ступінь психологічного благополуччя чи порушень психологічних процесів) та тип організації характеру можна розглянути як свого роду "систему координат". З цієї позиції кожного пацієнта можна описати як такого, який має певний рівень порушень психіки (психотичний, межовий, органічний) та тип організації характеру (істероїдний, параноїдний, шизоїдний тощо). Це визначає властивий для кожного індивіда певний патерн захисних психологічних механізмів та об'єктних відносин, які у психотравмуючій ситуації, яка перевищує адаптаційні можливості індивіда, можуть виступати пусковими чинниками та обумовлювати декомпенсацію у вигляді відповідного розладу.

Згідно концепції Еріка Берна [2], кожна людина являє собою "набір стереотипів", обумовлених особливостями виховання. Вони формують так звані "життєві сценарії" - індивідуальний життєвий план, який виробляється як стратегія виживання та модель якого закладається в ранньому дитячому віці. Розлади при шизофренії розглядаються як формування особистісної структури пацієнта у вигляді внутрішньої картини хвороби із сильними дезадаптуючими внутрішніми інтроектами парентальних фігур, психотравмуючий вплив яких мав постійне стимулювання дисфункціональним оточенням хворого, та своєрідним баченням реальності, яке виконувало функцію психологічної компенсації від фрустрованої потреби в контакті зі значною близькою парентальною фігурою.

В такому розрізі варто також розглянути теорію аномального салієнсу, яка об'єднує нейробіологічну основу психозу та суб'єктивний досвід пацієнта. Термін "салієнс" має відношення до процесу, за допомогою якого зовнішній стимул, досягаючи рівня свідомості людини, керує її поведінкою внаслідок його зв'язку з винагородою чи покаранням, тобто з дофамінергічною системою, де дофамін описується як "нейрохімічний перемикач", який перетворює нервові імпульси нейтрального стимулу в мотиваційно-значущий досвід. S. Karig перевів дану концепцію в область психіатрії, розробляючи теорію аномального салієнсу, де поява психотичних симптомів пов'язана з хаотичним та стимул-незалежним вивільненням дофаміну в головному мозку, що призводить до підвищеної уваги та надмірного значення багатьох стимулів [22]. В такому випадку феномен маячної ідеї, маячна інтерпретація дійсності та "селективність сприяння" при шизофренії пояснюється спробою хворого пояснити свої дивні почуття

та переживання.

Серед біологічних концепцій походження шизофренії виділяють інфекційну та аутоімунну. Так, епідеміологічні дослідження певною мірою підтверджують роль вірусної інфекції в розвитку шизофренії. Перенесена вагітною жінкою вірусна інфекція, захворювання вірусної етіології у дітей до 5 років помітно підвищують ризик захворювання на шизофренію. Так, перинатальна грипозна інфекція призводить до обмеження виділення нейронами реєліну, який регулює кортико-гіпокампальну міграцію нейронів, а це викликає слабкість тих структур мозку, які вражаються при шизофренії в першу чергу [4, 5]. Вірусні гіпотези генезу шизофренії допускають як прямий вплив нейротропних вірусів на нейрони, який призводить до руйнування цих клітин, так і опосередкований. Зсув специфічного імунітету, який спостерігається при багатьох вірусних інфекціях, виявляється і при шизофренії. Багато фахівців відзначають дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів зі зміною співвідношення між основними субпопуляціями Т-клітин, особливо в лікворі. Це може свідчити про суттєве пригнічення як кількісних, так і функціональних показників Т-клітинної ланки імунної відповіді при шизофренії [13].

Для шизофренії є характерною активація гуморальної ланки імунної системи, що проявляється збільшенням вмісту імуноглобулінів класу G [16]. Виявлено зв'язок ряду імунобіологічних показників з особливостями клінічної симптоматики та ступенем патологічного процесу. Так, при фармакотерапії шизофренії спостерігається нормалізація ряду імунобіологічних показників, що, за висновками деяких авторів, може бути індикатором реакції хворих на терапію антипсихотиками, може слугувати маркером ефективності терапії [1, 3].

