АНТОЛОГИЯ

научных трудов
Научного центра
психического здоровья



Том 3


Академия медицинских наук СССР
ИНСТИТУТ ПСИХИАТРИИ
ВОПРОСЫ ПСИХИАТРИИ
Выпуск IV
Труды института за 1938—1959 годы.
В. А. ГИЛЯРОВСКИЙ
УЧЕНИЕ О ГАЛЛЮЦИНАЦИЯХ
В. А. ГИЛЯРОВСКИЙ
СТАРЫЕ и НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИАТРИИ
Министерство здравоохранения СССР
Научно-исследовательский институт психиатрии
Профессор КАМЕНЕВА Е. Н.
ШИЗОФРЕНИЯ
КЛИНИКА И МЕХАНИЗМЫ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО БРЕДА
Академия медицинских наук СССР
ИНСТИТУТ ПСИХИАТРИИ
ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ
(Сборник работ лаборатории экспериментальной патологии)
МОСКВА — 1959
ШИЗОФРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
МЕДГИЗ 1959
В. А. РОМАСЕНКО и К. А. СКВОРЦОВ
НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАКЕ
Т. П. СИМСОН
ШИЗОФРЕНИЯ РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
М. С. Лебединский
ОЧЕРКИ ПСИХОТЕРАПИИ
Е. К. Сквортова
НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РЕВМАТИЗМЕ
МЕДГИЗ · 1958
ВОПРОСЫ ПСИХОТЕРАПИИ
1
А. Г. ГАЛАЧЬЯН
О НЕКОТОРЫХ ОСНОВАХ ЦЕЛОСТНОГО ПОНИМАНИЯ БОЛЬНОГО
МЕДГИЗ
1954
Академия медицинских наук СССР
ИНСТИТУТ ПСИХИАТРИИ
НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
(Сборник научных работ, доложенных на сессии Института психиатрии АМН СССР в июне 1959 г.)
МОСКВА — 1960
В. А. ГИЛЯРОВСКИЙ, Н. М. ЛИВЕНЦЕВ
Ю. Е. СЕГАЛЬ, З. А. КИРИЛЛОВА
ЭЛЕКТРО-СОН
МЕДГИЗ
1953
ИНСТИТУТ ПСИХИАТРИИ АМН СССР
ВОПРОСЫ ПСИХИАТРИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА
МОСКВА
1961
Т. П. Симсон
НЕВРОЗЫ У ДЕТЕЙ
ИХ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ
МЕДГИЗ · 1956
КП


Б-33
В.М.Башина
Ранняя детская шизофрения
Шизофрения
клиника и патогенез
А.В. Снежневский
Клиническая психиатрия
Шизофрения
Шизофрения
Э.Я.Штернберг
геронтологическая психиатрия
Г.П. Пантелеева, М.Я. Цуцульковская, Б.С. Беляев
гебоидная шизофрения
А.Б.Смулевич
малопрогредиентная шизофрения
пограничные состояния
Руководство по психиатрии
2 том
Справочник по психиатрии
Т.Ф. Пападопулос
острые эндогенные психозы
Марат Варганян
Биологическая психиатрия
Шизофрения
М.Ш.Вроно
К-82
2
В.П.Критская
Т.К.Мелешко
Ю.Ф.Поляков
Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация общение познание
А.Б.Смулевич М.Г.Щирин
проблема параной
Течение и исходы шизофрении в позднем возрасте
Министерство здравоохранения СССР
Всесоюзный научный центр психического здоровья АМН СССР
Глоссарий
психопатологических синдромов и состояний
Москва 1990

К 80-летию
Научного центра
психического здоровья

АНТОЛОГИЯ

научных трудов Научного центра психического здоровья

Под редакцией проф. Т.П. Клюшник
и проф. В.Г. Каледы

Том 3

Москва
ФГБНУ НЦПЗ
2024

УДК 616.89
ББК 56.14
А-72

Издание осуществлено при финансовой поддержке
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

А-72 Антология научных трудов Научного центра психического здоровья. В трех томах / Под редакцией проф. Т.П. Клюшник и проф. В.Г. Каледы. — М.: ФГБНУ НЦПЗ, 2024. Т. 3. — 824 с.

Anthology of academic papers of the Mental Health Research Center. In three volumes / Edited by prof. T.P. Klyushnik and prof. V.G. Kaleda. — M.: FSBSI MHRS, 2024. Vol. 3. — 824 p.

УДК 616.89
ББК 56.14

ISBN 978-5-6051423-2-4 (т. 3)
ISBN 978-5-6051423-3-1

© ФГБНУ НЦПЗ, 2024

Содержание

VII. Биологическая психиатрия

С.А. Чугунов
Значение электроэнцефалографии для распознавания нарушений высшей нервной деятельности в клинике 13
В.Л. Ромасенко
К гистопатологическим изменениям при гипертоксической шизофрении 21
В.А. Гиляровский
Роль патологоанатомических исследований в разработке проблемы шизофрении 32
Д.Д. Орловская
Функциональные резервы коры надпочечников у больных шизофренией 39
З.А. Вениери, Н.И. Кузнецова, В.Д. Азбукина, Э.Я. Скуинь, Ю.Е. Сегаль, И.С. Робинер
Опыт лечения нейротоксической сывороткой больных шизофренией 49
С.И. Брайнес, Л.В. Напалков
Учение И.П. Павлова о системности в работе коры больших полушарий и некоторые проблемы психиатрии 55
Р.Р. Лидеман, Ю.И. Ирьянов
Гемолитическая стойкость эритроцитов больных шизофренией 63
И.В. Шахматова-Павлова
Генетико-биохимическая теория природы шизофрении 69
М.Е. Вартанян
Современное состояние исследований по нейробиологии шизофрении 78
К.К. Монахов, В.Б. Стрелец
К вопросу о структуре функциональных связей между вызванной электрической активностью теменной и затылочной областей коры головного мозга у здоровых людей и больных шизофренией 86
А.И. Ойфа
Сенильный церебральный амилоидоз 95
Г.И. Коляскина, М.Е. Вартанян
Генетические аспекты иммунопатологических механизмов при шизофрении 104
К.К. Монахов
К вопросу о некоторых нейрофизиологических механизмах психической и высшей нервной деятельности человека 113
Е.И. Солнцева, Р.Р. Лидеман, В.И. Трубников, В.М. Гиндилис
О возможной роли генетических факторов в повышении нейротропной активности сыворотки крови больных шизофренией 123
С.П. Миткевич, В.И. Трубников, Г.И. Коляскина
Генетический анализ ассоциаций антигенов системы HLA с шизофренией 129

А.М. Никонов, В.И. Трубников, В.М. Гиндилис
Генетико-корреляционный анализ синдромальных форм шизофрении 136
М.Е. Вартанян
Генетика психических заболеваний 143
Г.Ш. Бурбаева, Е. Цеце, М.Я. Цуцульковская, С.Д. Зайко, С.А. Игнатов, И.И. Соколова, Л.В. Андросова, В.И. Трубников, Г.И. Коляскина
Иммуноглобулины классов G, A и M в сыворотке крови больных шизофренией 162
О.С. Брусов, Б.С. Беляев, А.Б. Катасонов, Г.П. Злобина, М.И. Фактор, Р.Р. Лидеман
Сопровождает ли сверхчувствительность к серотониновым рецепторам тромбоцитов эндогенную депрессию? 168
А.И. Ойфа, Н.А. Уранова
Электронно-микроскопический анализ цитоархитектонических нарушений в коре головного мозга при шизофрении 176
Е.С. Михайлова, Т.В. Владимирова, А.Ф. Изнак, М.Я. Цуцульковская
Распознавание выражения эмоций на лице больными эндогенной депрессией (клинико-психофизиологическое исследование) 183
Т.В. Щербатых, С.А. Кирьянов, Г.И. Коровайцева, Н.Д. Селезнева, Н.И. Воскресенская, В.Е. Голимбет, Л. Фаррер, С.И. Гаврилова, Е.И. Рогаев
Ген ангиотензинпревращающего фермента как возможный фактор риска или протектирующий фактор при болезни Альцгеймера 192
Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова
Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики 196
В.Е. Голимбет, Н.С. Демидова, М.В. Алфимова, Л.Г. Уварова, Т.В. Лежейко, А.Ю. Асанов
Опыт медико-генетического консультирования в Научном центре психического здоровья РАМН 207
И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров
Умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, эпигенетические феномены и аутизм 216
И.В. Щербакова, Т.П. Клюшник
Иммунная система и шизофрения: клинико-биологические взаимосвязи (обзор состояния проблемы) 232
И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров
Хромосомные аномалии при шизофрении 253
Т.П. Клюшник
Состояние врожденного иммунитета при нарушениях развития нервной системы 269
А.А. Зозуля, Н.В. Кост, В.К. Мешавкин, О.Ю. Соколов, Т.С. Сюняков, Е.В. Телешова, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов
Пептидные фармакопрепараты с психо- и нейротропной активностью 279

И.В. Щербакова, М.А. Калинина, Г.В. Козловская, Л.Г. Хачатрян, С.А. Краснолобова, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, Т.П. Клюшник
Иммунный статус детей с психическим дизонтогенезом 288
В.Г. Каледа, И.С. Лебедева, А.Н. Бархатова, С.А. Голубев, М.А. Омельченко, М.А. Сидорова
Динамика нейрокогнитивных аномалий у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза 293
В.Е. Голимбет, Г.П. Пантелеева, П.В. Бологов, Г.И. Коровайцева, Л.И. Абрамова
Молекулярно-генетический подход к клинической и нозологической дифференциации шизоаффективного психоза 304
О.Ю. Соколов, Н.В. Кост, О.О. Андреева, Е.В. Корнеева, В.К. Мешавкин, Ю.Н. Тараканова, А.К. Дадаян, Ю.А. Золотарев, С.А. Грачев, И.Г. Михеева, А.А. Зозуля
Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма 313
А.С. Тиганов, Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров
Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней 320
Г.Ш. Бурбаева, И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина, Л.И. Стародубцева, О.К. Савушкина, Е.А. Воробьева, Т.А. Прохорова
Роль глутаматдекарбоксилазы при болезни Альцгеймера 338
А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, И.В. Олейчик, Л.И. Абрамова, С.А. Сорокин, С.А. Столяров
ЭЭГ-корреляты лобной дисфункции как предикторы относительной фармакорезистентности при терапии эндогенных аффективных расстройств 346
И.С. Лебедева
Поиск «сохранных» структурно-функциональных систем головного мозга как смена парадигмы в исследовании шизофрении 358
В.Е. Голимбет
Моногенная модель шизофрении: смена парадигм 368
Н.А. Уранова, Н.С. Коломеец, О.В. Вихрева, И.С. Зимина, В.И. Рахманова, Д.Д. Орловская
Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в головном мозге при непрерывнотекущей и приступообразной параноидной шизофрении 376
И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина, О.К. Савушкина, Т.А. Прохорова, Е.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбаева
Сравнительные исследования количества глутаминсинтетазы в мозге больных шизофренией и психически здоровых лиц 387
О.С. Брусов, И.В. Олейчик, М.И. Фактор, Н.С. Карпова, С.В. Сизов, О.А. Юнилайнен
Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения 399

Т.А. Прохорова, О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова, Е.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбаева
Связь активности тромбоцитарной цитохром с-оксидазы с отдельными клиническими параметрами депрессии у больных пожилого возраста 409
О.В. Вихрева, Н.А. Уранова
Реактивность микроглии в префронтальной коре при разных типах течения шизофрении 420
И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная, М.А. Зеленова, К.С. Васин, Ю.Б. Юров
Причины и последствия геномной нестабильности при психических и нейродегенеративных заболеваниях 431
Т.П. Клюшник, А.Б. Смулевич, С.А. Зозуля, Е.И. Воронова
Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели) 449
И.И. Мирошниченко, Н.В. Баймеева, А.И. Платова, В.Г. Каледа
Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических препаратов в повседневной психиатрической практике 462

VIII. Клиническая психология

М.С. Лебединский
Общие вопросы методики психотерапии 475
В.П. Критская
Методики для исследования особенностей восприятия речи 485
Т.К. Мелешко
Вариант методики исследования процесса сравнения у больных шизофренией 493
Е.И. Богданов
Особенности зрительного восприятия у больных шизофренией 498
Н.П. Щербакова
Сравнительное изучение особенностей мышления у подростков, здоровых и больных шизофренией 513
В.П. Критская
Нарушение избирательности в структуре речевой деятельности у больных шизофренией 520
Ю.Ф. Поляков, Т.К. Мелешко, В.А. Литвак, М.Я. Цуцульковская, Л.Г. Пекунова
О связи особенностей мыслительной деятельности с типологическими характеристиками личности (на материале исследования больных шизофренией и их родственников) 527

Н.С. Курек
Экспериментально-психологическое исследование некоторых аспектов снижения активности у больных шизофренией 534
Т.Д. Савина
Об особенностях внимания у больных шизофренией с разной степенью выраженности дефекта 539
Ю.Ф. Поляков
Проблемы и перспективы экспериментально-психологических исследований шизофрении 544
Н.П. Щербакова, Д.Н. Хломов, Е.И. Елигулашвили
Изменение перцептивных компонентов общения при шизофрении 563
В.И. Брутман, М.Г. Панкратова, С.Н. Ениколопов
Некоторые результаты обследования женщин, отказавшихся от своих новорожденных детей 578
Н.К. Корсакова
Нейропсихология позднего возраста: обоснование концепции и прикладные аспекты 585
О.Ю. Казьмина
Структурно-динамические особенности систем межличностных взаимодействий у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией 591
А.Ш. Тхостов
Депрессия и психология эмоций 608
Н.В. Зверева
Комплексное изучение тактильной сферы здоровых и больных шизофренией детей 624
М.В. Алфимова, В.В. Бондарь, Л.И. Абрамова, В.Г. Каледа, В.Е. Голимбет
Психологические механизмы нарушений общения у больных шизофренией и их родственников 632
С.Н. Ениколопов
Психология враждебности в медицине и психиатрии 642
Е.М. Иванова, С.Н. Ениколопов
Психопатология и чувство юмора 654
Н.К. Корсакова, И.Ф. Рощина
Регуляция когнитивных функций при нормальном старении и ее нарушение при болезни Альцгеймера 668
О.М. Бойко, О.Ю. Казьмина
Соответствие характера восприятия социальной поддержки качеству ядра социальной сети 677
В.П. Критская, Т.К. Мелешко
Патопсихологический синдром шизофренического дефекта 684
И.Ф. Рощина, Н.В. Зверева
Научное наследие А.Р. Лурии и современная отечественная клиническая психология развития 702

А.А. Сергиенко
Нейропсихологический метод в дифференциальной клинико-психологической диагностике когнитивных нарушений у детей и подростков с психической патологией 712
Н.В. Зверева, А.А. Коваль-Зайцев, А.И. Хромов
Диагностика когнитивного дизонтогенеза 726
Ю.А. Атаджыкова, С.Н. Ениколопов
Исследование феномена фершробен в клинической психологии: актуальные вопросы 739
С.Н. Ениколопов, Т.И. Медведева, О.Ю. Казьмина, О.Ю. Воронцова
Моральные суждения и имплицитное отношение к смерти при суицидальном риске 751
О.А. Борисова, В.В. Гусев, А.М. Двойнин, Г.И. Копейко
Структура и содержание ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением 763
С.Н. Ениколопов, Т.И. Медведева, О.Ю. Воронцова
Лингвистические особенности текстов людей с разным психическим статусом 785
В.М. Лобанова
К вопросу о коморбидности негативной симптоматики и расстройств личности 793
А.Г. Ефремов, С.О. Кузнецова, С.Н. Ениколопов
Когнитивные аспекты молодежного экстремизма 809

VII
Биологическая психиатрия



С.А. Чугунов

Значение электроэнцефалографии для распознавания нарушений высшей нервной деятельности в клинике

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1952. Т. LII. Вып. 1. С. 26–33.

В настоящее время, когда совершается перестройка клинических дисциплин, и в частности психиатрии, на основании тех закономерностей высшей нервной деятельности, которые установлены И.П. Павловым и его школой, в высшей степени необходимо использовать все показатели, которыми пользуется клиницист для оценки функционального состояния головного мозга в каждом данном случае. Одним из таких показателей может служить изучение состояния биотоков мозга.

Учитывая то обстоятельство, что в настоящее время мы можем судить по данным электроэнцефалографии до известной степени о деятельности того или иного участка мозга, наши отечественные физиологи и клиницисты начали применять этот метод для суждения о происходящих в головном мозгу процессах при образовании временной связи, развитии процесса возбуждения или торможения, возникновении патологических форм нервной деятельности.

Первым исследователем в этой области был И. Лаптев (1941), который у собаки вырабатывал двигательный оборонительный рефлекс на касалку в сочетании с мигающим световым раздражителем. При этом отводились электрические потенциалы от сензомоторной и зрительной области мозга. В момент условнорефлекторных движений конечности возникало снижение альфа-ритма и повышалась частота бета-волн. При других раздражениях эффект отсутствовал, например, при тактильном раздражении, не ведущем к движению конечности. Однако дальнейшая опытная разработка Лаптевым этого вопроса не позволила ему признать, что электрические колебания мозга могут полностью отображать условнорефлекторную деятельность его. Необходимо сопоставление результатов осциллографических исследований с эффектами безусловных и условных рефлексов. Только тогда станет ясным физиологический механизм их формирования и протекания.

В 1943 г. Д.М. Гедеванишвили удалось получить временную связь ритмов лобного и затылочного полюса у здоровых кроликов, сочетая световое раздражение с непосредственным раздражением лобных долей головного мозга, в которых обнаруживается специфический для кроликов регулярный ритм в 55 герц.

В известной стадии после ряда сочетаний при даче светового раздражения в зрительной зоне появлялся ритм в 55 герц, тогда как зрительная зона в обычных условиях свободна от этого ритма.

Следующей по времени была работа М.Н. Ливанова (1945 и 1948). Он изучал изменения ритма колебаний электрического потенциала при выработке условного оборонительного рефлекса у кроликов. Условным раздражителем служили мерцания света определенной частоты, а безусловным раздражителем — удары электрического тока, наносимые на противоположную конечность. При образовании условного рефлекса еще до двигательной реакции на электроэнцефалограмме возникали ритмические колебания, протекающие с частотой мерцаний или с кратной частотой. Эти ритмы вначале регистрировались по всей коре, но затем сконцентрировались в моторной зоне ее. Такая закономерность в изменении корковых ритмов имела место только в том случае, если пользовались одинаковыми ритмами условного и безусловного раздражителя. В том же случае, если брались разные ритмы, возникала полная дезорганизация волнового процесса: появлялось большое количество быстрых колебаний и кривые получали махристый вид. Иногда же возникали высокие волны, так называемые выбросы, встречающиеся у человека при эпилепсии. Иначе говоря, при выработке условного рефлекса на несогласованных ритмах кора начинала впадать в особое патологическое состояние. В коре моторной зоны обнаруживался то ритм условного, то ритм безусловного раздражителя; обычно одерживал верх ритм последнего. При этом после 3–4 недель экспериментов подопытные кролики худели, у них развивалась картина дистрофии.

В этих опытах Ливанова, конечно, было бы неправильно усматривать вскрытие самой сущности образования условнорефлекторной связи. Электроэнцефалограмма дает только отражение тех процессов, которые происходят при установлении этих связей. В этом отношений поучительным является тот факт, что гетероритмичные раздражения, т. е. процессы возбуждения, идущие с разной скоростью, ведут к ошибке неодинаково протекающих процессов, к непосильным для коры условиям работы и вследствие этого к развитию общей дистрофии.

П.И. Шпильберг (1947) пыталась получить условнорефлекторно депрессию альфа-волн у людей после ряда одновременных возбуждений двух очагов центральной нервной системы. Сочетание звука со светом в опытах Шпильберг вызывало резкую депрессию альфа-волн в затылочных областях. После ряда таких сочетанных раздражений депрессия наступала при одном только звуке, ранее мало влиявшем на альфа-ритм.

В последующих электрофизиологических работах (Г.В. Гершуни, Н.А. Рожанского, В.Я. Кряжева, В.Е. Делова, Б.Х. Гуревича) электроэнцефалография была использована как индикатор тех процессов в мозговой коре, которые лежат в основе условнорефлекторной деятельности. Таким образом, и в школе И.П. Павлова электроэнцефалографический метод приобрел то же значение, какое запись биотоков получила уже со времен А.А. Ухтомского и А.Ф. Самойлова в общей нейрофизиологии.

Уже первые результаты применения электрофизиологической методики для

углубленного изучения разных сторон условнорефлекторной деятельности «позволяют считать, — говорит Э.А. Асратян, — что это направление исследовательской работы может играть весьма существенную роль в дальнейшем развитии учения Павлова о высшей нервной деятельности».

Следует отметить, что в повестку дня заседания Общества физиологов, фармакологов и биохимиков, происходившего 27 февраля 1951 г. и посвященного пятнадцатилетию со дня смерти И.П. Павлова, были включены доклады по применению электроэнцефалографии для изучения закономерностей, установленных этим великим ученым.

В этом отношении особенный интерес представили работы В.С. Русинова, которому удалось при помощи электроэнцефалографии и электромиографии изучить на кроликах образование временной связи на освещение глаз и на звук с последующей двигательной реакцией. Эти исследования позволили Русинову сделать предположение о том, что в основе образования в головном мозгу временной связи лежат три вида распространения нервного процесса: местное возбуждение, бегущая волна (по Ухтомскому) и электротоническое влияние (по Введенскому).

Третий вид нервной связи нейрона с нейроном по своему механизму является близким к тому, что получается в нервной системе при функциональном замыкании, при образовании временной связи.

Четырнадцатое совещание по проблемам высшей нервной деятельности, состоявшееся 5–8 апреля 1951 г., содержало в себе несколько докладов (В.С. Русинова, А.Б. Когана, Д.М. Гедеванишвили и М.Н. Ливанова) о применении электроэнцефалографических методов при решении вопросов об образовании условной связи в коре головного мозга. Для клинициста представляет особенный интерес доклад М.Н. Ливанова о локализации изменений электрического потенциала коры головного мозга кролика при выработке оборонительного условного рефлекса. При помощи электроэнцефалографии ему удалось установить несколько этапов изменений электрического потенциала по протяжению коры головного мозга. Вначале связь идет с охватом сензорных зон коры, в которых находится представительство возбуждаемых условным и безусловным раздражителем рецепторных систем. В стадии завершения выработки условного рефлекса условный раздражитель перестает вызывать ответы в сензорных полях коры, но дает сдвиги в сформировавшемся очаге, в области корковых сензомоторных центров конечности. После удаления моторных центров конечности возникает перераспределение биоэлектрических ритмов таким образом, что активность оказывается переместившейся прежде всего в уцелевшие участки моторной зоны и того же полушария, а затем в симметричные по отношению к удаленным точкам противоположного полушария. Таким образом, электроэнцефалографический метод позволяет установить порядок восстановления условнорефлекторной деятельности в коре полушарий.

Что касается применения электроэнцефалографического метода для объективного выявления тех или иных закономерностей высшей нервной деятельности в клинике, то оно практиковалось отечественными исследователями чуть ли

не со времен первых попыток внедрения электроэнцефалографии в клинику. Но практиковалось оно несистематично, неполно.

П.И. Шпильберг в 1946 г. при помощи электроэнцефалографического метода смогла констатировать наличие парадоксальной фазы и запредельного торможения у контуженных. В.А. Гиляровский, М.Н. Ливанов и Т.К. Королькова в 1949 г. контролировали электроэнцефалографией ход лечения психически больных сном по Павлову. А.Н. Зальмансон и С.А. Чугунов в 1949 г. на записях биотоков мозга констатировали явления патологической инертности и ультрапарадоксальной фазы у больных параноидной формой шизофрении.

Учение И.П. Павлова о высшей нервной деятельности явилось незаменимым для понимания тех процессов, которые происходят в заболевшем организме, а равно и для их излечения.

А.Г. Иванов-Смоленский в своем докладе на научной сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР 29 июля 1950 г. сказал следующее: «Первая задача, которую ставил в своей клинической работе И.П. Павлов, состояла в том, чтобы понять и объяснить различные невротические и психотические явления с точки зрения учения о высшей нервной деятельности. Рассматривая ту или другую психопатологическую картину, он стремился выявить те нарушения движения и взаимодействия нервных процессов, те нарушения динамических взаимоотношений между различными отделами нервной системы, и, наконец, те нарушения между высшей нервной деятельностью и соматикой, которые лежали в основе данной клинической картины»[1].

Эти слова представляют собой ту программу, которой должен следовать каждый невропатолог и психиатр в деле научного изучения любого патологического процесса в клинике.

Могут ли современные электрофизиологические методы, в частности электроэнцефалография, помочь в деле выявления движения и взаимодействия нервных процессов, лежащих в основе данной клинической картины?

Могут и должны. Правда, электроэнцефалография как метод, проникший в клинику всего 20 лет назад, еще мало изучена. Еще менее опыта мы имеем в истолковании электроэнцефалографических картин с точки зрения закономерностей высшей нервной деятельности, установленных И.П. Павловым и его учениками. Однако уже теперь можно привести ряд примеров такого применения электроэнцефалографии для суждения о происходящем в головном мозгу движении и взаимодействии нервных процессов.

Я позволю себе привести несколько примеров такого выявления закономерностей высшей нервной деятельности, поскольку они получают свое отражение в электроэнцефалограмме, примеров, которые мне пришлось встретить в моей электрофизиологической практике.

Само собою разумеется, при помощи электроэнцефалографии легче всего обнаружить состояние возбуждения мозговой коры, так как характер колебаний

[1] Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения акад. И.П. Павлова. Изд. АМН СССР, 1950. С. 77.

электрического потенциала при состоянии возбуждения (в физиологическом, а не психиатрическом смысле) может считаться в настоящее время твердо установленным. Это — частый ритм довольно высокой амплитуды.

В психиатрической практике такая тахиритмия встречается обычно в виде приступов длительностью в несколько секунд при кратковременных состояниях возбуждения под влиянием внешних раздражений, при переживаниях, эмоционально окрашенных. Эти приступы кратковременной тахиритмии обычно не приобретают диагностического значения, но длительно сохраняющиеся изменения электрической активности мозга в виде быстрых пикоподобных колебаний потенциала представляют собой показатель глубоких патологических нарушений мозговой деятельности.

На рис. 1 такие быстрые пикоподобные колебания продолжаются во все время записи и распространяются на затылочное, теменное и лобное отведение обоих полушарий. Такой длительный раздражительный процесс может быть выражением патологической инертности данного процесса. Это — случай бредовой формы шизофрении, для которой патологическая инертность раздражительного процесса является, по мнению И.П. Павлова, весьма характерной.

Гораздо труднее истолкование в электроэнцефалограмме явлений торможения. Этот вопрос до сих пор является предметом спора многих исследователей.

Уже априорно в случаях торможения нервного процесса на электроэнцефалограмме нужно ждать снижения электрической активности до полного исчезновения. С точки зрения величины энергетических трат при торможении снижение электрической активности понятно потому, что торможение гораздо экономнее возбуждения (см. работы Н.П. Резвякова[2] и последние работы А. Магницкого[3] по выяснению этого вопроса). Нужно иметь в виду, однако, что такое снижение электрической активности довольно частое явление также при органических процессах в мозгу: при опухолях, энцефалитах, артериосклерозе мозга и т. д.

Для правильного истолкования природы снижения электрической активности нужно подробное изучение распространенности ее, сравнение ее в различных областях мозга, отношение к периферическим раздражениям, к психологическим тестам. Необходимо, конечно, и сопоставление электроэнцефалографической картины с клиническими проявлениями в данное время. Снижение электрической активности сказывается прежде всего уменьшением колебаний напряжения потенциала, т. е. понижением амплитуд различного рода волн.

---

[2] *Резвяков Н.П.* Цит. по Л.Васильеву // Физиологический журнал СССР. 1949. Т. 35. № 1. С. 138.

[3] *Магницкий А.* Успехи современной биологии. 1948. Т. 26. Вып. 3. С. 875; Журнал высшей нервной деятельности. 1951. Т. 1. Вып. 1. С. 128.

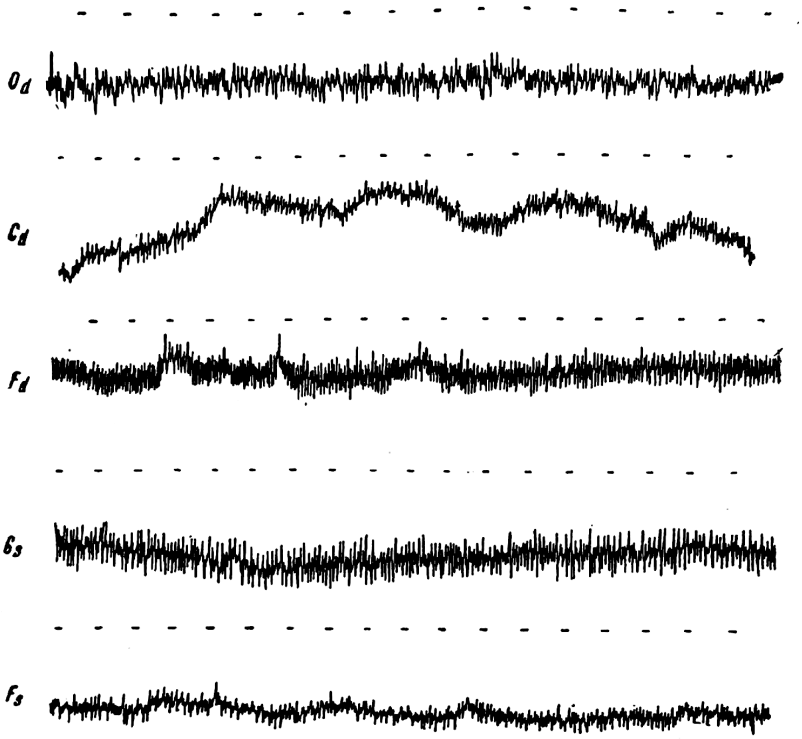


Рис. 1. Параноидная форма шизофрении
Отведения: Od — правое затылочное; Cd — правое теменное; Fd — правое лобное; Cs — левое теменное; Fs — левое лобное. Верхние точки: 1/5 секунды.

Изменение электрической активности может выразиться не только снижением амплитуд биоэлектрических колебаний, но также и замедлением периода этих колебаний. В таком случае мы встретимся с появлением на кривых электроэнцефалограммы так называемых «медленных волн», длительность которых выше 0,1–0,15 секунды.

Почему мы вправе считать медленные волны выражением тормозного процесса?

Прежде всего потому, что появление этих волн очень характерно для развития глубокого сна, который Павлов считал тормозным процессом. Далее, из общей электрофизиологии известно, что все факторы, снижающие деятельность мозговой коры (недостаток кислорода, углеводов, снижение углекислоты в крови и пр.), ведут к появлению в электроэнцефалограмме медленных волн.

На рис. 2 можно видеть целый ряд патологических медленных волн длительностью 0,6–0,8 секунды в лобно-теменном отведении. Это случай торможения моторной коры головного мозга при реактивном ступоре.

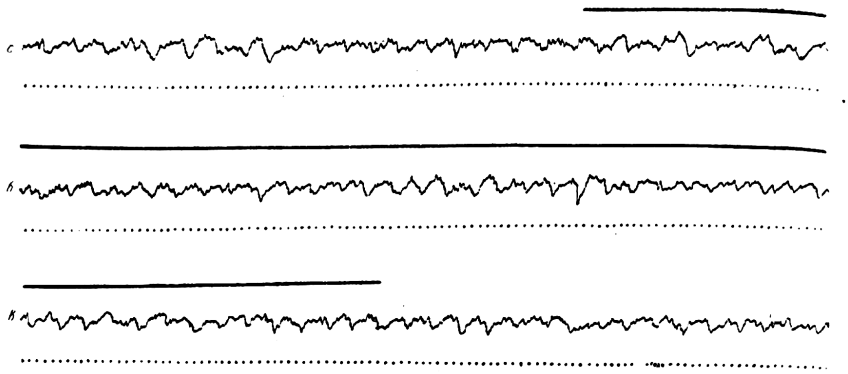


Рис. 2. Реактивный ступор на высоте развития
Левое лобно-теменное отведение. Медленные волны. Отсутствие реакции на освещение глаз; а, б, в — продолжение одной записи. Верхняя полоса — период освещения глаз. Нижние точки: 1/5 секунды.

Функциональный характер их явствует из того факта, что эти медленные волны исчезают вместе со ступором. Появляются альфа-волны, реагирующие на освещение глаз (рис. 3). Получив представление о том, как на электроэнцефалограмме находят свое отражение основные нервные процессы, т. е. возбуждение и торможение, мы можем изучать движение этих процессов в головном мозгу. Для этого необходима одновременная запись с нескольких точек черепа. Тогда ясно выступает как процесс иррадиации, так и процесс концентрации возбуждения и торможения.

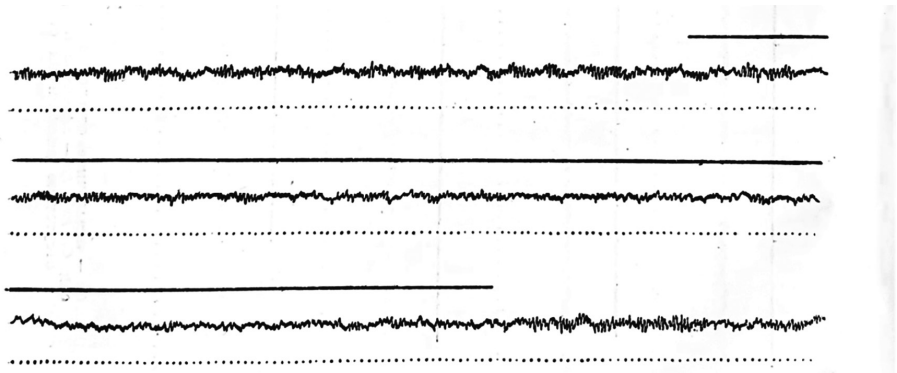


Рис. 3. Тот же больной, что и на рис. 2, по выходе из ступора
То же отведение. Обозначения те же.

Легче констатировать наличие индукционных отношений, например, при истерии. Кривая электроэнцефалограммы, записанная в правой височной области

у больной Ф. с истерическим правосторонним гемипарезом, состоит из высоких быстрых колебаний 35 в секунду. Такая же кривая, заснятая с левой височной области, состояла из слабо выраженных низких колебаний с наличием пологих медленных волн длительностью 0,2–0,4 секунды. Таким образом, имелись взаимообратные отношения в работе обоих полушарий, иначе говоря, положительная индукция в правой височной области, исходящая из заторможенной левой височной области.

Очень рельефно можно наблюдать движение процесса торможения во сне после введения гексенала.

На рис. 4 даны для сравнения записи электроэнцефалограмм, отведенные с затылочных областей того и другого полушария у больного шизофренией. На кривых А представлены записи до введения гексенала, а на кривых Б — записи от тех же точек обоих полушарий во время глубокого гексеналового сна. Можно видеть, что после гексенала кривая правого затылочного отведения не изменилась. На кривой же левого затылочного отведения видны высокие медленные волны, характерные для сна. Таким образом, можно считать, что левое полушарие мозга спит, а правое полушарие бодрствует. Это — пример частичного сна при шизофрении, что, по И.П. Павлову, является характерным для данной болезни, которую он считает «выражением хронического гипнотического состояния»[4].

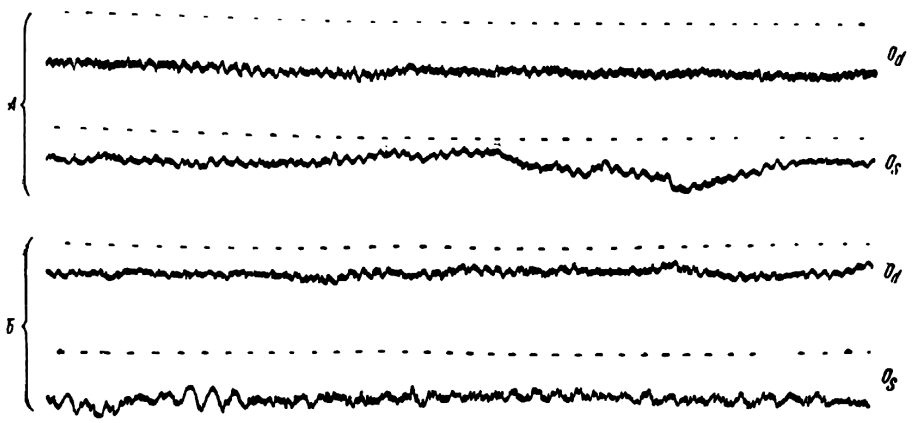


Рис. 4. Шизофрения. Кататония
Od — правое затылочное отведение; Os — левое затылочное отведение. А — перед введением гексенала; Б — через 12 минут после засыпания.

Эти примеры немногочисленны, но тем не менее позволяют предполагать, что электроэнцефалографический метод при соответствующей разработке окажет несомненную пользу для распознавания установленных И.П. Павловым закономерностей высшей нервной деятельности в клинике.

[4] Физиология и патология высшей нервной деятельности. Госмедиздат, 1930. С. 39.

В.Л. Ромасенко

К гистопатологическим изменениям при гипертоксической шизофрении

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1953. Вып. 10. С. 762–769.

Если в начальных стадиях шизофренического процесса (при обычных темпах развития заболевания) мы в настоящее время можем говорить лишь о наличии нейродинамических сдвигов в центральной нервной системе, то при далеко зашедшем психозе в головном мозгу обнаруживается ряд деструктивных изменений. Описанию их посвящено множество работ.

Но кроме медленного, постепенного развития и течения шизофрении, известны случаи заболевания с острым, бурно протекающим процессом, иногда со смертельным исходом, где смерть наступает не от вторичных, интеркуррентных соматических заболеваний (туберкулез, истощение и др.), а в результате патологических процессов, происходящих в головном мозгу больного шизофренией.

В этих случаях, по-видимому, кроме явлений охранительного торможения, присоединяется и деятельность некоторых других защитных механизмов, проявляющаяся резкими вегетативными сдвигами («вегетативные бури», по А.Г. Иванову-Смоленскому), а иногда и судорожные припадки.

Большинство исследователей, занимающихся вопросами этиологии и патогенеза шизофрении, признают эндотоксическое происхождение этого заболевания, в основе которого лежат нарушения обмена веществ, в особенности белкового (В.П. Протопопов, Е.А. Попов, М.Я. Серейский, М.А. Чалисов и др.).

А.Г. Иванов-Смоленский пишет: «…нарушения эти (обмена веществ. — *В. Р.*) вызывают ту элективную нейротропную эндоинтоксикацию, которая становится ближайшей причиной шизофрении» [5]. Некоторые данные современных морфологических исследований также указывают на роль токсикоза в патогенезе шизофрении. Так, П.Е. Снесарев говорит о «токсической энцефалопатии», В.К. Белецкий — об «аутоинтоксикационной атрофической энцефалопатии».

В связи с этим нам кажется, что гистопатологические исследования центральной нервной системы в этих случаях представляют определенный интерес. К тому же в литературе этому вопросу уделено очень мало внимания.

Описывая одного такого больного (1939), В.А. Гиляровский отмечает, что при вскрытии была установлена лишь некоторая гипоплазия внутренних органов (сердце, аорта); каких-либо острых или хронических изменений во внутренних органах, которыми можно было бы объяснить смерть, не найдено. При микроскопическом исследовании головного мота были обнаружены токсико-дегенеративные изменения.

В работе Т.И. Юдина [13] приводятся клинико-анатомические данные о 17 больных шизофренией со смертельным исходом. Автор разделял этих больных

на 3 группы: 1) больные, погибшие вследствие глубокого общего истощения, в состоянии ступора (6 наблюдений); 2) больные, умершие в состоянии, близком к delirium acutuni (6 наблюдений), при этом делириозный приступ был не первым приступом болезни; 3) больные с «первично» развившимся delirium aculimi в молодом возрасте (5 наблюдений).

Гистопатологические исследования всех изученных автором погибших больных произведены Л.И. Смирновым,

Обобщая гистопатологические и клинические данные, Т.И. Юдин приходит к выводу, что все обнаруженные изменения имеют в своей основе интоксикацию и представляют собой лишь выражение различных реакций организма на основную причину болезни. При всех типах течения шизофрении автор подчеркивает значение сосудистых изменений и аноксемического компонента.

С.А. Бессалько в статье, посвященной данным вскрытия 200 больных шизофренией со смертельным исходом [2], описывает только макроскопические изменения со стороны внутренних органов и центральной нервной системы. Из 200 больных только у 3 была отмечена внезапная, «токсическая, вегетативная смерть». При этом автор не поясняет, что он понимает под термином «вегетативная смерть».

Л.Я. Пинес, А.Д. Зурабашвили и Ф.П. Майоров [9] опубликовали данные патоморфологического исследования центральной нервной системы больного шизофренией, погибшего вследствие травмы.

В данном случае трудно отнести все описанные авторами гистологические и архитектонические изменения в мозгу только за счет шизофрении, так как травма, от которой последовала смерть, не могла не сопровождаться изменениями в центральной нервной системе.

Э.М. Залкинд [4] описывает 2 больных шизофренией, у которых констатирована так называемая вегетативная смерть. Вскрытие одного из этих больных было произведено через 2 часа после смерти, но данные исследования, проведенного автором, к сожалению, не приводятся.

В работе И.А. Полищука [10] представлены главным образом соматические исследования; описаны 3 больных с летальным исходом шизофрении без исследования центральной нервной системы.

Переходим к изложению данных нашего исследования, относящегося к двум больным шизофренией; в клинической картине у этих больных имели место выраженные токсические проявления; в обоих случаях смерть последовала при отсутствии видимых заболеваний внутренних органов.

Больная П., 47 лет.

Данные анамнеза. Психически больных в семье и роду не было. Развивалась правильно. Была крепким подвижным ребенком. В детстве болела лишь корью. Окончила среднюю школу, после чего работала инструктором по садоводо-огородническому хозяйству. В 1922 г. вышла замуж. Было 3 беременности: две окончились искусственным абортом, Одна — нормальными родами. Имеет взрослую дочь.

В 1929 г. перенесла операцию по поводу аппендицита; с 1930 г. болеет малярией (редкие приступы); изредка грипп; вообще считает себя крепкой, выносливой. По характеру спокойная, уравновешенная, общительная. На работе хорошо справляется со своими обязанностями. Имеет поощрения.

Начало настоящего заболевания относит к 11.V.1948 г. Заболела остро. Во время мытья в бане возникло обморочное состояние, по возвращении домой ощутила сильное беспокойство, страх; отмечено нелепое поведение. Вскоре была направлена в областную психиатрическую больницу, где находилась с 12.V по 16 VI.1948 г. В больнице больная была растеряна, испытывала тревогу, страх, была сильно возбуждена, стремилась куда-то бежать, временами становилась вялой, манерной, негативистичной. В дальнейшем была переведена в нашу клинику

При первичном поступлении в клинику I6.VI.I948 г. отмечено следующее. Сознание ясное, ориентирована в месте и времени, растеряна, иногда вяла, безынициативна. Возникают слуховые галлюцинации («Няни говорит, что меня надо убить»). Стереотипные позы и фразы. Легко застывает, иногда почти заторможена.

После проведенного курса лечения малыми дозами инсулина больная вышла из психотического состоянии. Появился интерес к окружающему и критика своего болезненного состояния. 13.IX.1948 г. переведена в санаторное отделение больницы имени Кащенко. В больнице пробыла до середины октября 1948 г. После чего выписалась домой в хорошем состоянии. К работе не приступала, так как получила очередной отпуск. 7.XI.I948 г. была в гостях у родственников, выпила немного водки, после чего тотчас стала проявлять повышенную резкость, развязность, жаловалась дочери на плохое самочувствие. К концу дня появилось резкое двигательное возбуждение, которое закончилось судорожным припадком. К утру следующего дня возбуждение прошло, больная стала правильно отвечать на вопросы. Днем 8.XI был второй судорожный припадок. На следующий день появилось сильное двигательное и речевое возбуждение, и больная была повторно доставлена в нашу клинику.

Физическое состояние. Больная правильного телосложения, хорошего питания, температура 37,5°, пульс 88 ударов в минуту, ритмичный, напряженный, кровяное давление 145/85 мм. Границы сердца в норме, тоны глухие. В легких отклонений от нормы не отмечено.

Неврологический статус. Зрачки узкие, реакция на свет вялая; сухожильные рефлексы исследовать не удалось ввиду резкого двигательного возбуждения. Дермографизм ярко-красный, держится долго.

Психическое состояние и течение болезни. Отмечается резкое двигательно-речевое возбуждение. Больная негативистична. Оказывает сильное сопротивление при малейшей попытке обследовать ее. Беспрерывно говорит. Речь носит разорванный характер. С большой силой стремится то к дверям, то к окнам, кричит, бьет руками и ногами двери, выкрикивая при этом отдельные бранные слова. Узнала весь окружающий персонал, знает, где находится. В дальнейшем двигательное возбуждение нарастает. С большим тру-

дом больную удается удерживать в постели. Никаких лекарств внутрь не принимает; ест, но если пища с лекарством, тотчас выплевывает ее. По ответам и высказываниям больной можно было полагать, что она в ясном сознании, но обнаруживается наличие бредовых идей (неоднократно повторяет: «предали, предали»). Больная эротична, груба. Поведение беспорядочно, поступки нелепы.

Обычные снотворные неэффективны. Хлоралгидрат действует недостаточно.

В дальнейшем течении заболевания преобладало состояние резчайшего кататонического возбуждения. Больная беспрерывно находится в движении, с трудом удерживается в постели, сползает под кровать и т. д. Иногда удается ввести ей хлоралгидрат, и наступает некоторое непродолжительное успокоение, но затем поведение становится прежним.