Сьогодні накопичено багато фактів, які свідчать про зміни клітинного та гуморального імунітету при шизофренії. Взаємозв'язок імунної та нервової систем у вигляді існування нейрогуморальної системи не викликає сумніву, і не випадковим є розвиток нового наукового напрямку - психонейроімунології, яка вивчає особливості взаємодії цих систем. Імунна система активно впливає на центральну нервову систему за допомогою цитокінів, які проникають через гематоенцефалічний бар'єр, і безпосередньо діють на нейрони. Астроцити та мікроглія використовують ці речовини в якості медіаторів. Медіатори запалення, проникаючи через ГЕБ, можуть сприяти руху клітин мікроглії шляхом хемотаксису до нейронів з наступним вивільненням лізосомальних ферментів, що призводить до руйнування даних нейронів. Деякі цитокіни регулюють здатність астроцитів обмежувати певні ефекти інфламаторної реакції, сприяють відновним процесам та життєздатності клітин [16].

На основі аналізу генетичної інформації МакКерролл та Сикар вивчали область, яка містила ген C4, що кодує білок системи комплемента. На відміну від

більшості генів, C4 має високу ступінь структурної мінливості: у різних людей різна кількість копій цього гену та численність його генетичних варіантів. МакКерролл та Сикар розробили новий молекулярний метод, який дозволяє охарактеризувати структуру гена C4 в зразках ДНК людини. Вони також дослідили активність гена C4 у майже 700 посмертних зразках головного мозку. Результати дослідження показали, що структура гена C4 (ДНК) може передбачати активність гена C4 (РНК) в головному мозку кожної людини. Вони використали інформацію про дані аналізу геному 65 тис. людей, хворих на шизофренію та без даного захворювання для висновку про активність гена C4. В результаті дослідники виявили достовірну кореляцію: у пацієнтів з особливою структурною формою гену C4 експресія гена була підвищена та, в свою чергу, спостерігали вищий ризик розвитку шизофренії. Дослідження показали, що білок C4 відіграє ключову роль в синаптичному прунінгу в процесі формування мозкових структур та є необхідним для функціонування іншого білка (C3 компонента системи комплемента), який виступає свого роду маркером для видалення "помічених" синапсів. Отримані дані також показали, що чим більшою була активність білка C4 у тварини, тим

більше синапсів було видалено в її головному мозку в ключовий момент розвитку.

Результати дослідження деякою мірою допомагають пояснити, чому в головному мозку хворих на шизофренію спостерігається атрофія кори з меншою кількістю синапсів порівняно з головним мозком здорових людей. Отримані дані також дають змогу зрозуміти одну з причин появи когнітивних дисфункцій в дитячому віці внаслідок надмірної активності процесів синаптичного прунінгу, спричиненої підвищеною активністю компонента C4 системи комплемента.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Технічний прогрес останніх десятиліть дозволяє проводити дослідження шизофренії на різних рівнях: біологічному (генетичному, нейрохімічному, нейрофізіологічному, нейроанатомічному, нейроімунологічному), психологічному (нейропсихологічному, патопсихологічному, дослідження структури особистості та механізмів її психологічного захисту) та соціальному.

У подальшому ці дослідження дозволять оптимізувати результати діагностики шизофренії та досягти кращої ефективності її лікування.