16.XI.1948 г. в 18 часов температура 37,6°. 21.XI. начался припадок судорожного характера, после которого — кататоническое напряжение мышц всего туловища и конечностей. Сознание затемнено. Непроизвольное мочеиспускание. Дыхание частое, поверхностное. 22.XI.1948 г. в 23 часа 50 минут больная скончалась при явлениях нарастающей сердечной слабости и остановки дыхания.

При неоднократном клиническом исследовании крови лишь однажды обнаружен лейкоцитоз — 13 200; в остальном в картине крови отклонений от нормы не отмечено. Реакция Вассермана отрицательная. Плазмодиев малярии не обнаружено. В моче содержание белка 0,45%.

Выписка из протокола вскрытия. Твердая мозговая оболочка несколько напряжена, в синусах ее — жидкая кровь и кровяные сгустки. Мягкая мозговая оболочка прозрачная, гладкая, блестящая, резко неравномерно полнокровная. Сосуды основания мозга нежные, эластичные. Вещество мозга несколько дряблое, извилины и борозды обычного вида, за исключением сглаженных извилин нижних поверхностей обеих лобных долей.

В нижних долях обоих легких под висцеральной плеврой обнаружены множественные кровоизлияния величиной от булавочной головки до 10-копеечной монеты. Печень маленькая, дряблая; поверхность разреза тусклая, желтокоричневого цвета с отдельными однородными бледно-желтыми очагами. Селезенка маленькая, дряблая; поверхность разреза бледно-малиновая. Надпочечники листовидной формы, кора бедна липоидами.

При осмотре выпуклой и базальной поверхности головного мозга обращает на себя внимание значительное кровенаполнение поверхностных вен. Гирофиссуральный рисунок грубо не нарушен, паутинная оболочка слева в лобной и теменной доле немного мутна. На правой височной доле в средней трети III височной извилины — грубые западения поверхности мозга с образованием субарахноидальной кисты. Мозговое вещество резко отечно, желудочки мозга не расширены. В белом веществе большое количество точечных, расширенных и переполненных кровью сосудов.

Микроскопическое исследование головного мозга. Мягкая мозговая оболочка имеет обычную структуру; отмечается лишь значительное расширение и

кровенаполнение сосудов ее. Изредка, около некоторых сосудов, встречаются небольшие инфильтраты, состоящие из лимфоидных элементов. При рассмотрении взаиморасположения отдельных слоев коры грубых отклонений в архитектонике ее отметить не удается. Но кое-где, главным образом во II и III слое, видны ясные очаги запустения, располагающиеся вне зависимости от сосудов. Встречаются запустения весьма небольших размеров, которые обнаруживаются лишь при большом увеличении микроскопа.

Из патологических изменений со стороны ганглиозных клеток бросается в глаза распространенное повсюду (преимущественно во II и III слое) сморщивание нервных клеток, а также хроматолиз, наличие клеток-теней, склеивание нейрофибрилл и др. Следует отметить также распространенную липофусциновую нагрузку нервных клеток, которая хорошо заметна даже без специальных окрасок на жир.

В мозговом веществе бросается в глаза выраженный периваскулярный и перицеллюлярный отек, так что местами отдельные клеточные элементы как бы плавают в жидкости. Сосуды резко расширены, переполнены кровью. Около некоторых сосудов, главным образом вен, отмечается скопление крови, например, в продолговатом мозгу, в боковой стенке III желудочка, а также в белом веществе коры головного мозга. Преимущественно же кровоизлияния обнаруживаются в стволовых образованиях. Кроме кровоизлияний, нередко можно видеть то более, то менее выраженные периваскулярные инфильтраты как в коре, так и в стволовых отделах мозга. Периваскулярный отек, кровоизлияния и небольшие инфильтраты несомненно указывают на значительное вовлечение в процесс сосудистой системы. Иногда отмечается периваскулярный отек, который не только механически смещает нервную ткань, но оказывает также токсико- дегенеративное влияние на прилежащую ткань, вызывая некрозоподобиые разрежения.

При исследовании глиально-тканевого аппарата обнаруживается следующее: астроцитарная глия находится в ареактивном состоянии, часто можно видеть изменения регрессивного характера — клазматодендроз. Микроглия слабо выражена, ареактивна. Олигодендроглия в состоянии значительного отека.

Клиническая картина заболевания соответствует шизофрении. Об этом свидетельствуют такие проявления, как кататоническое возбуждение, бредовые идеи отношения и отравления, слуховые галлюцинации и некоторые другие. Но течение шизофренического процесса в данном случае было несколько своеобразно. Так, следует отметить весьма острое начало и бурный характер проявления заболевания, эпилептиформные припадки, повышение температуры, наличие белка в моче, лейкоцитоз. Все эти особенности могли быть объяснены лишь гипертоксикозом, так как никаких патологических отклонений со стороны внутренних органов установить не удалось.

Против делирия в данном случае говорило отсутствие помрачения сознания; не было каких-либо заметных причин для его возникновения.

Обнаруженные в головном мозгу патогистологические изменения характерны для шизофрении. Но, кроме них, мы выявили ряд острых изменений в центральной нервной системе. Эти последние преобладали в гистопатологической картине головного мозга. Преобладание дисциркуляторных расстройств — пе-

риваскулярный и перицеллюлярный отек, точечные кровоизлияния, некрозоподобные разрежения, отек дренажной глии, паралич микроглий, клазматодендроз астроцитов и др. — дает основание полагать, что шизофренический процесс в данном случае протекал со значительным токсикозом, что и привело к структурным изменениям, несмотря на небольшую давность процесса.

Больная Б., 32 лет.

Данные анамнеза (со слов сестры и мужа больной). С детства слабая, впечатлительная, молчаливая. Бытовые условия в детстве тяжелые. В школе училась посредственно. В 1941 г. окончила медицинский институт. Два года работала врачом-педиатром. Менструации с 14 лет, правильные. Замужем с 24 лет. Было две беременности, окончившиеся нормальными срочными родами. Имеет двух детей — 7 лет и 6 месяцев. Тяжелых заболеваний в прошлом не отмечено; частые ангины.

По характеру замкнутая, скрытная, повышенно тревожная и мнительная. Почти всегда угрюмая, серьезная.

Наступившая в 1944 г. беременность протекала с явлениями токсикоза. В марте 1945 г. роды, температура в первые 10 дней после родов до 38°. Выписалась из родильного дома с температурой 37,2°.

В июле 1945 г. окружающие стали замечать странности в поведении и высказываниях больной. Она начала обвинять мужа в неверности, следила за ним. Подходила на улице к незнакомым женщинам с требованием сознаться, что они находятся в сожительстве с ее мужем, и т. д. Говорила, что муж ее подбрасывает ей яд в пищу. После совета родных с врачами больной было предложено переменить место жительства. 18.VIII.1945 г. по дороге из Москвы в Хабаровск развилось острое возбуждение. Больная сбрасывала с себя вещи, обнажалась, пела, говорила что-то бессвязное, плясала. Была высажена из поезда и помещена в психиатрическое отделение местной больницы, откуда 20.VIII переведена в Москву.

В Москве состояние изменилось. Больная неподвижна, перестала разговаривать, есть. Часами сидела, не двигаясь. Вскоре была помещена в нашу клинику.

Данные обследования при поступлении. Больная астенического телосложения, кожные покровы землистого оттенка, слизистые резко бледные Губы сухие, покрыты корками. Отмечается выраженная гипотония мышц конечностей. На ногах не держится Пульс нитевидный — 80 ударов в минуту, кровяное давление 90/50 мм. Температура 37,4. Дыхание поверхностное. Легкие и сердце без отклонений от нормы.

Неврологически подробно обследовать не удалось, так как больная не выполняла распоряжений врача. Реакция зрачков на свет живая, сухожильные рефлексы равномерно оживлены. Патологических рефлексов не отмечается.

Психическое состояние. Выраженный кататонический ступор, мутизм, негативизм, отказ от еды. Такое состояние было преобладающим и во всем дальнейшем течении заболевания.

Обращало на себя внимание резкое снижение тонуса мышц и нарастающая физическая слабость. Галлюцинаций и бреда не обнаруживалось. Температура на протяжении всего заболевания оставалась субфебрильной. Кормить больную удавалось только через зонд. На протяжении развития болезни она оставалась в тяжелом физическом состоянии. 21–22.I.1946 г. состояние тяжелое. После искусственного кормления — рвота с желчью и примесью крови. Конечности холодные. 24.I при нарастающей сердечной слабости больная скончалась.

Выписка из протокола вскрытия. В синусах твердой мозговой оболочки немного кровяных сгустков. Твердая мозговая оболочка без изменений, Пахионозы грануляции слабо выражены. В подоболочечном пространстве значительное количество жидкости. Извилины мозга в правом полушарии более рельефны, чем в левом. *Сосуды* основания тонкие, нежные. Гипофиз без отклонений от нормы. Мускулатура тела несколько атрофична. Толщина жирового слоя в нижней части живота около 2 см; в сальнике и брыжейке значительное отложение жира. Миндалины атрофичны, с участками пигментации; в левой миндалине гнойные пробки. Селезенка несколько увеличена, дряблая, соскоб не удается. Печень дряблая, набухшая, на разрезе — желтого цвета с сальным блеском.

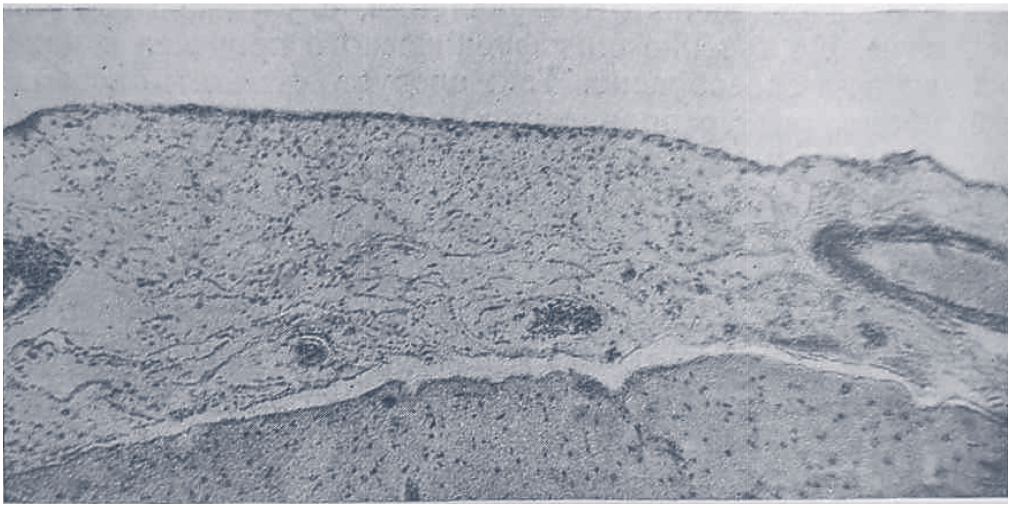


Рис. 1.

Структура мозга при осмотре на поперечных разрезах представляется всюду сохранившейся, симметричного строения.

Микроскопическое исследование головного мозга. Мягкая мозговая оболочка обычного строения, лишь местами можно видеть то большее, то меньшее утолщение ее и значительное кровенаполнение расширенных сосудов (рис. 1).

Нервные клетки расположены правильно, но в различных отделах мозга, главным образом в III слое, видны очаговые выпадения их. При этом никакой

реакции со стороны глиально-тканевого аппарата не наблюдается. Очаги выпадения не связаны с расположением сосудов.

Из патологических изменений со стороны нервных клеток отмечается сморщивание, гиперхроматоз их, липоидная инфильтрация клеточных тел; кроме того, липоидные вещества обнаруживаются в адвентиции сосудов и в элементах глии. Около некоторых нервных клеток более глубоких слоев — увеличение трабантных элементов, местами картины, напоминающие явления нейронофагии. Нейрофибриллы набухшие, часто склеены между собой в виде различных фигур (рис. 2); отмечается распад некоторых утолщенных фибрилл. В ряде нервных клеток — значительное просветление протоплазмы и ядра, реже встречаются клетки-тени. В молекулярном слое коры заметно некоторое увеличение глиозных элементов, то диффузное, то в виде скопления глиозных ядер (до 8–12).

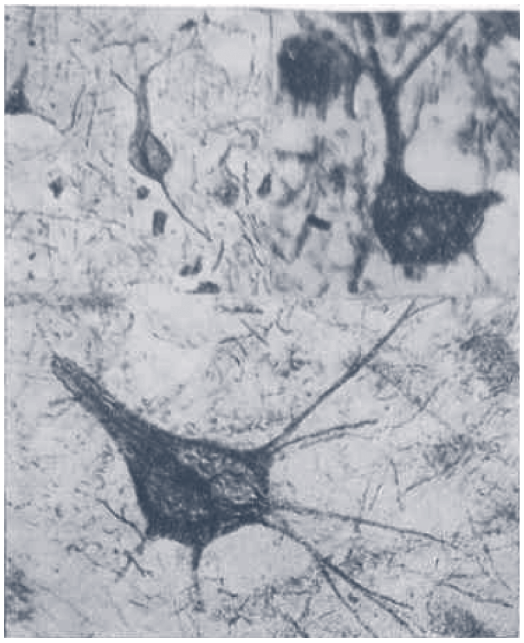


Рис. 2.

При окраске на гематоксилин-эозин выявляется распространенный периваскулярный и перицеллюлярный отек. Мелкие и более крупные сосуды переполнены кровью. Вены часто спаявшиеся, вплоть до полного закрытия их просвета. Как в стволе, гак и в коре головного мозга встречаются сосуды с лимфоидными инфильтратами вокруг них. Эти последние обычно небольших размеров (рис. 3). В стволовых отделах, особенно в стенках III желудочка, встречаются геморрагии различных размеров. Они отмечены также под мягкой мозговой оболочкой и в просвете мозговых желудочков.

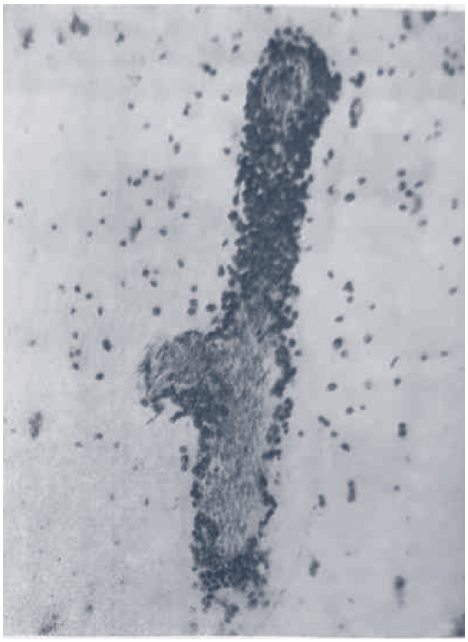


Рис. 3.

В стенках некоторых мелких артерий и капилляров заметно некоторое увеличение числа и размера ядер эндотелия с просветленной протоплазмой. В поверхностном слое коры аммонова рога обнаружен микроочаг некроза мозговой ткани (рис. 4) Этот очаг вскрывается под мягкую мозговую оболочку. В нем выявлены скопление свободно лежащих эритроцитов, ядра нервных клеток и глии, а также зернистые шары и макрофаги. Микроглия резко угнетена. Элементы ее выявляются не в каждом препарате, там же, где она обнаруживается, — уменьшенных размеров, с тонкими слабо развитыми отростками. Олигодендроглия отечна. Астроциты находятся в различных стадиях клазматодендроза (рис. 5).

У данной больной шизофренией в форме кататонического ступора давность процесса всего 10–11 месяцев. Клиническая картина на протяжении всего заболевания была достаточно яркой. На первый план выступал кататонический синдром, который оставался почти без изменения в течение последних 5 месяцев болезни и протекал с явлениями, указывающими на значительный токсикоз. Так, при отсутствии объективных признаков поражения каких-либо внутренних органов у больной отмечалось повышение температуры тела, чрезмерная физическая слабость с резким снижением тонуса во всех мышцах; при попытках поставить больную на ноги она падала, как подкошенная. Губы были запекшиеся; в моче обнаруживался белок; истощение быстро прогрессировало, несмотря на регулярное искусственное кормление и соответствующее лечение. Все это вносило в картину заболевания значительное своеобразие по сравнению с картиной обычного кататонического ступора, который наблюдается при шизофрении.

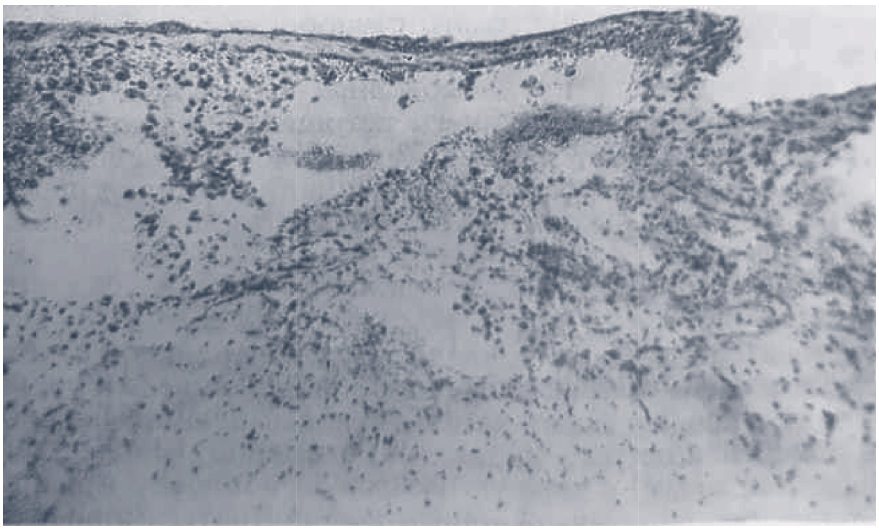


Рис. 4.

Может быть высказано предположение, что смерть наступила у этой больной вследствие глубокого общего истощения, однако патологоанатомические данные указывают лишь на умеренное истощение (в протоколе вскрытия отмечено, что жировой слой в нижних отделах передней брюшной стенки равен 2 см; выявлено также достаточное отложение жира в сальнике и брыжейке).

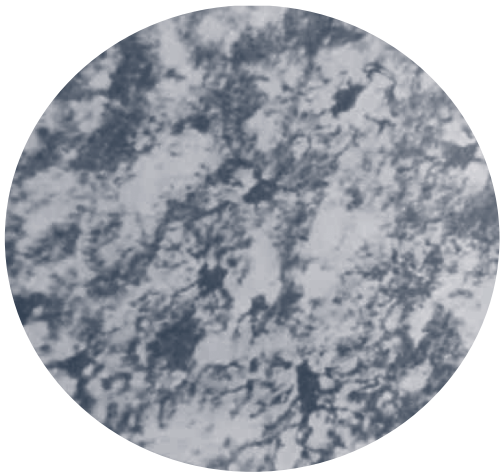


Рис. 5.

Наличие дегенеративных изменений в печени свидетельствовало о токсикозе.

При гистопатологическом исследовании центральной нервной системы были обнаружены изменения, обычно наблюдающиеся при шизофрении, причем,

наряду с хроническими дегенеративными изменениями, нами были найдены и изменения острого характера, а именно: множественные геморрагии в вещество мозга, в мягкую мозговую оболочку и в просвет желудочков, периваскулярные лимфоидные инфильтраты, микроочаги некроза нервной ткани, склеивание и фрагментация нейрофибрилл, клетки-тени и др. с полным отсутствием реакции со стороны глиально-тканевого аппарата. Эти изменения, свидетельствующие о нарушении циркуляции, также в данном случае токсического происхождения.

На основании описанных исследований мы приходим к следующему предварительному заключению.

Центральным в гистопатологической картине шизофрении с гипертоксическим характером течения процесса является дисциркуляторно токсический комплекс изменений, который приводит к диффузным микропоражениям головного мозга органического характера.

У изученных нами двух больных шизофренией заболевание протекало с различными клиническими синдромами (возбуждение, ступор), но в обоих случаях — с наличием клинически выраженных гипертоксических проявлений, что и нашло свое отражение в особенностях вышеописанных гистопатологических изменений.

Литература

1. *Белецкий В.К.* Труды II Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1937. Вып. 4. С. 382–416.
2. *Бессалько С.А.* Советская психоневрология. 1939. № 2. С. 75–84.
3. *Гиляровский В.А.* Шизофрения / Под ред. В.А. Гиляровского. М.–Л., 1939. С. 166–187.
4. *Залкинд Э.М.* Труды и материалы Пермского гос. мед. ин-та. Пермь, 1933, июнь–июль. С. 74–90.
5. *Иванов-Смоленский А.Г.* Рефераты научно-исследовательских работ. Медико-биологические науки. АМН СССР. М., 1949. № 7. С. 136–137.
6. *Жозефи Н.* Врачебное обозрение. 1925. № 2. С. 49–52.
7. *Кербиков О.В.* Острая шизофрения. М.: Медгиз, 1949.
8. *Корсаков С.С.* Труды IV съезда русских врачей. М., 1892. С. 691–702.
9. *Пинес Л.Я, Зурабашвили А.Д. и Майоров Ф.П.* Архив биологических наук. 1934. Т. XXXVI. Сер. «Б». В. I. С. 287–305.
10. *Полищук И.А.* Проблемы патофизиологии и терапии шизофрении. Киев, 1947. Т. XX. Вып. 2. С. 5–19.
11. *Попов Е.А.* Проблемы современной психиатрии: Юбилейный сборник. М., 1948. С. 106–112.
12. *Снесарев П.Е.* Современные проблемы шизофрении. М.–Л., 1933. С. 29–39.
13. *Юдин Т.И.* Советская психоневрология. 1939. № 4–5. С. 3–23.

В.А. Гиляровский

Роль патологоанатомических исследований в разработке проблемы шизофрении

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1955. Вып. 11. С. 825–830.

Психиатрия в изучении патоморфологии психических заболеваний прошла длинный путь. Он характеризовался переходом от учения о клеточной патологии к патоцитоархитектоническим исследованиям и от них к анатомо-клиническому изучению. В последнем используются все достижения предыдущих этапов, но в единстве с клиникой.

Морфологические изменения являются отражением патофизиологического процесса, лежащего в основе того или иного заболевания, и не могут быть поняты вне связи с клиникой. Клиницисту важно выяснить характер болезненного процесса для правильного лечения. Поэтому он, изучая прижизненные явления, идет в лабораторию за ответом на вопросы, которые возникают при лечении больных. Так поступили И.П. Мержеевский, В.М. Бехтерев, С.С. Корсаков, за границей Мейнерт, Ниссль, Альцгеймер. Они сами овладевали методами патологоанатомического исследования и становились клиницистами-морфологами. Поэтому патологическая анатомия психических заболеваний, как говорил П.Е. Снесарев, является созданием самих клиницистов. Наилучшие результаты получались в тех случаях, когда осуществлялся синтез клиники и лаборатории.

Какие вопросы стоят перед клиницистом, когда он имеет дело с больным шизофренией, в чем может помочь ему патологоанатомическая лаборатория? Представляет ли шизофрения особое заболевание, нозологическую единицу или это группа болезненных форм с различной этиологией и сходством клинических проявлений? Имеет ли шизофрения отдельный анатомический субстрат? Чтобы ответить на все эти вопросы, необходимо рассмотреть фактические данные по патоморфологии шизофрении. При этом целесообразно идти тем же путем, каким шло изучение, т. е. от более простого, устанавливаемого уже на первых стадиях исследования, к более сложному, от изменений отдельных клеток к нарушениям мозговых структур.

Клиническое наблюдение, изучение динамики развития приводят к заключению, что шизофрения развивается на почве известной слабости нервной системы. Очень важно определить, является ли эта слабость врожденной или приобретенной. Ответить на этот вопрос должно патологоанатомическое изучение.

Смерть больных шизофренией завершает длинный ряд процессов, одни из них имеют отношение к существу болезни, другие являются осложнениями, которые бывают не всегда одинаковыми. В ряде случае они также связаны с существом болезни, а иногда случайны (например, травма или инфекция). Так как

шизофрения — заболевание не только мозга, но и всего организма, то у больных постоянно наблюдаются различные соматические расстройства. Выяснение их характера, отношения к мозговому процессу возможно только при учете всех анатомических данных и клинических проявлений.

На первых этапах анатомического изучения внимание исследователей сосредоточивалось на изменениях клеток. Наиболее ранней из работ в этой области, принадлежащих отечественным исследователям, нужно считать диссертацию С.М. Мащенко. Она посвящена так называемому вторичному слабоумию, как нередко определялось в докрепелиновский период, но по существу относится к dementia prаecox. Автор констатировал уменьшение количества нервных клеток, от которых оставалась половина или даже меньше, и усиленное разрастание глии, в особенности ядер ее. Несколько позже убыль нервных клеток и волокон в поверхностных слоях коры отметил А.Л. Любушин (1902).

К очень раннему периоду относятся исследования Ниссля и Альцгеймера. Крепелин при разработке учения о раннем слабоумии основывался на гистопатологических данных этих авторов. Они отметили изменение клеток в коре преимущественно хронического характера, атрофию клеточного тела, склероз отростков, нагружение протоплазмы нервных клеток продуктами липоидного распада. Составляя обзоры литературы по патологической анатомии психозов за 1909–1913 гг., мы констатировали, что внимание исследователей было привлечено главным образом к органическим психозам, старческому слабоумию, прогрессивному параличу; раннему слабоумию почти не уделялось внимания. В 1914 г. вышла работа Л.И. Оморокова, который наряду с изменением нервных элементов наблюдал увеличение количества ядер глин и появление амебоидных форм. Блейлер, создавший, как известно, психологическую концепцию шизофрении, естественно, не мог придавать большого значения патологоанатомическому методу изучения этого заболевания. Все же в своей монографии 1911 г. он писал об изменениях в мозге при этом заболевании. В далеко зашедших случаях, указывал он, наблюдаются изменения нервных элементов и нерезко выраженная мозговая атрофия. Блейлер не предполагал, что этими изменениями можно объяснить психические нарушения, считая, что они существуют как бы параллельно с ними, не имея к ним прямого отношения.

В поисках существа шизофренического процесса исследователями различных стран накоплено много данных, относящихся преимущественно к клеточным изменениям. Авторы, которые занимались изучением патологической гистологии шизофрении, начиная с Ниссля, Альцгеймера, отмечают, что изменения нервных элементов относятся преимущественно к III, V, VI слоям, особенно определенные указания именно относительно слоя. Мы придаем этому факту известной локальности, а не сплошной диффузности изменений в нервной системе большое значение потому, что это важно для понимания природы болезненного процесса в свете рефлекторной теории. Изменение нервных элементов, токсические, по существу, зависят в то же время от функционального состояния этих элементов от патологического возбуждения или торможения возникающих рефлекторно в результате тех или иных процессов в других системах. Этим объяс-

няется тот факт, что наибольшие изменения выявляются в поверхностных слоях коры, служащих для рецепции.

Мы еще в давних своих исследованиях констатировали, что выпадение нервных клеток при шизофрении носит не диффузный, а выраженно «островчатый» характер; островки этих изменении, как правило, выявляются в поверхностных слоях коры. Это совпадает с данными о выпадении клеток в III, V, VI слоях. Мы наблюдали наибольшие поражения II и III слоев.

Клинические проявления шизофрении объясняются не только изменениями нервных элементов, но и нарушением связей между их системами в различных отделах. Это положение является общей закономерностью, характеризующей шизофрению. Все процессы в нервной системе представляют единое целое, все они взаимно связаны. При шизофрении в результате снижения общего тонуса под влиянием процессов аутоинтоксикации нарушается передача нервного возбуждения из одной системы в другую, что ведет к расстройству мышления.

Изучением патологоанатомических изменений при шизофрении много занимались как отечественные, так и зарубежные исследователи. Каждый из них вносил нечто новое в смысле фактического описания или оценки находимых изменений. Л.И. Смирнов наблюдал отложение липофусцина и гликогена в нервных клетках, своеобразное набухание и склеивание внутриклеточных фибрилл. Н.Е. Снесарев констатировал изменение нервных клеток и волокон. Эти изменения, рассматриваемые в отдельности, не специфичны для шизофрении; взятые же в целом представляют типичную для нее картину. Сюда относится выпадение нервных клеток отдельными участками, преимущественно в поверхностных слоях коры. Изменение нервных клеток обычно сводится к склерозу, причем вместе с клетками гибнут и отростки. Типичным П.Е. Снесарев считал также изменения глии, подчеркивал, что они носят регрессивный, а не пролиферативный характер, а также состояние микроглии, именно ее ареактивность. Этому соответствует малая выраженность реакции со стороны сосудов. Об ареактивности глии при шизофрении говорит и Л.И. Смирнов. С этим сочетается слабая выраженность при шизофрении сосудистых и воспалительных явлений. Указанное не относится к так называемой гипертоксической шизофрении, при которой эти явления резко выражены. Чтобы составить представление о патологической анатомии шизофрении в целом, сделаем представление о патологической анатомии — краткий обзор заслуживающих внимания исследований.

В.К. Белецкий наибольшие изменения нервных клеток констатировал в III слое. Он ставил вопрос об отграничении шизофрении (так называемые шизофреноподобные системы). По его гистологическим данным, под влиянием внешних вредностей могут развиться изменения, которые трудно отличить от наблюдаемых при шизофрении. Существенным моментом в патологии шизофрении он считает недостаточность ретикуло-эндотелиальной системы.

М.М. Александровская наблюдала разрежение клеточных слоев и склероз нервных клеток во 11 и III слоях коры. Она обнаружила дегенеративные изменения астроцитов и пикноз ядер.

После исследований Ниссля и Альцгеймера, на данных которых основы-

вался Крепелин, известность приобрели работы Жозефи, Фюнфгельда, Найто, Клиппели. Они обращали внимание главным образом на клеточные изменения, отмечая места наибольших выпадений нервных клеток в коре. В описании изменения авторы в общем повторяли друг друга. Из этих работ особого внимания заслуживают исследования Жозефи, потому что они касаются больных, покончивших жизнь самоубийством или погибших от несчастных случаев. При этом, естественно, картины, зависящие, собственно, от психоза, не затушевываются добавочными изменениями, возникшими вследствие истощения или каких-либо осложнений. В этих случаях также постоянно обнаруживались хронические изменения пирамидных клеток, наполненных липофусцином, и запустения в коре; эти изменения были особенно выражены в III слое в префронтальной области и аммоновом роге.

Бела Хехст отметила преимущественное изменение III–V слоев; при хроническом течении наблюдался главным образом склероз клеток, наиболее выраженный во II слое.

Мискольчи исследовал изменения в головном мозге 13 погибших больных с острым течением болезни; наиболее пострадавшими оказались II и III лобные, I и 11 височные извилины.

Ясное представление об анатомических изменениях при шизофрении дают труды конгресса, посвященного гистопатология нервной системы, который проходил в Риме в сентябре 1952 г. Основной доклад был сделан Лермиттом, Маршаном и Гиро.

Главным положением доклада было утверждение, что в очень большом числе случаев нельзя сомневаться в наличии при раннем слабоумии изменений в мозге, по особенностям которых это заболевание должно считаться «нейроэпителиальным слабоумием». Изменениям подвергаются также мозговые оболочка и сосудистая сеть. Авторы считают, что раннее слабоумие может развиваться на почве органических изменений различного генеза.

Другой участник конгресса, Г. Петерс высказал мнение, что раннее слабоумие представляет собой только форму реакций на различные экзогенные вредности; но, кроме такого раннего слабоумия, которое он называет симптоматическим, обусловленным нейродермальными и мезодермальными изменениями, указал он, возможно существование случаев, в основе которых лежат локальные изменения нервных элементов и неврологии.

В общем, по мнению Петерса, шизофрения, или раннее слабоумие, должна рассматриваться не как болезнь, а как синдром, состоящий из изменений, различных по своему характеру и локализации. Аналогичную позицию в вопросе о существе шизофрении занял М. Лонго, говоривший, однако, и о возможности генуинной шизофрении наряду с симптоматической. В некоторых сообщениях указывалось на важность гистологических исследований и изучения ферментов.

Эрнст де Врие подчеркивал роль конституции и наследственности.

Нужно отметить, что в некоторых работах по шизофрении сообщалось о наличии эмбриональных форм нервных элементов, располагающихся иногда группами.

Данные об изменениях у больных, леченных электрошоком, незадолго до смерти были сообщены И.Л. Ройзин. Одна больная кататонической формой шизофрении после 4 электрошоков умерла. При анатомическом исследовании выявлены мелкие кровоизлияния, изменения нервных клеток с редуцированием их отростков, липоидной дегенерацией, разрастанием глии, такие же изменения обнаружены в мозжечке.

В работе конгресса участвовало большое число исследователей из разных стран. Внимание их в первую очередь было обращено на раннее слабоумие. По результатам работы конгресса можно судить о современном состоянии патологической анатомии шизофрении.

Первым и вполне определенным выводом из многочисленных патологоанатомических исследований при шизофрении нужно считать подтверждение правильности взглядов клиницистов на шизофрению как на мозговой процесс и заключения физиологов, что прежде и больше всего поражаются более поздно развивающиеся отделы полушарий, являющиеся носителями более высоких и более сложных функций.

Находит анатомическое объяснение, по крайней мере в ряде случаев, врожденная слабость, неполноценность нервной системы. Утверждается важность синтеза клиники, физиологии и лаборатории. Уточняется локализация наибольших изменений. Имеются вполне определенные данные для суждения о характере мозгового процесса. Подтверждается правильность заключения о токсической, дистрофической, а не воспалительной ее природе Такое заключение делается на основании гистологических изменений, но при этом учитываются результаты исследования обмена.

Выше мы говорили об ослаблении окислительных процессов и накоплении продуктов промежуточного обмена, отравляющих организм. Слабость окислительных процессов, явления гипоксии многое объясняют в клинике шизофрении, в частности явления торможения. Не случайно, что гистологические изменения оказываются наиболее значительными при исследовании центральной нервной системы больных шизофренией, умерших в состояния кататонического ступора. К сожалению, гистохимия до настоящего времени мало использовалась гистопатологами, изучающими шизофрению и вообще психические заболевания. Некоторые факты в этой области, однако, накоплены. Сюда относится установленное нагружение нервных клеток липофусцином. В.К. Белецкий констатировал изменения этого рода при шизофрении и в надпочечниках. Л.И. Смирнов при исследовании 2 погибших больных, у которых была диагностирована острая кататония, обнаружил большое количество гликогена как в нервных клетках, так и в клетках глии. Автор считает, что эти изменения указывают на процесс торможения. Все процессы в нервной системе, в том числе собственно физиологические и химические, находятся в единстве, поэтому для оценки анатомических изменений важно учитывать и данные химических исследований.

Выше мы указывали, что изменения нервных элементов при шизофрении зависят от совместного действия токсических и нейродинамических факторов. Данные Л.И. Смирнова подтверждают эту точку зрения.

Стремление рассматривать патологоанатомические данные в свете общих изменений в организме отмечается в настоящее время и за рубежом. В 1952 г. была опубликована большая работа — «Биология шизофрении», принадлежащая Азима. Она как бы продолжает и дополняет несколько раньше вышедшую работу Госкинса. Обе работы являются обзорными и в общем дают довольно полное представление об изменениях в организме. Госкинс изучал обмен веществ у больных шизофренией. Наиболее характерным для шизофрении он считает недостаток адсорбции кислорода, что зависит от недостаточного обмена в тканях; с этим связано ослабление окислительных процессов. Большое значение расстройствам окислительных процессов придавали и другие авторы (В.П. Протопопов и др.). Шатток говорит о благоприятном действии на больных шизофренией вдыхания смеси углекислоты и кислорода. Это соответствует взглядам П.Е. Снесарева на шизофрению как на гипоксическую энцефалопатию. Констатированы изменения метаболизма фосфатов, особенности их эфиров, которые играют роль передатчиков энергии в промежуточных фазах метаболизма.

Заслуживает внимания указание на замедление и слабость циркуляции крови, объясняемые спазмом периферических сосудов. Гауптман и Майерман исследовали капилляры ногтевого дожа у 75 больных шизофренией и установили задержку в развитии их структуры.

Шизофрения, таким образом, является мозговым процессом, имеющим свою патофизиологическую и анатомическую характеристику. Признание этого положения в настоящее время весьма важно, так как в учении о шизофрении не все определенно и у психиатров нет согласованности даже по основным вопросам. И у нас имеются психиатры, которые считают, что шизофрения — это группа заболеваний различного происхождения. Высказывается также взгляд, что шизофрения — это инфекционное заболевание или что в основе ее нужно искать вирус. Следует отметить, что так говорят психиатры, игнорирующие данные, полученные анатомическими методами.

По нашему убеждению, наличие определенной картины, включающей клинические, патофизиологические и анатомические данные, находящиеся притом в единстве и взаимозависимости, дает право считать шизофрению определенной нозологической единицей. В качестве возражения против этого указывают, что на анатомическом столе вместо шизофрении иногда находят грубые органические процессы. Мы и раньше протестовали против такого метода работы, когда в погоне за количеством исследователи собирали мозги из разных учреждений (в случаях, когда ставился диагноз шизофрении) и на основании только анатомического их исследования без учета и даже без ознакомления с клинической картиной решали вопрос о существе шизофрении.

Мы считали более правильным исследовать небольшое количество случаев, но тщательно прослеженных в клиническом состоянии; мы указывали на возможность сосуществования с шизофренией других заболеваний. Возможны и такие случаи, когда опухоль (обычно это бывает глиома) комбинируется с шизофренией именно на почве врожденной недостаточности мозга, могущей играть роль и в том и в другом заболевании.

В этом смысле высказывается и Л.И. Смирнов. Он указывает, что патоморфология должна быть связана с патофизиологией, с биохимией, с клиникой, что морфологическое исследование — это продолжение клинической диагностической работы, только с другими данными. Он говорит о необходимости разработки синтетической патологической морфологии.

Для развития. шизофрении имеет значение и врожденное предрасположение, но это болезнь, которую можно лечить и предупреждать. Это вытекает как из изучения клиники, имея в виду и соматические расстройства, и изменения обмена, так и морфологии.

Д.Д. Орловская

Функциональные резервы коры надпочечников у больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1957. Т. 57. Вып. 5. С. 556–564.

В патогенезе шизофрении, согласно существующим представлениям, большую роль играет нарушение обмена веществ. В последнее десятилетие при изучении шизофрении особое внимание уделяется функциональному состоянию коры надпочечников, гормоны которой жизненно необходимы для организма и оказывают действие на все виды обмена веществ[1]. В этом направлении исследователями различных стран получен огромный, но довольно противоречивый фактический материал [1–12]. Поэтому вопрос о функциональном состоянии коры надпочечников у больных шизофренией до настоящего времени остается открытым. Отчасти это объясняется тем, что многие исследователи ограничивались изучением содержания гормонов коры надпочечников и продуктов их обмена в моче без применения функциональных нагрузок или с однократным применением различных стимуляторов коры надпочечников. Между тем спонтанное выделение стероидов надпочечникового происхождения с мочой зависит от состояния не только коры надпочечников, но и других органов, в которых эти стероиды подвергаются дальнейшим превращениям, а также от состояния центральной нервной системы [13], что имеет особое значение в психиатрической клинике. Стимуляция коры надпочечников однократным применением различных нагрузок не дает полного представления о функциональных резервах этого органа, потому что при этом не выявляются все его потенциальные возможности.

Вместе с тем определение функциональных резервов коры надпочечников имеет не только теоретическое, но и практическое значение для клиницистов в связи с необходимостью решения вопроса о целесообразности применения в терапевтических целях гормонов коры надпочечников и адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ), лечебное действие которого основано на специфической стимуляции биосинтеза стероидных гормонов в коре надпочечников. Не случайно поэтому разработке методов исследования функционального состояния коры надпочечников уделяется большое внимание. Наибольшее распространение получи-

[1] Основными гормонами коры надпочечников считаются кортикостерон, гидрокортизон и альдостерон. Первые два оказывают влияние главным образом на белковый и углеводный обмен; альдостерон обладает наибольшей активностью в отношении водно-солевого обмена. Кроме того, в коре надпочечников вырабатываются стероиды, обладающие свойствами половых гормонов (андрогены и эстрогены) – 17-кетостероиды.

ли методы с использованием АКТГ. Усиливая синтез стероидных гормонов в коре надпочечников, АКТГ увеличивает содержание этих гормонов в крови и выделение их с мочой. Было установлено, что после внутримышечной инъекции АКТГ (15–20 единиц) увеличение количества кортикостероидов в крови можно отметить уже через 15 минут, максимальное увеличение их количества наблюдается через 1½–2 часа [14–16]. Введение АКТГ в течение нескольких дней приводит к гипертрофии коры надпочечников вследствие функциональной гиперплазии ее клеток.

Лабхарт [17] выдвинул положение, что «работоспособность» коры надпочечников должна оцениваться не только по активности последней в момент исследования, но и по ее способности отвечать на повышенную нагрузку в течение более длительного времени (например, при продолжительном введении адренокортикотропного гормона гипофиза). Лабхарт ввел понятие «наличных» или «актуальных» и «потенциальных» резервов коры надпочечников. Наличные резервы могут определяться по возрастанию количества 17-кетостеродов в моче в первый день введения АКТГ, потенциальные — по возрастанию количества 17-кетостероидов на 3–4-й день введения АКТГ. Первые характеризуют способность коры надпочечников к усилению биосинтеза гормонов, вторые — способность ее к функциональной гиперплазии и продуцированию стероидных гормонов в максимально повышенных количествах.

Подчеркивая необходимость изучения функционального состояния коры надпочечников путем продолжительного введения АКТГ (5 дней), Шиллер и др. [18] указывают, что при этом можно получить больше данных для определения первичной или вторичной недостаточности коры надпочечников.

Необходимо отметить, что указанные выше исследования были проведены или на здоровых людях, или на больных различными эндокринными заболеваниями. В психиатрической литературе сведений о функциональных резервах коры надпочечников, определенных путем продолжительного введения АКТГ, мы не нашли, за исключением ориентировочных данных, приведенных в работе С.П. Зелинского [12].

В связи с изложенным мы сочли целесообразным провести исследование функциональных резервов коры надпочечников (наличных и потенциальных) с использованием длительного введения АКТГ у больных шизофренией.

Мы считали, однако, что определение только 17-кетостероидов в моче, даже при нагрузке АКТГ, не может дать полного представления о функции коры надпочечников и синтезе различных групп гормонов.

Содержание 17-кетостероидов в моче (обычно имеют в виду нейтральные 17-кетостероиды) отражает главным образом образование в коре надпочечников андрогенов — мужских половых гормонов. В 17-кетостероиды превращается также небольшая часть стероидов типа кортизона и гидрокортизона — менее 10% [16, 19]. У мужчин, кроме того, в общее количество 17-кетостероидов входят продукты превращения андрогенов, вырабатываемых в мужских половых железах. Другие стероиды коры надпочечника (кортикостерон, кортизон и др. и их метаболиты) содержатся в моче в виде так называемых кортикоидов. Это сборная группа стероидов, из которой различными методами можно выделить отдельные стероиды или их фракции, например, 11-оксистероиды (фракция кортизона и ги-

дрокортизона). Косвенным показателем содержания 11-оксистероидов в крови является количество эозинофилов, которое уменьшается при повышении количества 11-оксистероидов.

Мы учитывали также, что при различных патологических состояниях иногда отмечается дисфункция коры надпочечников, когда нормальное или даже повышенное продуцирование одних стероидов сочетается с недостаточным продуцированием других. Примером этому может служить адреногенитальный синдром. На возможность дисфункции коры надпочечников у больных шизофренией указывается в ряде работ Пинкуса и его сотрудников [20, 21].

Исходя из этого, мы уделили основное внимание комплексному исследованию различных показателей функционального состояния коры надпочечников. Для этой цели мы использовали определение 17-кетостероидов в моче, кортикоидов в моче, кортикоидов в крови и эозинофилов в крови.

Нейтральные 17-кетостероиды в моче определялись при помощи реакции Циммермана в модификации О.М. Уваровской [22]; общие кортикоиды и 11-оксистероиды в моче — методом Горналла и Макдональда [23], при этом нами применялся только кислотный гидролиз; 11-оксистероиды в крови исследовали по методу Горналла и Макдональда в модификации, описанной Е.А. Толкновой [24]. Эозинофилы крови окрашивали эозин-ацетоном и подсчитывали в счетной камере. Проведенные нами контрольные исследования на здоровых людях при сопоставлении результатов их с соответствующими литературными данными позволили принять за норму содержание 17-кетостероидов в суточной моче мужчин 9–22 мг, в суточной моче женщин — 7–17 мг, содержание общих кортикоидов в суточной моче для мужчин и женщин в среднем — 2,3 мг за 24 часа (с колебаниями от 1,1 до 3,6 мг), 11-оксистероидов в среднем — 0,9 мг за 24 часа (с колебаниями от 0,6 до 1,75 мг), 11-оксистероидов в крови — 200–500 мг на 100 мл плазмы.

Хотя указанные выше методы недостаточно совершенны и специфичны, мы все же сочли возможным применить их, учитывая, что при введении АКТГ для нас особенно важны будут относительные количественные сдвиги всех показателей.

АКТГ вводили внутримышечно по 10 единиц через каждые 6 часов — 40 единиц в сутки, что является обычной суточной терапевтической дозой. Выбирая такой метод введения, мы руководствовались тем, что АКТГ, введенный внутримышечно, разрушается через 6 часов, и для непрерывной стимуляции коры надпочечников необходимо введение его через этот промежуток времени. Суточную мочу собирали в 1-е, 3-и и 5-е сутки введения АКТГ. Кровь для определения 11-оксистероидов брали первый раз натощак до первой инъекции АКТГ, затем через 1½–2 часа после первой инъекции и повторно на 5-й день введения АКТГ, реже также на 3-й день. Первый раз всегда вводили 25 единиц АКТГ, что позволяло начинать исследование с распространенного 4-часового эозинопенического теста Торна [25]. Эозинофилы соответственно подсчитывали до начала нагрузки АКТГ, через 4 часа после первой его инъекции, на 3-й и 5-й день.