### Список літератури

1. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии / А.М. Балашов // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2006. - Т.8. - С.4-10.
2. Берн Э. Игры, в которые играют люди: психология человеческого взаимоотношений. Люди, которые играют в игры: психология человеческой судьбы / Э. Берн. - М.: Прогресс, 1988. - 400с.
3. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия / Л.Н. Горобец. - М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2007. - 312с.
4. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия / Т.А. Доброхотова. - М.: БИНОМ. - 2006. - 304 с.
5. Лоури С., Макинтош А. Шизофрения (Ч.2). /С. Лоури, А. Макинтош. - М.: Медиа Сфера. - 2003. - С.971-1001.
6. Смулевич А.Б. Шизофрения или группа эндогенных заболеваний? История и современность / А.Б. Смулевич // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. - №8. - С.4-12.
7. Хенрик Вальтер. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии / Вальтер Хенрик. - М.: АСТ: Астрель: Полиграфиздат. - 2010. - 416с.
8. Шмуклер А.Б. Современные подходы к диагностике шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция DSM-5) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2013. - №05. - С. 10-15.
9. Baiano M. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies / M. Baiano, A. David, A. Versace [et al.] // Schizophrenia Researches. - 2007. - P.1-12.
10. Belluck P. Psychiatry's guide is out of touch with science, experts say / P. Belluck, B. Carey // New York Times. - 2013. - №5. - P.25-29.
11. Burns J. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study / J. Burns, D. Job, M. E. Bastin [et al.] // British J. of Psychiatry. 2003. - №12. - P.35-39.
12. Gaser C. Neuroanatomy of 'Hearing Voices': A Frontotemporal Brain Structural Abnormality Associated with Auditory Hallucinations in Schizophrenia / C. Gaser, I. Nenadic, H. P. Volz1 [et al.] // Cerebral Cortex. - 2004. - №14. - P.91-96.
13. Csernansky J. Abnormalities of thalamic volume and shape in schizophrenia / J. Csernansky // Am. J. Psychiatry. - 2004. - №161. - P.896-902.
14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. (DSM-5). American Psychiatric Association. - Washington DC. - 2013. - P.10-23.
15. Davis J.M. A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics / J.M. Davis, N. Chan, I.D. Glick. // Archives of General Psychiatry. - 2003. - Vol.60, №6. - P.553-564.
16. Harvey Ph. Negative symptoms and cognitive defects: what is the nature of their relationship / Ph. Harvey // Schizophrenia Bulletin. - 2006. - Vol.32. - P.250-258.
17. Harvey Tost Dopamine and Psychosis: Theory, Pathomechanisms and Intermediate Phenotypes / H. Tost, T. Alam, A. Meyer-Lindenberg // Neuroscience. - 2010. - №5. - P. 689-700.
18. Howes D.O. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway / D.O. Howes, S. Kapur // Schizophrenia Bulletin. - 2009. - Vol.35, №3. - P.549-562.
19. Javitt D.C. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders / D.C. Javitt // Molecular Psychiatry. - 2004. - Vol.9, №11. - P.984-997.
20. Kaplan G.B. Brain circuitry and signaling in psychiatry / G.B. Kaplan, R.P. Hammer jr. - Washington, DC.: American Psychiatric Publishing Inc., 2002. - 266p.
21. Kapur S. Dopamine in pathophysiology and treatment of schizophrenia / S. Kapur, Y. Leclercubier. - L.: Martin Dunitz, Taylor & Francis Group. - 2005. - 232 p.
22. Kapur S. From dopamine to salience