В настоящей работе приводятся результаты исследования 27 больных шизофренией. У 18 больных не обнаруживалось выраженных эндокринных наруше-

ний, у 9 больных женщин отмечались явления гирсутизма, ведущим признаком которого во всех наших случаях было повышенное оволосение (гипертрихоз) с распространением волос по мужскому типу.

Исследовались больные с различным начальным содержанием стероидов в моче и в крови. При этом мы исходили из наших предыдущих исследований: 17-кетостероиды были изучены у 104 больных шизофренией, кортикоиды в моче — у 66 больных; определялось также изменение количества эозинофилов и 11-оксистероидов в крови под влиянием введения 25 единиц АКТГ. Эти исследования показали, что 17-кетостероиды и кортикоиды у больных шизофренией могут выделяться с мочой как в нормальном, так и в пониженном количестве (см. рис. 1), а введение 25 единиц АКТГ может вызывать у них нормальную, пониженную и парадоксальную реакцию со стороны эозинофилов и 11-оксистероидов крови. На основании результатов этих же исследований мы убедились, что у больных шизофренией с симптомами гирсутизма действительно, как указывается в литературе [10], выделяются большие количества 17-кетостероидов, чем у больных женщин без этих явлений. Однако, по нашим данным, это наблюдается не у всех больных с гирсутизмом, а только у тех, у которых развитие гирсутизма имеет определенную связь с основным заболеванием — шизофренией [26]. Кроме того, среди психически больных, так же, как и среди здоровых женщин, встречается так называемый конституциональный, или семейный, гирсутизм, при котором выделяются обычные количества 17-кетостероидов.

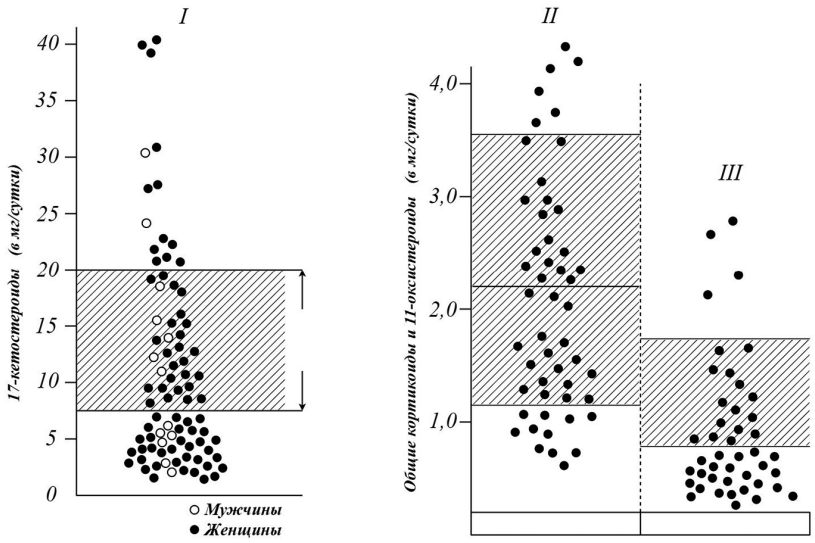


Рис. 1. Содержание 17-кетостероидов (*I*), общих кортикоидов (*II*) и 11-оксистероидов (*III*) в моче больных шизофренией

Кружки отражают данные индивидуальных исследований. Заштрихована область нормы.

Основную часть группы больных с гирсутизмом, обследованных при помощи нагрузки АКТГ, составили 7 больных женщин, у которых исходное выделение 17-кетостероидов было повышенным и гирсутизм развился в течение заболевания шизофренией. Для сравнения в эту группу больных с гирсутизмом мы включили 2 больных шизофренией с конституциональным гирсутизмом.

Данные, полученные нами при исследовании обеих групп больных (без эндокринных нарушений и с гирсутизмом), приведены в табл. 1 и 2.

У 3 больных шизофренией отмечалось повышение всех показателей функции коры надпочечников в течение нагрузки АКТГ. Это больные Г-на, С-ов, П-на. Правда, у больного С-ова обнаружена приостановка возрастания уровня кортикоидов после четкого подъема их количества в первые сутки введения АКТГ. Больная Г-на исследовалась через 2 месяца после начала заболевания, после выхода ее из состояния кататонического ступора, когда она оставалась еще резко заторможенной, растерянной и малодоступной. У больных С-ова и П-ной можно было отметить довольно благоприятное течение заболевания с продолжительными ремиссиями и сохранной работоспособностью.

У 7 больных (Е-ва, Б-ва, В-ев, З-ва, Л-ва, К-в и Б-в) обнаружены различные варианты истощаемости реакции коры надпочечников. Однако понижение всех показателей с первого дня введения АКТГ отмечалось только у одной больной Е-вой. У всех других больных истощение выявилось лишь на 3-й и 5-й день введения АКТГ. Уже в этой группе больных можно отметить намечающееся расхождение в динамике изменений 17-кетостероидов и кортикоидов в процессе нагрузки АКТГ.

Более четко оно выражено у следующей группы больных (Ш-на, К-ва, Ю-ва, К-н); здесь можно говорить о диссоциации в динамике 17-кетостероидов и кортикоидов в ответ на введение АКТГ, причем количество 17-кетостероидов чаще повышалось, а кортикоидов снижалось. Клинически эти две последние группы больных отличались пестротой психопатологических синдромов, их динамичностью и различной давностью болезни.

И, наконец, у 4 больных (М-ва, П-ина, П-ва и С-на) не установлено заметных изменений в содержании стероидов в крови и в моче или эти изменения находились в пределах обычных колебаний. Исходное количество 17-кетостероидов у этой группы больных было ниже нормы, кортикоидов — в норме или понижено. Эта группа больных характеризовалась большой давностью болезни и неблагоприятным ее течением.

В табл. 2 представлены результаты исследования больных с гирсутизмом. У этих больных, как и у ряда больных без гирсутизма, к 5-му дню введения АКТГ выявилось истощение коры надпочечников, выразившееся в уменьшении количества 17-кетостероидов и кортикоидов по сравнению с исходным уровнем. Только у некоторых больных это истощение наступило после периода повышения активности коры надпочечников (например, больные Н-ая, Б-ева, Л-на), у других истощение выявилось сразу (например, больная Б-ва). В отличие от больных без выраженных эндокринных нарушений у больных с явлениями гирсутизма в процессе нагрузки АКТГ постоянно отмечалось преобладание выделения 17-кето-

Таблица 1. Динамика показателей функции коры надпочечников у больных шизофренией без выраженных эндокринных нарушений в процессе нагрузки АКТГ (40 единиц в сутки в течение 5 дней)

Больной	Пол	Возраст (в го-дах)	17-кетостероиды в моче (в мг/сутки)				Кортикоиды в моче (в мг/сутки)								11-оксистероиды в крови (в μг на 100 мл плазмы)				Количество эозинофилов в 1 мм³ крови			
							общие кортикоиды				11-оксистероиды											
			до нагрузки АКТГ	день нагрузки			до нагрузки АКТГ	день нагрузки			до нагрузки АКТГ	день нагрузки			до нагрузки АКТГ	через ½ часа после нагрузки	3-й день нагрузки	5-й день нагрузки	до нагрузки АКТГ	через 4 часа после нагрузки	3-й день нагрузки	5-й день нагрузки
				1-й	3-й	5-й		1-й	3-й	5-й		1-й	3-й	5-й								
Г-на	Ж.	16	3,8	7,6	10,1	28,4	1,1	1,8	2,4	6,2	0,8	1,0	1,2	2,8	362	460	510	1740	250	110	54	0
С-ов	М.	32	11,2	14,0	18,0	27,6	1,7	6,4	3,6	4,1	0,9	1,4	1,9	2,1	540	723	–	590	173	54	–	0
П-на	Ж.	45	4,8	5,6	4,0	13,6	1,9	2,6	5,4	8,5	1,0	1,6	1,3	3,5	140	180	–	–	22	0	–	–
Е-ва	Ж.	28	10,8	7,4	4,0	2,7	1,4	1,7	0,6	0,9	0,2	0,8	–	0,3	432	380	–	234	44	188	85	39
Б-ва	Ж.	38	6,8	16,1	16,3	8,4	1,9	6,5	2,7	2,8	1,0	1,8	0,8	0,8	660	280	1545	266	177	200	88	177
В-ев	М.	19	24,5	23,0	18,0	16,0	1,0	5,2	2,8	2,8	0,6	1,9	2,5	2,1	130	290	–	180	624	300	–	724
З-ва	Ж.	20	2,1	9,6	6,8	8,4	1,1	5,4	–	1,8	0,04	0,2	–	0,7	193	880	–	386	599	644	–	133
Л-ва	Ж.	41	22,3	17,0	13,0	6,8	2,3	1,5	1,8	2,6	1,6	0,4	0,9	0,45	100	120	–	80	115	98	–	121
К-в	М.	23	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	452	185	–	116	100	218	–	100
Б-в	М.	23	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	154	300	–	100	200	50	100	400
Ш-на	Ж.	27	2,4	9,6	16,5	15,7	2,7	1,8	2,3	1,2	0,5	0,6	0,7	0,6	400	640	–	360	260	150	–	0
К-ва	Ж.	43	6,2	12,8	19,3	13,9	2,9	2,5	2,2	1,8	1,3	1,0	1,9	0,8	250	66	–	266	133	222	–	66
К-ин	М.	33	14,6	15,6	21,0	22,0	1,8	3,0	2,8	2,1	1,2	2,5	2,2	1,6	630	1000	–	800	240	80	–	44
Ю-ва	Ж.	38	12,6	19,4	16,2	23,5	1,1	1,1	5,0	2,1	0,4	0,2	0,5	0,4	257	408	–	145	200	133	133	50
М-в	М.	26	4,8	4,1	3,2	3,3	2,2	2,1	1,1	1,6	1,1	0,8	0,7	0,6	340	280	298	308	548	529	600	498
П-на	Ж.	25	1,2	1,5	1,9	1,2	0,8	0,6	0,6	0,3	0,4	–	–	–	320	500	266	333	220	155	106	180
П-ва	Ж.	33	5,7	4,0	9,1	4,3	1,7	1,6	1,9	2,2	0,5	0,4	0,7	1,0	140	80	–	260	177	340	–	177
С-на	Ж.	45	5,0	–	10,0	7,4	2,1	–	1,6	2,3	0,2	–	0,6	0,8	322	290	–	250	55	155	–	102

Таблица 2. Динамика показателей функции коры надпочечников у больных шизофренией женщин с симптомами гирсутизма в процессе нагрузки АКТГ (40 единиц в сутки в течение 5 дней)

Больной	Возраст (в годах)	17-кетостероиды в моче (в мг/сутки)				Кортикоиды в моче (в мг/сутки)								11-оксистероиды в крови (в μг на 100 мл плазмы)				Количество эозинофилов в 1 мм³ крови			
						общие кортикоиды				11-оксистероиды											
		до нагрузки АКТГ	день нагрузки			до нагрузки АКТГ	день нагрузки			до нагрузки АКТГ	день нагрузки			до нагрузки АКТГ	через ½ часа после нагрузки	3-й день нагрузки	5-й день нагрузки	до нагрузки АКТГ	через 4 часа после нагрузки	3-й день нагрузки	5-й день нагрузки
			1-й	3-й	5-й		1-й	3-й	5-й		1-й	3-й	5-й								
Н-ая	18	20,3	30,2	65,0	13,0	1,5	2,8	3,4	1,8	0,6	1,2	1,6	0,9	100 166	70 –	224	246	950 986	947 990	–	–
Б-ева	30	30,4	32,7	41,8	15,2	2,4	2,1	2,4	1,4	0,7	0,7	0,5	0,7	200	216	–	200	624	640	–	421
Л-на	30	17,4	–	44,0	13,7	2,4	–	3,0	2,0	1,8	–	2,5	1,1	420	2280	–	120	310	177	–	770
Б-ва	30	20,6	15,6	–	10,4	2,7	1,9	–	1,0	0,4	–	–	0,3	384	628	–	330	220	66	66	0
Р-не	36	Обследовать не удалось												360	–	207	266	133	66	296	–
М-ая	31													277	678	–	165	421	200	–	322
Ю-ва	20	22,6	–	–	16,5	3,9	–	–	1,4	0,9	–	–	–	338	608	–	366	177	66	–	222
Л-ая	25	3,9	16,7	–	13,5	2,5	2,7	–	1,1	0,8	0,7	–	0,6	–	–	–	–	–	–	–	–
П-ва	44	9,5	5,5	21,0	27,0	4,4	3,1	3,1	4,1	2,1	1,5	–	1,2	430	620	–	233	300	150	–	222

стероидов над кортикоидами. Все изменения 17-кетостероидов происходили на более высоком уровне (от 10,4 до 65 мг) и содержание их оставалось высоким и на 5-й день введения АКТГ (10,4–16,5 мг). В то же время количество кортикоидов, особенно в моче, несколько повышаясь или понижаясь, по существу оставалось в пределах нормы. Кроме того, по показателям крови у первых двух больных с гирсутизмом (М-ева, Б-ева) можно говорить даже о довольно стойком понижении продуцирования 11-оксистероидов. Течение шизофрении у больных с гирсутизмом и повышенным выделением 17-кетостероидов, как отмечалось нами раньше [26], особенно тяжелое и не поддается различным видам терапии. В связи с тяжелым психическим состоянием этих больных нам удалось обследовать при помощи нагрузки АКТГ только 7 из 20 взятых под наблюдение больных с гирсутизмом, и то, как видно из приведенных в табл. 2 данных, недостаточно полно.

У больных с конституциональным гирсутизмом (Л-ая, П-ва) выявлены реакции со стороны коры надпочечника, подобные тем, которые обнаружились у больных без эндокринных нарушений.

Проведенное исследование показывает, что продолжительное введение АКТГ является ценным методом изучения функциональных резервов коры надпочечников. У больных шизофренией исходные величины 17-кетостероидов и кортикоидов, без нагрузки АКТГ, не отражали функциональных резервов коры надпочечников и, следовательно, не могли дать полного представления о функциональном состоянии.

Какой-либо зависимости между исходными величинами 17-кетостероидов и кортикоидов в моче и в крови и динамикой их количественного содержания при введении АКТГ не отмечено. Иллюстрацией этого положения могут служить результаты исследования больных Г-ной и М-ва, у которых почти все исходные показатели были низкими. Если бы мы ограничились этими данными, то могли бы предположить, что у этих больных функция коры надпочечников снижена приблизительно в равной степени. Однако результаты пятидневной нагрузки АКТГ привели нас к иному заключению. Оказалось, что кора надпочечников у больного М-ва почти не способна отвечать на введение АКТГ, т. е. не способна к дополнительному повышению синтеза стероидов и тем более к гиперплазии. Следовательно, наличные и потенциальные резервы коры надпочечников у этого больного понижены, что, возможно, связано с атрофией ее. Это предположение тем более вероятно, что М-в болен с детства (с 9 лет). Однако кора надпочечников и в этом случае продолжает функционировать, обеспечивая, по-видимому, минимальную потребность организма в стероидных гормонах, так как у этого больного не было признаков аддисонизма. У больной Г-ной, напротив, кора надпочечников хорошо реагировала на введение АКТГ и оказалась способной продуцировать довольно большие количества стероидов. Следовательно, здесь можно говорить о хороших наличных и потенциальных резервах коры надпочечников.

Чем же объяснить низкие исходные количества стероидов у этой больной? Имеющиеся в нашем распоряжении сведения о психическом состоянии больной, которые приводились ранее, а также результаты нагрузки АКТГ дают нам право в данном случае предположить, что эти изменения отражают вторичные наруше-

ния в деятельности коры надпочечников, которые зависят в первую очередь от состояния центральной нервной системы и, вероятно, гипофиза.

Таким образом, низкое исходное количество 17-кетостероидов и кортикоидов у больных шизофренией может при введении АКТГ повышаться; напротив, первоначально нормальные и высокие их показатели у некоторых больных снижаются. Последнее может указывать не только на понижение потенциальных резервов, но и на то, что высокие исходные показатели у этих больных отражают, по-видимому, максимальное напряжение функции коры надпочечников. В свою очередь это позволяет объяснить, почему дальнейшая стимуляция не вызывает усиления функции коры и почему возникает парадоксальная реакция, свидетельствующая об истощении резервов коры надпочечников.

В большинстве случаев все же у больных шизофренией кора надпочечников дает хорошую реакцию на введение АКТГ в 1–3-й день нагрузки и лишь позднее наступает ее истощение. В этих случаях достаточные наличные резервы сочетаются с пониженными потенциальными. Наблюдается и другой вариант, когда пониженные наличные резервы сочетаются с довольно хорошими потенциальными (больная П-на, табл. 1).

Большие трудности с точки зрения оценки наличных и потенциальных резервов коры надпочечников представляет группа больных, у которых выявилась диссоциация в выделении 17-кетостероидов и кортикоидов. На основании этих наблюдений можно предположить, что у больных шизофренией функция коры надпочечников изменена не только количественно, но и качественно. В этом отношении наши наблюдения дополняют имеющиеся по этому вопросу литературные данные [20, 27]. Качественное изменение функции коры надпочечников имеет место и у больных с гирсутизмом, у которых выявилась своеобразная реакция истощения коры надпочечников с постоянным преобладанием выделения 17-кетостероидов над выделением кортикоидов, что, возможно, зависит от изменения синтеза стероидов в коре в сторону повышения продуцирования 17-кетостероидов.

Приведенные материалы дают основание говорить о том, что оценка наличных и потенциальных резервов при введении АКТГ должна быть расширена в направлении определения способности клеток коры надпочечников к синтезу разных групп гормонов. В уточнении наших представлений может иметь значение применение новых, более точных и специфических методов исследования стероидов коры надпочечников в моче и в крови.

Наш опыт применения АКТГ с лечебной целью и сопоставление эффективности его с результатами настоящего исследования позволяют отметить, что положительный лечебный эффект наступает только у тех больных, у которых наблюдается и достаточно выраженная реакция на пятидневное введение АКТГ (больные Г-на и С-ов, табл. 1). У всех остальных больных, у которых реакция коры надпочечников была изменена, сдвигов в психическом и соматическом состоянии не было (больные В-ев, К-в, Б-в, Ш-на, К-ва, табл. 1) или наблюдалось лишь незначительное улучшение (больной К-ин, табл. 1).

Литература

1. *Altshule M., Parkhurst B.H. a. Grunebaum H.* Arch. Neurol A. Psychiatry. 1950. V. 64. P. 641–649.
2. *Ashly W.R.* J. mental sci. 1952. V. 98. P. 81–99.
3. *Cacoprado A.* Acta neurol. 1953. V. 8. P. 900–907.
4. *Faurbye A. a. oth.* Acta endocrinol. 1951. V. 8. P. 215–246.
5. *Hoskins R.G.* The biology of schizophrenia. New York, 1946.
6. *Hoskins R.G. a. Pincus G.* Phychosomatic med. 1949. V. 11. P. 102–109.
7. *Lingjaerde O.* Rep. 10 the Congr. of Scandinav phychiat. Copenhagen, 1953. P. 202–216.
8. *Pincus G. a. oth.* Phychosomatic med. 1949. V. 11. P. 74–101.
9. *Pincus G. a. oth.* Psychosomatic med. 1949. V. 11. P. 146–150.
10. *Pedersen Y.* Rep. eighth Congr. of Scandinav. psychiatr. Copenhagen, 1947. P. 130–140.
11. *Reiss M., Hemphill R.E., Gordon Y.Y. a. Cook E.R.* Biochem. J. 1949. V. 45. P. 574–578.
12. *Зелинский С.П.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1956. Вып. 8. С. 622–631.
13. *Трачик В.З.* Функциональные состояния высших отделов центральной нервной системы и гипофизонадпочечная деятельность. М., 1955.
14. *Bayliss R., Steinbeck A.W.* British Medical. 1954. № 4860. P. 486–490.
15. *Gemzell C.A.* Scand. j. clin. a. lab. invest. 1954. V. 7 № 20. P. 105–113.
16. *Юдаев Н.А.* Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. М., 1956.
17. *Labhart A.* Helvet med. Acta. 1952. V. 19. P. 344–350.
18. *Schiller Y., Tyan E.A. et. Alexandre C.* Ann. d'endocrinol. 1953. V. 14. P. 425–427.
19. *Forsham P.H. a. Thorn G.W.* Text book of endocrinol / Ed. by R.H. Williams. Phyladelphia–London, 1955. P. 221–309.
20. *Pincus G.* Giba foundation colloquia on endocrinology. New York, 1952. V. 3. P. 154–167.
21. *Hoagland H., Pincus G. a. oth.* Arch. neurol. a. psych. 1953. V. 69. P. 470–485.
22. *Уваровская О.М.* Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1956. № 3. С. 110–112.
23. *Gornall A.G. a. Macdonald M.P.* J. Biological Chemistry. 1953. V. 20. P. 279–297.
24. *Толокнова Е.А.* Тер. архив. 1955. № 8. С. 68–73.
25. *Атабек А.А.* Клиническая медицина. 1954. № 10. С. 19–32.
26. *Орловская Д.Д.* Авторефераты докладов годичной конференции Института психиатрии МЗ СССР. М., 1956. С. 51–54.
27. *Rowntree D.W. a. Kay W.W.* J. of mental science. 1952. V. 98. P. 100–121.

З.А. Вениери, Н.И. Кузнецова, В.Д. Азбукина,
Э.Я. Скуинь, Ю.Е. Сегаль, И.С. Робинер

Опыт лечения нейротоксической сывороткой больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1958. Т. 58. Вып. 6. С. 705–709.

Среди методов лечения шизофрении особое место занимает терапия органоспецифической для мозговой ткани сывороткой — церебротоксином. Учение о цитотоксинах создано И.И. Мечниковым в 1899 г. Ему же принадлежит первая попытка получения цитотоксических сывороток, в том числе и для нервной ткани.

Учение о цитотоксинах и их значении для медицины получило дальнейшее развитие в работах многих исследователей, в особенности А.А. Богомольца и его сотрудников [1]. Цитотоксины нашли практическое применение в зоотехнике и ветеринарии [2]. Некоторые органоспецифические сыворотки, например, миелотоксическая, гепатотоксическая, в последнее время стали применять в клинике при лечении соответствующих заболеваний, особенно успешно при лечении анемий [3].

Органоспецифические для мозговой ткани сыворотки неоднократно использовались также при лечении шизофрении [4–7]. Однако в настоящее время лечение шизофрении при помощи цитотоксических сывороток оставлено. Причина этого кроется отчасти в трудности получения специфических цитотоксических сывороток.

Как известно, клетки тканей животных и человека имеет сложное антигенное строение, вследствие чего и сыворотки, полученные от животных при введении суспензий из таких тканей, имеют поливалентный состав и содержат большое количество побочных антител [8].

Исследователи, изучавшие действие различных цитотоксических сывороток на соответствующие заболевания, использовали цитотоксические сыворотки относительной специфичности, содержащие, помимо органоспецифических, другие, побочные, антитела. Вследствие этого было очень трудно дать правильную оценку действия цитотоксических сывороток.

В настоящей работе, предпринятой по предложению В.А. Гиляровского, мы изучали лечебное действие специфической нейротоксической сыворотки, освобожденной от побочных антител путем адсорбции, на больных шизофренией.

В качестве продуцентов сыворотки использовались кролики весом 2,5–3 кг. Иммунизация производилась 20% эмульсией мозга человека в физиологическом растворе.

На первом этапе работы мы иммунизировали кроликов эмульсией мозга

психически здорового человека, а в дальнейшем также эмульсией, полученной из мозга больного шизофренией.

Ежедневно в течение 3 дней животным вводили внутрибрюшинно по 2 мл эмульсии мозга. После 4-дневного перерыва проводили второй курс ежедневных инъекций, полностью повторяющий первый, а затем через тот же интервал — третий и четвертый курсы, всего 12 инъекций. Впоследствии схема иммунизации была упрощена, и мы получали достаточно специфичные сыворотки после 4 внутрибрюшинных инъекций, которые производились с интервалом в 4 дня. На 8–9-й день после последней инъекции у кроликов из ушной вены брали пробы крови (3–4 мл) и определяли титр и специфичность сыворотки в реакции связывания комплемента в обычной ее постановке при 37°. В качестве антигенов использовали 10% солевой экстракт из мозга и других органов человека. На 9–10-й день по окончании иммунизации у кроликов, сыворотки которых имели титр не менее 1:160 и в большей степени реагировали с антигеном из мозга, брали из ушной вены 60–80 мл крови. В целях получения специфических сывороток иммунные сыворотки подвергали адсорбции консервированными в 96° этиловом спирте тканями печени по методу, предложенному Н.И. Кузнецовой [9].

В таблице представлены результаты исследования в реакции связывания комплемента одной из органоспецифических сывороток после ее адсорбции.

Таблица 1. Титр и специфичность органоспецифической сыворотки серии №348 (VII) к мозгу человека

Разведение сыворотки	Антигены		
	мозг	печень	селезенка
1:20	++++	±	–
1:40	++++	–	–
1:80	++	–	–
1:160	+	–	–

Обозначения: ++++, ++, + различные степени положительной реакции, ± реакция сомнительная, – реакция отрицательная.

Как видно из таблицы, адсорбированная сыворотка содержала специфические антитела к мозгу человека, давала слабую реакцию в разведении 1:20 с антигеном из печени человека и не реагировала с антигеном из ткани селезенки.

После адсорбции и серологического контроля сыворотки фильтровали через свечу Шамберлена, разливали в ампулы, производили бактериологический контроль и повторное серологическое исследование. Стерильные сыворотки с титром специфических антител не менее 1:100 применялись для лечения больных шизофренией.

Основываясь на данных литературы о стимулирующем влиянии малых доз

цитотоксических сывороток при лечении различных заболеваний [3, 10], мы применяли малые дозы нейротоксической сыворотки.

Сыворотку вводили внутримышечно; первая инъекция — 1–1,5 мл (в зависимости от титра сыворотки), вторая — 2 мл, дальнейшие инъекции — по 3 мл через день, всего на курс лечения — от 10 до 15 инъекций.

Перед лечением все больные были осмотрены терапевтом, невропатологом и при наличии показаний гинекологом. Проводились динамические анализы крови, мочи и ряд биохимических исследований (состояние окислительных процессов, белковый обмен и уровень сахара в крови). Изучалась динамика высшей нервной деятельности. Кроме того, 9 больных были исследованы до и после лечения электроэнцефалографически.

Всего под нашим наблюдением было 20 женщин, больных шизофренией; под наблюдением В.А. Никольской в Московской загородной психоневрологической больнице находилось еще 8 мужчин с большой давностью заболевания. В возрасте от 17 до 29 лет было 12 больных, от 35 до 53 лет — 16. Давность заболевания колебалась от 3 месяцев до 4 лет и более. У одной больной первый приступ болезни был 16 лет назад.

Первично заболевших было 6, повторно — 22 больных. До применения нейротоксической сыворотки 25 из 28 больных лечили инсулином (шоковые дозы), сульфозином, амиталовым сном, электрошоком, Q-лихорадкой, глютаминатом кальция, однако эффективность этой терапии была весьма незначительной и в основном выражалась либо в трансформации синдрома, либо во внутрибольничном улучшении (некоторое упорядочение поведения, появление опрятности).

Клинические наблюдения позволили расценивать исходное нервно-соматическое состояние больных перед лечением нейротоксической сывороткой как состояние пониженной реактивности (об этом свидетельствовала выраженная резистентность этих больных к различным видам терапии, включая инсулиношоковую терапию). Трое больных до лечения нейротоксической сывороткой никакого другого лечения не получали.

Галлюцинаторно-параноидный синдром наблюдался у 13 больных, кататонический — у 10, гебефренический — у 3, у 2 больных было так называемое исходное состояние. За время пребывания в больнице состояние больных неоднократно менялось. Так, у заторможенных больных с кататонической формой наступали периоды рече-двигательного возбуждения, у больных с галлюцинаторно-параноидными явлениями на передний план периодически выступали кататонические черты.

Наличие в психопатологической картине явлений кататонического возбуждения со стереотипиями, импульсивными поступками, манерностью, нарушениями мышления, речевой разорванностью, эмоциональной тупостью, неадекватное, нелепое поведение не оставляли сомнений в правильности диагноза шизофрении.

Со стороны соматической сферы при самом тщательном обследовании нельзя было обнаружить симптомов какого-либо заболевания, которое могло бы объяснить психопатологическую картину.

Температура у больных была нормальной и только в отдельных случаях, при интеркуррентной инфекции (ангина, паротит), повышалась до 38,5°; при этом наблюдались состояния аменции с растерянностью, бессвязностью речи, нарушением ориентировки, но это было только эпизодом, свидетельствующим о добавочном воздействии инфекционно-токсического фактора. С применением пенициллина для ликвидации инфекции вновь на первый план выступила шизофреническая симптоматика.

В красной крови каких-либо патологических изменений не установлено. Колебание количества эритроцитов и гемоглобина не выходило за пределы нормы. В форменных элементах белой крови можно было отметить тенденцию к моноцитопении. У 11 больных из 20 количество моноцитов составляло 3–4%; лейкоцитоз (10 000–14 500) отмечался у 3 больных, у 2 из них он был связан с заболеванием ангиной. У остальных 17 больных количество лейкоцитов не превышало 6500–9000. Анэозинофилия отмечалась в 3 случаях. Реакция оседания эритроцитов была ускорена у 2 больных (20–30 мм в час); у остальных колебалась в пределах от 4 до 12 мм в час.

Введение нейротоксической сыворотки не вызывало ни местной, ни общей реакции. Лишь у одного больного (наблюдение В.А. Никольской) с давностью шизофрении 4–5 лет и сифилисом в анамнезе через 4 дня после последней (10-й) инъекции сыворотки внезапно развился тяжелый судорожный припадок, который повторился через месяц. В дальнейшем припадков не наблюдалось; при тщательном соматическом и неврологическом обследовании существенной патологии не выявлено. Возможно, в данном случае возникновение судорожного припадка было связано с перенесенным сифилисом.

В морфологической картине крови каких-либо изменений после 1–2 введений сыворотки не обнаружено. После окончания курса инъекций у ряда больных, у которых до лечения отмечались патологические сдвиги в картине крови, наметились изменения в сторону нормализации. В процессе лечения сывороткой можно было отметить некоторое изменение белкового обмена: альбуминоглобулинового коэффициента, реакции Вельтмана и тимоловой реакции. В отношении некоторых показателей крови (активность пероксидазы и др.) отмечена тенденция к нормализации, однако к концу лечения они вновь возвращались к исходному уровню, что дает основание говорить о неустойчивости изменений обмена.

О некотором благоприятном влиянии проведенного лечения на общее соматическое состояние больных говорит повышение уровня сахара в крови, которое мы наблюдали у больных с низким содержанием сахара до лечения.

При исследовании высшей нервной деятельности методом выработки условных сосудистых рефлексов одновременно с плетизмограммой записывалась и пневмограмма.

До лечения основной фон плетизмограммы у исследованных больных отличался характерными для шизофрении особенностями: малой амплитудой пульсовых колебаний, отсутствием волн второго и третьего порядка, резко пониженными, а часто совсем отсутствующими реакциями на экстеро- и интеро-

цептивные раздражители у больных кататонической формой шизофрении или параноидной с кататоническими компонентами. У 2 больных галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении отмечались волнообразные колебания плетизмограммы, сосудистые реакции нередко отсутствовали или были извращены, в особенности на экстероцептивные раздражители. После 5–7 инъекций сыворотки у всех исследованных нами больных отмечались сдвиги в сторону оживления сосудистых реакций, появления более адекватных безусловных реакций. Однако в дальнейшем сосудистые реакции возвращались к исходному уровню. Эти данные свидетельствуют о влиянии нейротоксической сыворотки на реактивность организма, но, по-видимому, оно является недостаточно глубоким и стойким.

Биоэлектрическую активность мозга исследовали у 9 больных. Электроэнцефалограммы записывали биполярно в лобном, височном, теменном и затылочном отведениях с симметричных точек обоих полушарий как в состоянии покоя, так и при нанесении раздражений. Определенных изменений в электрической активности мозга этих больных после лечения нейротоксической сывороткой мы не выявили.

Клиническое улучшение наблюдалось у 3 больных. Оно выражалось в упорядочении поведения, исчезновении галлюцинаторно-бредовых переживаний. У одной из этих больных улучшение держалось около 10 дней.

В результате проведенной терапии нейротоксической сывороткой незначительные изменения состояния, выразившиеся в трансформации синдрома, главным образом в периодическом растормаживании, отмечались еще у 3 больных. У остальных 22 больных непосредственно после лечения нейротоксической сывороткой улучшения или сколько-нибудь заметного изменения психического состояния не наступило. Однако необходимо отметить, что проведенная после лечения сывороткой терапия шоковыми дозами инсулина или аминазином, а в отдельных случаях последовательно тем и другим дала хорошие результаты, и 9 больных из 16 были выписаны. У 7 остальных больных, леченных нейротоксической сывороткой, последующее применение аминазина и инсулина не дало эффекта.

Четверо из наших больных с особенно длительным и неблагоприятным течением болезни были лечены сывороткой и первой, и второй серии с интервалом между курсами лечения в 2 месяца. Какой-либо разницы в действии той и другой сыворотки на этих больных мы не отметили. Аллергические явления не возникали. Психическое состояние оставалось почти стационарным, симптоматика была обычной для этих больных.

Результаты терапии позволяют утверждать, что метод лечения больных шизофренией нейротоксической сывороткой по своей эффективности значительно уступает другим известным методам терапии (инсулин, аминазин). Создается, однако, впечатление, что в ряде случаев проведенное лечение нейротоксической сывороткой способствует получению эффективных результатов от других методов лечения, особенно у больных с затяжным течением шизофрении. Возможно, это является следствием изменения реактивности организма, о чем говорят упо-

мянутые нами сдвиги в крови и биохимических показателях. Вопрос этот требует дальнейшего изучения на большем числе больных.

Литература

1. *Капран С., Тарасенко П.С.* В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1956. С. 266.
2. *Викторов К.Р.* Цитотоксины и их значение в зоотехнике, ветеринарии и медицине. М., 1946.
3. *Федоров Н.А., Владос Х.Х., Раушенбах М.О., Скуркович С.В., Файнштейн Ф.Э.* Экспериментально-клинические материалы по исследованию новых цитотоксических сывороток. М., 1956.
4. *Лившиц Я.Г.* Русск. клин. 1929. Т. 11. № 57. С. 72.
5. *Шутова О.Н., Старицын С.Е.* В кн.: Труды Уральск. обл. психиатр. лечебницы в г. Перми, Пермь, 1931. Вып. 1. С. 83.
6. *Хорошко В.К.* Клиническая медицина. 1934. Кн. 12. № 11–12. С. 17–66.
7. *Терских В.И.* В кн.: Труды псих. клин. I Московск. мед. ин-та, М., 1937. Т. 3. Вып. 6(11). С. 167.
8. *Косяков П.Н.* Антигенные вещества организма и их значение в биологии и медицине. М., 1954.
9. *Кузнецова Н.И.* Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1955. № 11. С. 52.
10. *Сахаров Г.П.* Вестник эндокринологии. 1931/32. № 4(16) С. 291.

С.И. Брайнес, Л.В. Напалков

Учение И.П. Павлова о системности в работе коры больших полушарий и некоторые проблемы психиатрии

Вопросы экспериментальной патологии. Сборник работ лаборатории экспериментальной патологии / под ред. проф. С.Н. Брайниса. Институт психиарии АМН СССР. М., 1959. С. 28–37.

Учение И.П. Павлова о системности преодолевает односторонность гештальтпсихологии и ассоциативной психологии и создает основы для материалистического изучения физиологических процессов, лежащих в основе сложных форм работы головного мозга.

Как известно, сторонники гештальтпсихологии утверждали, что организму изначально присуще свойство реагировать на раздражители целостными, разумными поведенческими комплексами. Опровергая эти идеалистические представления, И.П. Павлов и его ученики [1, 2, 3, 8, 9, 13, 14, 18, 19, 20, 6, 7] неоспоримо доказывают, что в основе любых сложных поведенческих реакций лежат ранее выработанные у животного, системы (структуры) условных рефлексов.

Эти положения имеют решающее значение для патофизиологии. При создании моделей некоторых психотических симптомов на животных, а также при анализе патофизиологических механизмов, лежащих в основе психических заболеваний, необходимо учитывать наличие сложных систем (структур) условнорефлекторных связей, вырабатывающихся в течение индивидуальной жизни каждого человека, и те физиологические процессы, которые разыгрываются в этих системах в нормальном и патологическом состоянии коры больших полушарий. Без учета этих важнейших факторов, исходя только из знания закономерностей, присущих одиночным условным рефлексам, невозможно дать полным анализ патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития психических заболеваний.

В связи с этим в ходе наших исследований, связанных с изучением экспериментальных кататоноподобных состояний, были осуществлены эксперименты, ставящие своей целью дальнейшее изучение системной деятельности при нормальном и патологическом состоянии коры больших полушарии.

Эксперименты проводились на девяти собаках, у которых были выработаны сложные системы условных рефлексов. Для выработки этих систем была применена методика, разработанная в лаборатории Л. Г. Воронина [8, 9]. Были получены экспериментальные данные, которые указывают па большое значение изучения физиологических и патофизиологических процессов, протекающих в сложных системах рефлексов для дальнейшего развития экспериментальной патофизиологии высшей нервной деятельности. Было выяснено, что системы условных

рефлексов могут иметь очень сложную форму. Большой интерес представляло изучение систем рефлексов, состоящих из нескольких самостоятельных цепей условно-рефлекторных реакций. Эти системы включали как положительные. так и тормозные компоненты. Они состояли из основной пищевой цепи рефлексов и добавочной растормаживающей цепи. При выработке растормаживающей цепи рефлексов в качестве подкрепления использовалось выключение условного тормоза, который до этого был выработан к пищевой цепи рефлексов. Обе цепи — пищевая и растормаживающая — оказывались объединенными в одну сложную систему. В то же время они могли быть разделены друг от друга значительным интервалом времени (до 5 минут), при этом не наблюдалось угашение растормаживающей цепи рефлексов.

У животных вырабатывались также сложные оборонительные цепи рефлексов. При этом в качестве общего, завершающего всю систему подкрепления использовалось исчезновение или предотвращение действия какого-либо отрицательного раздражителя (болевого раздражения, обрызгивания водой и т. д.).

При изучении описанных выше сложных систем условных рефлексов было выяснено, что в системах рефлексов проявляются такие свойства и закономерности, которых нет у одиночных условных рефлексов. В частности, мы столкнулись с тем фактом, что отдельные условные раздражители, которые не вызывали никакой конкретной двигательной реакции, могли запускать в действие ту или иную цепь рефлексов. Мы назовем эти раздражители «включающими» раздражителями. Это явление ярко проявилось при выработке оборонительных цепей рефлексов. Как уже говорилось, при выработке этих цепей в качестве общего подкрепления служило исчезновение болевого раздражителя или его предотвращение. Мы обратили внимание на то, что после того, как цепь рефлексов была выработана, в обычных условиях животные не отвечали на условные сигналы, входящие в цепь рефлексов. Условно-рефлекторные реакции возникали только после того, как давался «включающий» раздражитель — сигнал того, что боль может наступить. Таким образом ярко выявилось наличие раздражителей двух видов: 1) раздражители, сигнализирующие о последующем болевом раздражении, и 2) раздражители, сигнализирующие о том, что, совершив определенное движение, животное может избежать боли. Оба эти сигнала обладали разными свойствами и вырабатывались в разных условиях. При выработке сигнала боли в качестве подкрепления служило применение болевого раздражения. А при выработке сигнала второго типа — подкреплением служило исчезновение боли. На основании этих опытов может быть сделан вывод о том, что вырабатывающаяся у животных система рефлексов не может быть сведена к простой цепи следующих друг за другом условно-рефлекторных реакций. Эта система имеет сложную, определенным образом организованную конструкцию (структуру). Она включает в свой состав условные раздражители разных видов, выполняющих различную функцию при формировании сложных форм поведения. Один из сигналов — «включающий» раздражитель, болевой сигнал — не вызывал никакой конкретной рефлекторной реакции, однако он запускал в действие всю цепь рефлексов. Другие сигналы, которые согласно терминологии, введенной П.К.

Анохиным [2, 3, 4] и Э.А. Асратяном [5], могли быть обозначены как «пусковые», вызывали ту или иную рефлекторную реакцию животного. Для того чтобы возник тот или иной рефлекторный акт, было необходимо одно временное включение обоих этих раздражителей. Следовательно, мы приходим к выводу о том, что осуществление каждой условно-рефлекторной реакции зависит от нескольких раздражителей.

Такое же явление было обнаружено при исследовании пищевых систем рефлексов. В частности, при изучении растормаживающих цепей рефлексов было обнаружено, что животные отвечали на условные раздражители этой цепи только тогда, когда был включен условный тормоз. Условный тормоз (например, белый свет) являлся «включающим» раздражителем для данной системы рефлексов. При отсутствии этого раздражителя животные не реагировали на «пусковые раздражители» добавочной растормаживающей цепи.

Следует подчеркнуть, что это явление не может быть объяснено за счет возникновения процесса внутреннего торможения, так как в ходе выработки системы не было никаких предпосылок для того, чтобы исчезновение «включающего» раздражителя превратилось в условный тормоз к растормаживающей цепи рефлексов.

Может быть сделан вывод, что в данном случае мы также имеем дело не с простой цепью рефлексов, а с особым образом организованной сложной структурой (конструкцией), включающей как «пусковые», так и «включающие» раздражители.

Следует отметить, что у каждого животного может быть выработано большое количество растормаживающих цепей рефлексов. Каждая из этих цепей имеет свой собственный особый «включающий» раздражитель, который объединяет систему в единое целостное явление.

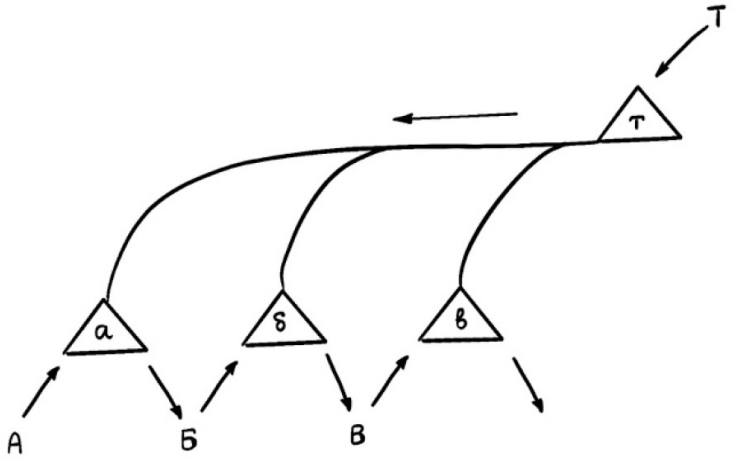
Таким образом, мы столкнулись с новыми фактами, показывающими, что системы условных рефлексов имеют значительно более сложную структуру, чем это ранее предполагалось. Они состоят не только из серии последовательно возникающих друг за другом условно-рефлекторных реакций, но включают в свой состав также особые раздражители, которые либо запускают в действие всю цепь рефлексов, либо выключают ее.

Эти выводы согласуются с представлениями П.К. Анохина [2, 3, 4], который ввел понятие о пусковых и обстановочных условных раздражителях, а также с представлениями Э.А. Асратяна [5]. Физиологический анализ полученных экспериментальных данных оказывается возможным, если мы от изучения простой рефлекторной дуги перейдем к рассмотрению сложных функциональных структур, состоящих из систем особым образом соединенных между собой нервных элементов («нервных сетей»).

Эти функциональные системы возникают в процессе индивидуальной жизни животного в результате выработки новых временных связей.

На основе этих фактов, исходя из достижений современной нейрофизиологии [2, 3, 4- 7, 10, 11, 1'2, 16, 21, 22, 23], может выдвинута рабочая гипотеза, объясняющая работу нервных центров.

Приводим схему.



Эксперименты показали, что при отсутствии возбуждения в клетке Т животное не реагировало на раздражители растормаживающей цепи (А, Б, В). Следовательно, нервные клетки а. б. в и др. находились в недеятельном состоянии. При действии включающего раздражителя Т животное начинало реагировать па раздражители (А, Б, В). Следовательно, возбуждение, возникающее в нервном элементе при действии раздражителя Т, начинало распространяться по нервному отростку, отходящему от этой клетки, и попадало в нервные элементы а, б и др. В результате этого в этих элементах возникал процесс возбуждения, этот процесс возбуждения был недостаточен для появления двигательной реакции. Однако теперь при действии условных раздражителей А, Б и др. в нервных клетках мог произойти процесс суммации, в результате чего и возникла волна распространяющегося возбуждения, которая направлялась в двигательную зону, вызывая соответствующие рефлекторные двигательные реакции. Следует отметить, что хотя приведенная схема, как и любая схема, не отражает полностью процессов, протекающих в системе нервных клеток, она может принести пользу, так как позволяет наглядно представлять себе некоторые важные особенности этого явления.

Таким образом, может быть сделан вывод о том, что решающее значение в сложных формах высшей нервной деятельности могут играть два физиологических механизма — процесс распространения возбуждения по системе ранее выработанных связей и механизм суммации возбуждения в нервных клетках.

Говоря о процессе распространения возбуждения по системе связей, нужно подчеркнуть отличие этого явления от общей не направленной иррадиации возбуждения. В данном случае процесс распространения возбуждения идет не по всей массе нервных клеток головного мозга, а охватывает только определенные, ранее выработанные системы условно-рефлекторных связей. Он может быть обозначен как процесс направленной иррадиации.