- psychosis-linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis /S. Kapur, R. Mizrahi, M. Li // *Schizophrenia Research*. - 2005. - Vol. 79. - P. 59-68.
23. Kubicki M. Uncinate fasciculus findings in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study / M. Kubicki, C.F. Westin, S.E. Maier [et al.] // *American J. of Psychiatry*. - 2002. - Vol. 159, №5. - P. 813-820.
24. Laruelle M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Implications from recent brain imaging studies /M. Laruelle // *Brain Research Reviews*. - 2000. - Vol. 31, №1-2. - P. 371-384.
25. Lewis D.A. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia /D.A. Lewis, T. Hashimoto, D.W. Volk // *Nature Reviews Neuroscience*. - 2005. - Vol. 6. - P. 312-324.
26. Lieberman J.A. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia /J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy [et al.] // *New England J. of Medicine*. - 2005. - Vol. 353, №12. - P. 1209-1223.
27. Lieberman J.A. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia /J.A. Lieberman, J.M. Cane, J. Alvir // *Psychopharmacology*. - 1987. - Vol. 91, №4. - P. 415-433.
28. Lisman J.A. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia /J.E. Lisman, J. T. Coyle, R.W. Green [et al.] // *Trends in Neuroscience*. - 2008. - Vol. 31, №5. - P. 234-242.
29. Maj M. The DSM-5 approach to psychotic disorders. Is it possible to overcome the "inherent conservative bias"? /M. Maj // *Schizophrenia Researches*. - 2013. - №10. - P. 132-138.
30. Manschreck T. C. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy /T.C. Manschreck, R.A. Boshes // *Harvard Review of Psychiatry*. - 2007. - Vol. 15, №5. - P. 245-258.
31. Marek Kubicki. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia /M. Kubicki, R. McCarley, Carl-Fredrik Westin [et al.] // *Psychiatric Researches*. - 2007. - Vol. 41. - P. 15-30.
32. Müller H.-J. Development of DSM-V and ICD-11: Tendencies and potential of new classifications in psychiatry at the current state of knowledge /H.-J. Müller // *Psychiatry Clin Neurosci*. - 2009. - №63. - P. 595-612.
33. Nesvag R. Regional thinning of cerebral cortex in schizophrenia: effects of diagnosis, age and antipsychotic medication /R. Nesvag, G. Lawyer, K. Varnas [et al.] // *Schizophrenia Researches*. - 2008. - Vol. 98. - P. 16-28.
34. Guo S. Dynamic cerebral reorganization in the pathophysiology of schizophrenia: a MRI-derived cortical thickness study /S. Guo, L. Palaniyappan, P.F. Liddle [et al.] // *Psychological Medicine*. - 2016. - №1. - 14p.
35. Scherk H. Effects of antipsychotics on brain structure /H. Scherk, P. Falkai // *Psychiatry*. - 2006. - №19. - P. 145-150.
36. Schmitt A. Current overview of structural magnetic resonance imaging in schizophrenia /A. Schmitt, W. Weber-Fahr, A. Jatzko [et al.] // *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. - 2001. - Vol. 69, №3. - P. 105-115.
37. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium / Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. - 2014. - №5. - P. 421-427.
38. Spollen J. J. Neurobiology of schizophrenia. [electronic resource] /J. Spollen // *Medscape CME*. - 2002. - Access mode: <http://cme.medscape.com/viewarticle/436396>
39. Stain D. J. Evidence-based psychopharmacology /D. J. Stain, B. Lerer, S. Stahl. - N.Y.: Cambridge University Press. - 2005. - 362 p.
40. Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3-rd edition /S.M. Stahl. - NY.: Cambridge University Press. - 2008. - 1117 p.
41. Stülber G. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers /G. Stülber, D. Ben-Shachar, M. Cardon [et al.] // *The World J. of Biol. Psychiatry*. - 2009. - Vol. 10, №2. - P. 127-155.
42. Tandon R. Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-5: Clinical implications of revisions from DSM-IV /R. Tandon // *Clin. Schizophrenia Related Psychoses*. - 2013. - №3. - P. 16-19.
43. Tzschentke T.M. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system /T.M. Tzschentke // *Progress in Neurobiology*. - 2001. - Vol. 63, №3. - P. 241-320.
44. Vita A. Brain morphology in first episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies /A. Vita, L. De Peri, C. Silenzi [et al.] // *Schizophrenia Researches*. - 2006. - Vol. 82. - P. 75-88.
45. Weinberger D.R. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? /D.R. Weinberger, R.K. McClure // *Psychiatry*. - 2002. - №59. - P. 553-558.

**Mrug E.Ф.**

#### ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Резюме.** В статье рассматривается мультифакториальность заболевания шизофренией, аргументируется важность оптимизации ее методов диагностики и лечения. Приводятся биологические концепции происхождения шизофрении, рассматривается ее исследование на биологическом, психологическом и социальном уровнях.

**Ключевые слова:** нейромедиаторы, генетическая предрасположенность, когнитивные функции, шизофрения.

**Mrug O.F.**

#### THEORIES OF SCHIZOPHRENIA DEVELOPMENT: PRESENT OPINION ON THE PROBLEM

**Summary.** The article argues multifactorial of schizophrenia, the importance of improving and optimization of its diagnostics and treatment. The concept of biological origin of schizophrenia is given, methods of its researching on biological, psychological and social levels are reviewed.

**Key words:** neurotransmitters, genetic predisposition, cognitive functions, schizophrenia.

**Рецензент - д.мед.н., проф. Мостова О.П.**

Статья надійшла до редакції 5.07.2016 р.

Mrug Olena Fedorivna - к. мед. н., асистент кафедри психіатрії, наркології та психотерапії з курсом ПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова, +38(063)4816633, olena.mrug@gmail.com