Был изучен процесс направленной иррадиации возбуждения из питьевого

центра по выработанной ранее пищевой системе условных рефлексов, что позволило вскрыть ряд важных закономерностей, которые характеризуют процесс распространения возбуждения по системе ранее выработанных связей.

После того как у собаки была выработана сложная система пищевых условных рефлексов, животное кормилось досыта. Избыточное количество корма лежало в кормушке. При этом наблюдалось отсутствие рефлекторных ответов на условный раздражитель пищевой системы условных рефлексов. Затем у животного создавалось сильное возбуждение в питьевом центре, связанное с возникновением жажды. На фоне возбуждения этих центров подкорки вновь производилось испытание активности условных рефлексов пищевой системы.

Применяя различные формы экспериментов, можно было выявить условия, в которых оказывалось возможным распространение возбуждения из питьевого центра на пищевую систему рефлексов, а также изучить те закономерности, которые характеризуют это явление. Эти опыты показали, что непосредственная иррадиация возбуждения из питьевого центра на выработанную ранее пищевую систему рефлексов оказалась невозможной. Иррадиация возбуждения наблюдалась только в том случае, если один условный раздражитель пищевой системы рефлексов превращался одновременно в условный раздражитель питьевого рефлекса, т. е. один из раздражителей одновременно входил в две различные по своему характеру системы (пищевую и питьевую) условно-рефлекторных реакций. В этих условиях наблюдался процесс распространения возбуждения из питьевого центра на выработанную ранее у собак пищевую систему рефлексов, что приводило к тому, что собаки начинали вновь отвечать условно-рефлекторными реакциями на раздражители пищевой цепи. При этом после завершения всей цепи рефлекторных реакций они бежали уже не к миске с пищей, а в другое место — в камере, к чашке, где они обычно получали воду. Пищевая система рефлексов, таким образом, сразу с места превращалась в питьевую систему и использовалась животным для получения воды.

Приведенные эксперименты указывают па то, что решающее значение в сложных формах высшей нервной деятельности имеет процесс направленного распространения (иррадиации) возбуждения по ранее уже выработанной структуре нервных связей, процесс же диффузной (ненаправленной) иррадиации возбуждения по всей массе нервных клеток, видимо, не играл существенной роли.

Выше мы говорили, что каждая цепь рефлексов представляет собой целостную структуру, объединяемую наличием для каждой системы «включающего» раздражителя. Теперь мы сталкиваемся с новым кругом явлений, связанных взаимодействием отдельных систем друг с другом.

Мы видим, что автономность каждой системы является относительной при наличии одного общего компонента, волна возбуждения может переходить с одной системы на другую. Каждая система, будучи связана с определенным подкреплением, в то же время может быть использована и по любому другому поводу. Системы рефлексов приобретают в связи с этим универсальное значение, они могут быть использованы для удовлетворения любой потребности животного. Изученное нами явление перехода возбуждения с одной системы на другую

при наличии одного общего компонента имеет, очевидно, большое значение в аналитико-синтетической деятельности, оно обеспечивает формирование новых систем рефлексов путем включения в эти системы элементов, взятых из других, самых различных по своей природе и выработанных в разное время цепей условных рефлексов.

Все приведенные выше факты могут иметь значение для более глубокого понимания патофизиологических механизмов развития психических нарушений. Они указывают на то, что изучение сложных форм работы головного мозга в норме и патологии невозможно без учета наличия определенным сложным образом организованных систем условно-рефлекторных связей и тех физиологических процессов, которые разыгрываются в этих системах.

И.П. Павлов не раз указывал на то, что решающее значение в развитии заболевания играют те физиологические процессы, которые свойственны нормальной деятельности головного мозга. Эти физиологические процессы в условиях развития болезни получают свое ненормальное гипертрофированное выражение, в результате чего они могут стать основой развития патологического процесса. Нарушения описанных выше физиологических механизмов в сторону их гипертрофированного проявления могут являться основой выработки новых патологических систем условно-рефлекторных реакций, которые, разрастаясь за счет вовлечения в систему других, ранее выработанных цепей условных рефлексов [17], могут стать основой развития стойкого нарушения высшей нервной деятельности.

В целях изучения этих процессов были проведены специальные эксперименты. В ходе этих опытов, после того как у собак были выработаны сложные системы условных рефлексов, им были введены дозы адренохрома, не вызывающие внешне выраженного состояния кататонии. Было обнаружено, что после введения адренохрома не наблюдалось существенных изменений в элементарной условно-рефлекторной деятельности. В то же время наблюдалось нарушение сложных форм аналитико-синтетической деятельности. Эти нарушения выражались в последовательном выпадении отдельных участков выработанных ранее систем условных рефлексов. В некоторых случаях было отмечено выпадение условно-рефлекторных реакций на раздражители растормаживающей цепи рефлексов, в то время как условно-рефлекторные реакции на раздражители основной пищевой цепи сохранялись.

У одной из подопытных собак было отмечено состояние «навязчивой» условно-рефлекторной реакции. Эта реакция выражалась в том, что собака на различные условные раздражители системы рефлексов отвечала только одним рефлекторным движением.

Был исследован процесс последовательного развития нарушений высшей нервной деятельности, связанный с введением адренохрома и процесс выхода животного из этого состояния.

В опытах на белых крысах было изучено изменение сложных форм аналитико-синтетической деятельности головного мозга в результате введения сыворотки больных шизофренией (свежезаболевших и больных в состоянии обострения). При этом было также обнаружено нарушение сложных форм

аналитико-синтетической деятельности, в то время как элементарная условно-рефлекторная деятельность подопытных животных оставалась нормальной.

В специально проведенных опытах был изучен процесс последовательного исчезновения системы пищевых условных рефлексов в условиях отсутствия самого патологического агента, вызывавшего патологическое состояние. «Чрезвычайный» сильный раздражитель (электрический ток) был применен один раз. В условиях отсутствия этого агента в последующие 10 дней наблюдалось развитие патологического процесса, который проявлялся в том, что одна за другой исчезали все новые и новые участки пищевой системы рефлексов, пока через 10 дней система не исчезла полностью.

Восстановить эту систему рефлексов удалось только через месяц в результате специальных мероприятий.

Проведенные исследования приводят нас к выводу о том, что представление И.П. Павлова о системности в работе коры больших полушарий приобретают на современном этапе решающее значение для экспериментальной психиатрии.

Представление, основанное только на признании значения общего нарушения процесса возбуждения или процесса торможения всех нервных клеток коры больших полушарий в патологии, видимо, не отражает всей сложности картины развития патологического состояния высшей нервной деятельности

Успехи в изучении патогенеза психических заболеваний могут быть достигнуты, если будут также исследованы физиологические и патофизиологические процессы, свойственные не только одиночным условным рефлексам, но и более сложным явлениям, присущим системам условно-рефлекторных связей. Решающее значение при этом должно иметь создание таких экспериментальных моделей нарушения высшей нервной деятельности у высших животных, которые бы в более полной форме отражали некоторые психотические симптомы человека.

Литература

1. *Алексеева И.А.*— Журнал высшей нервной деятельности. 1956. Т. VI. Вып. 4. С. 569.
2. *Анохин П.К.* Проблемы высшей нервной деятельности. М., 1949.
3. *Анохин П.К.* — Вопросы психологии. 1955. №6. С. 16.
4. *Анохин П.К.* — Вопросы философии. 1957. №4. С. 143.
5. *Асратян Э.А.* — Вопросы психологии. 1955. №°1. С. 49.
6. *Брайнес С.Н., Напалков А.В.* Направленная иррадиация возбуждения по системе ранее выработанных условно-рефлекторных связей у собак. 18-е совещание по проблемам высшей нервной деятельности: Тезисы и рефераты докладов. Вып. II. Л., 1958, декабрь. С. 65.
7. *Брайнес С.Н., Напалков А.В., Шрейдер Ю.А.* Анализ принципов работы некоторых самоорганизующихся систем управления в технике и биологии. Международная конференция по переработке информации. Париж, 1959.
8. *Воронин Л.Г.* Анализ и синтез сложных раздражителей у высших животных. Л.: Медгиз, 1952.

9. *Воронин Л.Г.* Некоторые итоги сравнительно-физиологического исследования высшей нервной деятельности. Известия АН СССР. Серия биологическая. 1954. № 5. С. 122.
10. *Винер Н.* — Кибернетика. М., 1958. Советское радио.
11. *Калбертсон Дж. Т.* Некоторые неэкономичные работы. «Автоматы»: Сборник / под ред. К.Э. Шеннона и Дж. Маккарти. М.: Изд-во иностранной литературы, 1956. С. 140.
12. *Клини С.К.* Представление событий в нервных сетях и конечных автоматах. «Автоматы»: Сборник / под ред. К.Э. Шеннона и Дж. Маккарти. М.: Изд-во иностранной литературы, 1956. С. 15.
13. *Купалов П.С.* — Журнал высшей нервной деятельности. 1955. Т. V. Вып. 4. С. 463.
14. *Леонтьев А.Н.* — Вопросы психологии. 1955. №1.
15. *Леонтьев А.Н.* — Вопросы психологии. 1957. №1. С. 3.
16. *Мак-Каллок У.С., Питт У.* Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности. «Автоматы»: Сборник / под ред. К.Э. Шеннона и Маккарти. М.: Изд-во иностранной литературы, 1956. С. 362.
17. *Напалков А.В.* Изучение закономерностей развития экспериментального невроза и связанного с ним повышения уровня кровяного давления: Автореф. ... дис. канд. биол. наук. М.: МГУ. 1952.
18. *Напалков А.В.* Цепи двигательных условных рефлексов у голубей. 17-е совещание по проблемам высшей нервной деятельности: Тезисы докладов. М., 1956. С. 60.
19. *Рокотова Н.А.* — Журнал высшей нервной деятельности. М., 1954. Т. IV. Вып. 6.
20. *Павлов И.П.* Полное собрание трудов. М.–Л.: Изд. АН СССР, 1947. Т. 4.
21. *Эшби У. Росс.* Применение кибернетики в биологии и социологии // Вопросы философии. 1958. Л. 12. С. 110.
22. *Эшби У. Росс.* Введение в кибернетику. М.: Изд-во иностранной литературы, 1959.
23. *Эшби У. Росс.* Схема усилителя умственных способностей. «Автоматы»: Сборник. М.: Изд-во иностранной литературы, 1956.

Р.Р. Лидеман, Ю.И. Ирьянов

Гемолитическая стойкость эритроцитов больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1965. Т. 65. Вып. 8. С. 1201–1205.

Изучение свойств биологических жидкостей больных шизофренией занимает значительное место среди работ, посвященных выяснению патогенеза этого заболевания. Исследовались преимущественно биологические свойства сыворотки и плазмы крови больных шизофренией, в то время как форменные элементы, функциональная значимость которых хорошо известна, изучались в значительно меньшей степени. Между тем в различное время ряд исследователей [1, 2] обращал внимание на определенные нарушения биологических свойств эритроцитов больных шизофренией, в частности их стойкости. Работы эти, проведенные в основном в 30–40-х годах, не дали однозначных результатов, очевидно, в связи с несовершенством применявшихся методик: измерялись и учитывались, как правило, лишь косвенные показатели пониженной стойкости эритроцитов — содержание билирубина в крови, уробилина в моче, изменения формулы крови и т. п. Это затрудняло интерпретацию данных. Так, например, увеличение количества эритроцитов в крови больных одни авторы связывали с усилением эритропоэза, другие же склонны были объяснять сгущением крови и т. п. Подробный обзор литературы, посвященной этому вопросу, дан в ряде монографий [3, 4].

Нами исследовано 80 человек: 10 здоровых (контроль № 1), 21 больной различными психическими заболеваниями, но не шизофренией (контроль № 2) и 49 больных разными формами шизофрении. При подборе больных шизофренией мы разделяли их по признаку течения болезни на две основные группы: с периодическим и непрерывным течением. В группе с периодическим течением были больные онейроидной кататонией, циркулярной и депрессивно-параноидной формами. В группе с непрерывным течением — «ядерная» и параноидная формы. Вяло текущая форма, также входящая сюда, была выделена особо. Обоснования для такого деления имеются в соответствующей литературе [5].

Измерение стойкости эритроцитов проводилось по методике [6], позволяющей регистрировать кинетику их гемолиза, происходящего под действием разбавленного раствора HCI. С этой целью была применена установка, состоящая из фотоэлектрического колориметра ФЭК, водяного термостата и кювет с двойными стенками, позволяющими проводить гемолиз при постоянной температуре 24±0,1°. Гемолитическим фактором (гемолитиком) служила 0.0С4 н. соляная кислота, приготовленная на физиологическом растворе. Опыты проводились в условиях термостатирования сосудов с гемолитическим фактором, физиологическим раствором, а также пипеток, используемых по ходу анализа. Кровь из пальца брали в 2% раствор NaCl (4 капли на 2 мл раствора) и выдерживали 3 часа

при температуре 24°. Непосредственно в кювете устанавливалась стандартная концентрация эритроцитов. Оптическая плотность стандартной концентрации D=0,7, что соответствует разведению 1:10 000. Из кюветы специальной пипеткой брали 2 мл раствора, затем удаляли излишек жидкости и вновь специальной пипеткой вносили в кювету взятые 2 мл. Особой пипеткой отмеривали 2 мл стандартного гемолитика и быстро вводили его в кювету при помешивании. Спустя 30 сек. после начала добавления гемолитика записывали первые показания прибора. Дальнейшая запись производилась каждые 30 сек. Нарушение равенства световых потоков в плечах ФЭК объясняется уменьшением светорассеяния раствора эритроцитов, линейно связанным с числом распавшихся эритроцитов. В результате опыта получали ряд значений оптической плотности, убывающей во времени в соответствии с ходом гемолиза. При математической обработке полученных результатов разность между соседними отсчетами принимали за 100. Затем каждую из разностей между соседними отсчетами вычисляли в процентах к этому числу. Полученные величины соответствовали числу эритроцитов, разрушающихся за 30 сек., т. е. числу эритроцитов данной стойкости. По результатам расчета строили график. По оси абсцисс откладывали время, по оси ординат — процент разрушившихся эритроцитов. Эритрограммы эритроцитов здоровых людей строго стабильны и отражают динамическое равновесие между деятельностью кроветворной и кроворазрушающей системы.

Полученные результаты, представленные в табл. 1, 2 и на рис. 1, свидетельствуют, что эритроциты людей, больных шизофренией, обладают пониженной стойкостью к действию гемолитических агентов. На эритрограммах это понижение стойкости определяется следующими параметрами: сдвигом времени наступления максимума эритрограммы влево, возрастанием величины максимума и укорочением времени гемолиза в целом. Последний показатель, по-видимому, не имеет самостоятельного значения. Изменения величины максимума и сдвиг его характеризуют различные процессы. Так, однонаправленный сдвиг эритрограммы влево без увеличения максимума свидетельствует о неблагоприятном воздействии на эритроциты в течение всего времени нахождения их в сосудистом русле, возрастание величины максимума, означающее перераспределение эритроцитов по стойкости, может быть показателем нарушений в кроветворной и кроворазрушающей системах организма.

Наиболее значительные отличия эритрограмм от контрольных мы наблюдали у больных периодической шизофренией (см. табл. 1). При этом как величина максимума, так и время наступления его достоверно отличались от показателей в контрольных группах (см. табл. 2).

Эритрограммы больных с непрерывным типом течения достоверно отличались по обоим этим показателям от эритрограмм психически здоровых. Эритрограммы больных с вялотекущей формой по величине максимума не отличались достоверно от эритрограмм в контрольных группах, но по частоте смещения максимума эритрограммы влево отличались от эритрограмм психически здоровых. Однако средняя величина максимума эритрограмм в этой группе, равная 116%, даже превосходит величину максимума при непрерывно текущих формах (108%),

приближаясь к таковой при периодической шизофрении. Это обстоятельство, а также значительная величина дисперсии, характерная для этой группы, позволяют предположить, что недостоверность отличий эритрограмм больных этой группы от эритрограмм в контрольных группах объясняется главным образом гетерогенностью различных клинических вариантов этой группы.

Таблица 1. Общая характеристика эритрограмм исследованных груп

Группа исследованных	Число исследованных (n)	Средняя величина (M+m)	% проб со сдвигом эритрограммы во времени
Психически здоровые (контроль № 1)	10	100±1,6	17
Психически больные, но не шизофренией (контроль № 2)	21	107±2,2	52
Периодический тип течения	18	125±3,8	83
Непрерывный тип течения (вялотекущие формы)	19	116±8,7	59
Непрерывный тип течения (гебефренная и ранняя параноидная форма)	11	108±26	83



Рис. 1. Характеристика разбросов параметров эритрограмм изучаемых групп

Цифры у вершины — величина максимума для каждой из изучаемых групп. Основание характеризует величину дисперсии.

Таблица 2. Достоверность различия эритрограмм в изучаемых группах

Группа исследуемых	Непрерывно текущие форы		Вялотекущие формы		Контроль № 2		Контроль № 1	
	А	Б	А		А	Б	А	Б
Периодический тип течения	P<0,001		P>0.05	P>0.05	P<0,001	P<0,05	P<0,001	P<0,001
Непрерывный тип течения	td=3.7		td=1.79 P>0.05	td=1.74 P>0.05	td=4.12 P>0.05	td=2.24 P>0.05	td=6.07 P<0,01	td=4.55 P<0,001
Вялотекущие формы			td=0.88	td=1.81	td=0.29 P>0.05	td=1.98 P>0.05	td=2.6 P>0.05	td=4.06 P<0.05
Контроль № 2					td=1.00	td=045	td=1.81 P>0.05 td=0.05	td=2.15 P≤0.05 td=2.19

Обращает на себя внимание также тот факт, что эритрограммы больных этой группы даже в том случае, если они незначительно отличались от полученных в контроле по величине и времени наступления максимума, имели в то же время ряд более тонких отличий, трудно выражаемых количественно, но тем не менее вполне достоверных (рис. 2).

На рис. 3 и 4 представлены эритрограммы больных, значительно отклоняющиеся от нормы. Определения проводили в разные промежутки времени до и после лечения аминазином. Всего таким образом было обследовано 8 больных. Во всех случаях мы наблюдали в процессе лечения полную или частичную нормализацию эритрограмм. По-видимому, последнее не связано с постепенным удалением эритроцитов из кровяного русла, так как нормализация эритрограмм может происходить за 1–2 дня.

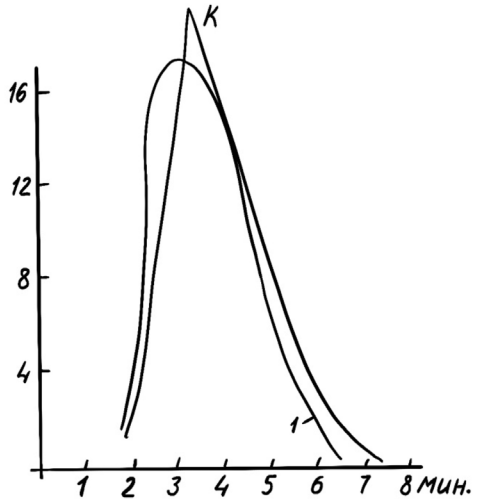


Рис. 2. Форма эритрограммы больного с вялотекущей юношеской шизофренией (1). К — контроль

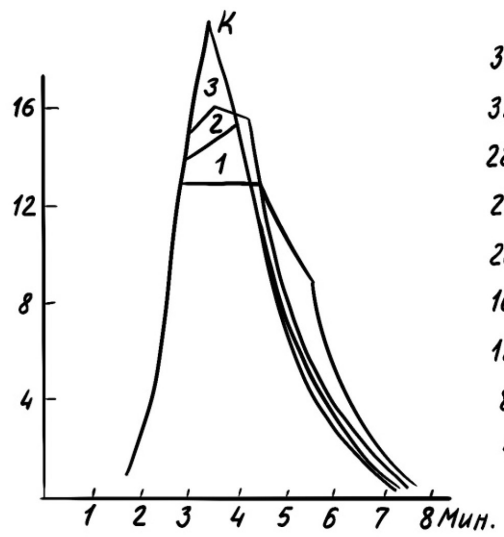


Рис. 3. Изменение формы эритрограмм под влиянием лечения

1, 2. 3 — эритрограммы, снятые соответственно 24 IV. II/V и 24/V 1964 г. (вялотекущая шизофрения): К — контроль (эритроциты здорового человека). Исходный максимум эритрограммы значительно превышает норму.

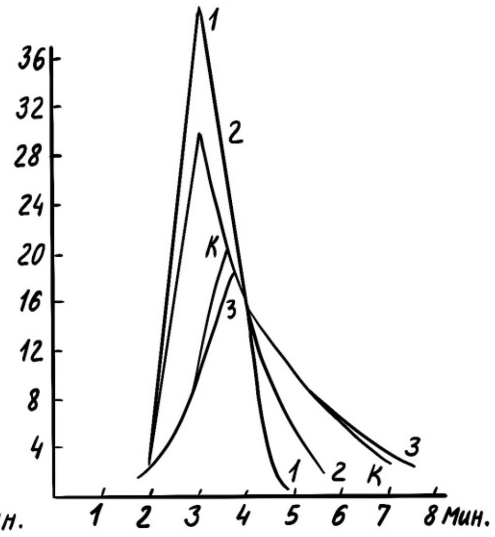


Рис. 4. Изменение формы эритрограмм под влиянием лечения

1, 2. 3 — эритрограммы, снятые соответственно 24 IV. II/V и 24/V 1964 г. (вялотекущая шизофре-ния): К — контроль (эритроциты здорового человека).
Исходный максимум эритрограммы значительно превышает норму.

Перечисленные факты позволяют предположить, что описанный Шейдом [1] гемолиз эритроцитов в крови больных «фебрильной» шизофренией может быть крайним проявлением тех сдвигов, которые обнаружены нами у больных периодической формой. Повышенная нестойкость эритроцитов может быть обусловлена рядом причин. Она может возникнуть как следствие нарушения эритропоэза, имеющего центральное происхождение. Если это так, то такое нарушение имеет достаточно специфический характер, так как в контрольной группе было много больных с органическими заболеваниями центральной нервной системы, эритрограммы которых не отличались от эритрограмм здоровых людей. В одном случае органического заболевания наблюдалось выраженное изменение формы эритрограммы, однако оно резко отличалось от того, что мы наблюдали при шизофрении.

Нарушение стойкости эритроцитов может быть обусловлено также наличием в крови больных определенных субстратов, способных влиять на энергетический обмен эритроцитной клетки, снижать продукцию АТФ и тем самым нару-

шать активный транспорт [7]. Возможно также, что эти нарушения усугубляются генетически обусловленным несовершенством регуляции обмена, наличие которого было показано в работах Арнольда и Гофмана [8]. Факт нормализации эритрограмм в процессе лечения, по-видимому, не исключает такого предположения, тем более что упомянутые авторы также отмечали положительное влияние лечения фенотиазинами на изучавшиеся ими показатели.

О существовании в эритроцитах больных шизофренией скрытых нарушений свидетельствуют также факты неоднозначного изменения стойкости эритроцитов при их инкубации в 2% растворе NaCl Стойкость эритроцитов здоровых людей после 3-часового пребывания в 2% растворе NaCl незначительно изменяется, что находит выражение в слабом увеличении максимума эритрограммы и отсутствии изменения времени его наступления. Величина максимума на эритрограмме больных также слабо меняется, но при этом время его наступления сдвигается на 30 сек. влево. Инкубация, таким образом, позволяет выявить наличие скрытых, компенсированных нарушений обмена или функциональных свойств мембраны. 2% раствор NaCl в данном случае играет роль неспецифического стрессора.

Литература

1. *Scheid K.F.* Febrile Episoden bei schizophrenen Psychosen. Leipzig, 1937.
2. *Полишук И.А., Соболевская Р.В.* Проблемы патофизиологии и терапии шизофрении. Киев, 1947. В. 2. С. 20.
3. *Протопопов В.П.* Патофизиология и терапия шизофрении. Киев, 1946.
4. *Малис Г.Ю.* К этиологии шизофрении. М., 1959.
5. *Снежневский А.В.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1960. В. 9. С. 1168.
6. *Гительзон И.И., Терехов И.А.* Эритрограммы как метод клинического исследования крови. Красноярск, 1959.
7. *Latham L.K., Loncharich K., Warner K.A. el al.* Vox Sang. (Basel). 1963. Vol. 8. P. 491.
8. *Arnold A.H., Halmann G.* Wien. klin. Wschr. 1963. Bd. 75. S. 503.

И.В. Шахматова-Павлова

Генетико-биохимическая теория природы шизофрении

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1966. Т. 66. Вып. 2. С. 292–297.

Как известно, экспериментальная генетика (молекулярная и цитогенетика, генетика вирусов и бактерий) за последние десятилетия шагнула далеко вперед. Основные генетические законы — законы Менделя — получили дальнейшее подтверждение и развитие. Клиницист-генетик находится в гораздо более трудных условиях, так как имеет дело не с единичными признаками, а с болезнью, текущим процессом, с чрезвычайно пестрым и меняющимся клиническим содержанием.

Изучение наследственных болезней с каждым годом все больше связывается с биохимией. Все больше подкреплений получает представление, согласно которому каждое наследственно обусловленное нарушение в организме есть первичное биохимическое расстройство. Это расстройство является геноконтролируемым.

Мировая литература по вопросам наследственности при шизофрении огромна. Собранная нами библиография насчитывает свыше тысячи источников и является еще далеко не полной. И тем не менее не все авторы единодушны в вопросе о роли и значении генетических факторов.

Огромный фактический материал [1–9], полученный при разработке так называемого практического генетического прогноза и риска заболеть для различных групп родственников больных шизофренией, позволил сделать вывод, что вероятность заболеть в семьях больных шизофренией несомненно выше, чем в общей популяции, и что риск заболеть явно возрастает по мере увеличения близости кровного родства: так, если для общего населения он составляет 0,8–1,5%. то для детей больных шизофренией — около 16%; для братьев и сестер больных шизофренией он определяется в 11–14%, для родителей — в 8–10%; у детей, оба родителя которых больны шизофренией, риск заболеть оказывается чрезвычайно высоким — 42–68% (по данным разных авторов).

Особенно большой интерес в этом отношении представляет материал о близнецах. Однояйцевые близнецы в генетическом отношении совершенно однородны, поэтому можно было предположить, что в случае наследственной обусловленности заболевания риск для второго близнеца, если болен один из них, должен быть очень высоким. Так оно и оказалось. Известно [10–16], что риск заболеть в этих случаях достигает 77–91%. Двуяйцевые близнецы в генетическом отношении обычно приравниваются к братьям и сестрам. Следовательно, и риск заболеть для них должен соответствовать таковому, установленному для братьев и сестер вообще. Действительно, он оказался равен 14–17%.

Таким образом, изучение риска заболеть для различных групп родственни-

ков больных шизофренией и изучение заболеваемости близнецов дают определенные доказательства в пользу генетической, т. е. наследственной, обусловленности шизофрении.

Вместе с тем, как уже было сказано, не все авторы разделяют эту точку зрения [17–19]. Представители психоаналитического направления полностью отрицают роль наследственности в передаче шизофрении. Факт накопления в семьях больных шизофренией других случаев шизофрении они объясняют нарушением интерперсональных отношений в семье. Аланен [18] указывает, что прежде всего нарушаются отношения между больной матерью (чаще, чем отцом) и ребенком. Для матерей характерны шизоидные черты, которые проявляются в невозможности понимать своих детей, их потребностей, их чувств, что приводит к очень тяжелым внутрисемейным конфликтам. Подавляется активность ребенка, его агрессивность, возникает чувство зависимости и вины. Развивается тенденция к аутистическому уходу от реальности — базис для дальнейшей дезинтеграции. Даже факт огромного риска заболеть для второго однояйцевого близнеца в случае заболевания одного из них психоаналитики трактуют по-своему. М. Блейлер [17] считает, например, что окружающая однояйцевых близнецов среда не может быть сравниваема со средой двуяйцевых и тем более обычных братьев и сестер. Тенденция однояйцевых близнецов к идентичности значительно более выражена, чем у двуяйцевых. Родители также проявляют тенденцию больше идентифицировать их. При этом психоаналитиками не учитываются полученные Кальманом и другими авторами данные, свидетельствующие о том, что однояйцевые близнецы заболевают даже тогда, когда они почти с самого рождения разъединены.

Но и среди тех авторов, которые признают значение генетических факторов в развитии шизофрении, не существует единства по ряду других основных вопросов.

Как уже было сказано, на современном уровне знаний получает все больше подкреплений воззрение, согласно которому каждое наследственно обусловленное нарушение есть первичное биохимическое расстройство, которое является геноконтролируемым.

Шьёгрен полагает, что в основе шизофренического процесса или по крайней мере ядерных групп болезни лежат биохимические расстройства и эти расстройства являются, вероятно, геноконтролируемыми. Кальман [20] говорит о специфической генной метаболической недостаточности.

Денбер и Теллер [21] рассматривают шизофрению как всеобщее нарушение обмена, которое потенциально может быть обнаружено во всех клеточных системах организма. По их мнению, генетически дефектный фермент подавляет активацию и полимеризацию неправильно кодированных аминокислот, вследствие чего или вообще не образуется предшественников рибонуклеотидов, или они образуются с неправильным строением. Происходящий в этих условиях синтез белков не обеспечивает нормальной передачи информации в мозг.

Речь, следовательно, идет о том, что ген, находящийся в той или иной хромосоме (не половой) и ведающий определенным звеном обмена в организме, оказывается патологическим. На его матрице не образуется белок-фермент,

играющий важную роль в биосинтезе. Изменение гена нарушает или блокирует определенный этап обмена вещества, и из-за отсутствия необходимого вещества или вследствие накопления метаболита развивается патогенный синдром [22]. Дефект обмена устанавливается обычно биохимическим анализом тканей организма, анализом крови и мочи.

Отсюда следует, что наследственная болезнь в современном представлении есть результат генной мутации (внезапного изменения генотипа), возникшей несколько поколений назад. Можно думать, что в ряде случаев подобная мутация развивается и у нас на глазах. Так, шведский генетик Бэк [23] полагает, что при шизофрении в 6–7% случаев речь может идти и о новых мутациях. Последствия такой генной мутации будут в дальнейшем передаваться из поколения в поколение по рецессивному или доминантному модусу, т. е. ходу наследования.

В отношении модуса наследования при шизофрении имеется 3 гипотезы: одни авторы говорят о мономерном рецессивном наследовании с неполной пенетрантностью [24, 25], другие — о мономерном доминантном с гетерозиготной пенетрантностью до 25% и гомозиготной до 100% [26–28]; третья гипотеза — дигибридная (димерная) — по Рюдину. Как указывают, при столь низкой пенетрантности можно, пользуясь теми же цифрами, вывести как доминантный, так и рецессивный модус наследования. Шьёгрен добавляет, что в настоящее время установить модус наследования невозможно, так как выводы авторов основаны на относительно малом материале, а диагноз шизофрении не стандартизован.

Почему таким трудным оказалось выяснение модуса наследования при шизофрении? Казалось бы, что, если данное заболевание наследственное, все 100% носителей болезненного задатка должны заболеть. Но именно при шизофрении в противоположность ряду хорошо изученных неврологических заболеваний (хорея Гантингтона, амиотрофия Шарко–Мари, семейная атаксия Фридрейха и др.) заболевают не все носители соответствующей наследственной структуры, а только часть из них. При низкой пенетрантности речь идет, по-видимому, о каких-то уже не наследственных факторах, а о средовых (паратипических) воздействиях. Взаимосвязь наследственных факторов и средовых воздействий относится к важнейшим вопросам этиологии. При шизофрении, при неполной проявляемости патологического гена, средовые факторы приобретают особое значение. Наследственный задаток с низкой проявляемостью может быть выведен из дремлющего состояния не одним каким-нибудь точно определенным видом внешней вредности, а целым рядом разнородных воздействий. Специфичности наследственного фактора, таким образом, противопоставляется неспецифичность средовых (паратипических) воздействий. Отсюда следует, как писал С.Н. Давиденков [29], что исключительное сходство синдромов, развивающихся от столь многих различных причин, объясняется общностью тех врожденных особенностей, наличие которых необходимо для реализации болезни.

Демонстративным примером взаимодействия наследственного задатка и окружающей среды являются психозы у однояйцевых близнецов, обладающих одинаковым генотипом. Хотя, как уже было сказано, риск заболеть для однояйцевых близнецов очень высок — от 70 до 90%, тем не менее в 10–30% случаев

второй близнец может не заболеть, что, по-видимому, обусловлено средовыми факторами. Кроме того, известно, что конкордантность у однояйцевых близнецов колеблется также в зависимости от того, жили ли они все время вместе или раздельно. Последнее обстоятельство является лучшим доказательством значения также средовых факторов.

Авторы не могут прийти к единому мнению и по вопросу о том, каким количеством генов обусловлена шизофрения (одним — мономерия, двумя — диметрия и т. д.) В свое время Рюдин выдвинул димерную (дигибридную) гипотезу. В дальнейшем говорилось о гораздо большем количестве генов. Однако в настоящее время вне зависимости от того, идет ли речь о доминантном или рецессивном модусе наследования, большинство авторов признает мономерию, т. е. связывает шизофрению с одним геном, контролирующим определенный участок биохимического обмена в организме.

Чем же можно объяснить противоречивость во мнениях авторов относительно того, передается ли шизофрения доминантно или рецессивно? Из повседневной, особенно неврологической, практики известно, что ряд наследственных болезней встречается в двух вариантах: доминантном и рецессивном. Естественно возникает вопрос, не являются ли доминантный и рецессивный парные варианты выражением одного и того же наследственного фактора, но расщепляющегося в семьях неодинаково вследствие наличия тормозящих модификаторов, способствующих непроявлению наследственного задатка в гетерозиготе. Тогда в семьях, лишенных модификаторов, наследственный фактор проявил бы себя как полностью доминантный; на другом полюсе были бы семьи с максимальной нагрузкой тормозящими модификаторами — в этих условиях наследственный фактор выглядел бы как рецессивный; между этими полярными семьями находились бы семьи с неполным доминированием, где больные чередуются со здоровыми. Но при таком условии, как пишет С.Н. Давиденков, мы должны были бы встретить семьи, где один из этих типов наследования в различных ветвях семьи переходил бы в другой. На самом же деле мы этого никогда не наблюдаем. Кроме того, мы не встречаем большого географического разнообразия различных типов наследования одной и той же болезни, которого были бы вправе ожидать в связи с неодинаковой насыщенностью тормозящими факторами современного человечества. По-видимому, сказанное лишний раз свидетельствует о том, что следует думать о различных наследственных задатках, лежащих в основе различных, хотя внешне во многом и сходных, форм наследственных болезней. Можно допустить, что и шизофрения в генетическом отношении является сборной группой. И хотя авторы, занимавшиеся изучением наследственности при шизофрении, теоретически допускали, что шизофрения объединяет различные заболевания, все же при разработке материала они подходили к ней как к нозологически единой и искали, следовательно, единый ход наследования в группе нозологически не единых заболеваний.

Рюдин выдвинул гипотезу о рецессивной передаче болезни. Это утверждение в течение многих лет оставалось незыблемым. Однако с годами все больше накапливалось клинических фактов, противоречащих представлению о рецес-

сивном модусе наследования и свидетельствующих о прямой передаче психозов из поколения в поколение, что соответствует доминантному принципу. Эти противоречия были связаны с изучением случаев шизофрении, имеющих иной характер течения — склонность к периодичности, с частыми указаниями на маниакально-депрессивный психоз у родственников. Как правильно заметил Гоффман, в течение нескольких десятилетий психиатров занимала проблема «смешанных психозов» и проблема «циркулярные родители — шизофренические дети».

Примерно к 40-м годам в литературе начали высказываться предположения (Кальман, Шульц, Леонгард, Рот и др.), что в ядерной (в крепелиновском понимании) группе шизофрении наследственная отягощенность ниже, чем при атипичных, «смешанных» психозах, причем приводимые разными авторами данные колебались в довольно больших пределах — от 9 до 34% для ядерной и от 50 до 75% для атипичной. Наиболее целенаправленными исследованиями в этом отношении являются работы Леонгарда и японских авторов. Из работ Мицуды [30, 31] и Куросавы [32] следует, что как в клиническом, так и в генетическом отношении атипичные психозы (психозы с полиморфной калейдоскопической симптоматикой, аффективными расстройствами, доходящими нередко до спутанности или онейроида, и приступообразным течением) являются самостоятельными. Так, при исследовании большого числа семей больных шизофренией (ядерной формой, в нашем понимании) они не обнаружили ни одного случая атипичного психоза, и наоборот, в семьях больных атипичными психозами не встречались больные ядерной шизофренией. Исходя из этого, авторы пришли к выводу, что атипичные психозы — не фенокопия (фенотипические варианты) шизофрении, а генетически иные заболевания.

Известно [33, 34], что между атипичными и маниакально-депрессивными психозами существуют отношения, аналогичные описанным выше, т. е., если маниакально-депрессивные психозы группировать по формам — чистая и осложненная, то внутрисемейная частота заболевания шизофренией будет выше при осложненной форме. Мицуда (а еще раньше Асано) утверждает, что при обеих формах — типичной и атипичной — обнаруживается в целом тенденция к генетической гомотипии и что частота атипичных психозов редка в первой группе и велика во второй. Эти данные полностью согласуются с преставлением, что «атипичные психозы» — не просто фенотипический вариант маниакально-депрессивного психоза (даже если в клиническом течении обнаруживается общность в фазности и периодичности), а генетически независимая группа.

Мицуда полагает, что при шизофрении речь идет о рецессивном модусе наследования, в случаях же атипичных психозов заболевание приблизительно одинаково часто передается как доминантно, так и рецессивно. Таким образом, возможно предположение, что шизофрения является сборной группой, и все исследования, касающиеся ее как единого целого, особенно исследования модуса наследования, вряд ли могут быть признаны исчерпывающими. По-видимому, только сейчас открывается целый ряд новых возможностей для более детального ее изучения.

Определение модуса наследования упирается не только в проблему нозологического единства шизофрении; трудности здесь связаны с другой, не менее сложной проблемой — проблемой гетерозиготности, или наследственного круга, при шизофрении. Гетерозиготы при рецессивном модусе наследования представляют собой скрытых носителей болезненного задатка, у которых болезненный ген по принципу доминанты подавлен здоровым. Эти скрытые носители являются передатчиками болезни из поколения в поколение, потому их выявление имеет большое практическое значение не только для определения точного хода наследования, но и для профилактики (генетическая консультация).

Выводы Рюдина о дигибридности шизофрении породили целый ряд дальнейших рассуждений. В дигибридной формуле: 9КК+3Кк+3кК+1кк, кроме одного гомозиготного больного (кк) и 9 здоровых (КК), имеются еще 2 рода гетерозиготных особей (Кк и кК), заключающих по одному рецессивному (к) гену. Еще тогда было высказано предположение, что это психопаты, которые столь часто встречаются в семьях больных шизофренией. Отсюда вытекала необходимость изучать в семьях не только ясно выраженные случаи психозов, но и все особенности характеров, которые обусловлены теми же генами, что и болезнь, и, таким образом, имеют с ней тесное родство. Иными словами, появилась необходимость изучать так называемый наследственный круг шизофрении, типологические характеристики членов семьи больных шизофренией. Семейный полиморфизм получил новое объяснение, и надо было искать в нем закономерности, соответствующие генетическим законам расщепления.

В работах, проведенных в этом направлении, делались попытки гибридологического анализа двух важнейших заболеваний: шизофрении и маниакально-депрессивного психоза. Кречмер [35] считал, что в семьях больных шизофренией встречаются, во-первых, больные шизофренией с явно выраженным прогредиентным процессом, во-вторых, шизоиды — личности с выраженными патологическими особенностями характера, но без прогредиентного течения, в-третьих, шизотимики — лица с характером шизофренического склада, но не уклоняющиеся от нормы.

Гоффман предлагал такую формулу расщепления при шизофрении: больные шизофренией, тяжелые шизоиды, легкие шизоиды, здоровые. Кан [36] приходит к заключению, что шизоидный характер несомненно передается по наследству и при этом по доминантному типу. Он рассуждал следующим образом: если шизофрения наследуется рецессивно, то, очевидно, она определяется двумя парами генов: доминантным — геном шизоидной психопатии и рецессивным — геном «процесса». Лишь в присутствии последнего гена — гена «процесса» — возникает прогредиентная болезнь.

Ряд авторов (М. Блейлер, Вершюр, Эй, Люксенбургер, Кальман и др.) определял не только вероятность развернутых форм шизофрении у родственников больных, но и риск появления у них шизоидной психопатии. По данным этих авторов, частота случаев шизоидной психопатии в семье колеблется в зависимости от степени кровного родства так же, как и частота шизофрении. Так, вероятность шизоидной психопатии у детей, больных шизофренией, равна 30–35%, у родите-

лей — 15%, у братьев и сестер — 10–12%. Таким образом, очевидно, что шизофренические гены в гетерозиготном состоянии могут проявлять себя клинически в виде шизоидной психопатии. Согласно этой концепции, все психозы и психопатии с шизоидной окраской относятся к наследственному кругу шизофрении. Эта концепция могла бы привести к правильной нозологической системе, если бы она была генетически доказана.

Так как большинство генотипически неполноценных детей рождается в браках не между больными родителями, а между внешне здоровыми гетерозиготами, одной из важнейших задач медицинской генетики является разработка методов определения гетерозиготности. Так, при гетерозиготности по гену амавротической идиотии лимфоциты сильно вакуолизированы; по этому признаку уже сейчас надежно можно выявлять скрытых носителей этой болезни. Гетерозиготность по гену фенилпировиноградной олигофрении выявляется повышенным уровнем фенилаланина в крови и фенилкетонурией. Гетерозиготность при гепатолентикулярной дегенерации определяется купрурией — повышенным выведением меди с мочой.

Многолетние попытки найти у скрытых носителей шизофренического задатка характерные изменения обмена веществ не увенчались успехом и не выдержали проверки временем. Однако ряд авторов [37] высказал предположение, что биохимическое расстройство, скрыто существующее в различных органах и тканях организма, становится явным при определенных нагрузках и тем самым поддается выявлению. В качестве нагрузки Арнольд и Гоффман внутривенно вводили больным шизофренией и их «здоровым» родственникам сукцинат и обнаруживали определенные корреляции. Авторы считают, что им впервые удалось установить наследование биохимического дефекта при шизофрении. Однако ввиду малого числа клинических наблюдений они воздерживаются от далеко идущих выводов. При этом они подчеркивают, что эксперименты такого рода являются первой попыткой психиатров найти в клинической психиатрии какие-либо измеримые элементы и перейти от слов к цифрам.

Интересен с генетической точки зрения также вопрос о постоянстве частоты шизофрении в населении.

Известно, что многие мутантные формы могут существовать лишь в гетерозиготном состоянии, гомозиготные же особи не развиваются, так как погибают (так называемые летальные гены), вследствие чего неизбежно происходит некоторая элиминация болезненных гамет [38, 39]. Явление элиминации находит свое выражение в повышенной смертности детей, больных шизофренией, большом числе бездетных браков и в том, что, заболевая в молодом возрасте, больные не вступают в брак, и, следовательно, не имеют потомства. Несмотря на это, мы сталкиваемся с удивительным постоянством частоты шизофрении в населении; стало быть, происходит постоянное новообразование этих форм посредством новых мутаций, которые покрывают их убыль.Вместе с тем известно, что отбор, происходящий в природе, характеризуется тенденцией к уменьшению мутаций: отбираются наследственные факторы, задерживающие интенсивность мутаций у данного вида, что выгодно для вида, так как новые мутации в большей

или меньшей степени понижают жизнеспособность особи. Поэтому низкая мутабильность является для вида адаптивным признаком — отбор создает наиболее выгодное соотношение между вредным значением мутаций и необходимостью их для эволюционной пластичности вида. С другой стороны, как правильно замечает Хаксли [40], процент «явных шизофреников» во всех странах намного выше того, который мог бы быть, если бы заболеваемость поддерживалась только мутацией, и добавляет далее, что, следовательно, шизофренический ген должен располагать какими-то селективными преимуществами.

Под селективными преимуществами Хаксли понимает известную каждому клиницисту резистентность больных шизофренией к инфекции, целому ряду лекарственных веществ и различным вредным воздействиям. При этом речь идет о чрезвычайной резистентности их к хирургическому и раневому шоку, к высоким дозам гистамина, инсулина, тироксина, к боли, артритам, аллергиям и вообще ко многим инфекциям. Хаксли полагает, что и скрытые носители шизофренического задатка обладают, возможно, сходными селективными преимуществами, хотя и в меньшей степени.

Поиски биологической сущности природы шизофрении продолжаются. Вряд ли можно сомневаться о том, что именно в этом направлении — направлении изучения биологических основ наследования — заключаются перспективы дальнейших исследований.

Изучение модуса наследования при шизофрении станет возможным лишь с использованием новейших генетических и биохимических знаний, математического и, может быть, даже кибернетического анализа при разработке большого в числовом отношении и хорошо дифференцированного клинического материала.

Литература

1. *Rüdin E.* (Ed.) Zur Vererbung und Neuentstehung der Dementia Praecox. Berlin, 1916. (Monogr. Geb. Neurol. Psychiat. Berlin).
2. *Hoffmann H.* Studien über Vererbung und Entstehung geistiger Störungen. II. Die Nachkommenschaft bei endogenen Psychosen. Berlin, 1921.
3. *Hoffmann H.* Familienpsychosen im Schizophrenen Erbkreis. Berlin, 1925.
4. *Bleuler M.* Z. ges. Neurol. Psychiat. 1930. Bd. 127. S. 322.
5. *Oppler W.* Ibid. 1932. Bd. 141. S. 549.
6. *Schulz B.* Ibid. 1932. Bd. 143. S. 175.
7. *Smith J.C.* Ibid. 1936. Bd. 156. S. 361.
8. *Böök J.A.* Acta genet. (Basel). 1953. V. 4. P. 394.
9. *Slater E.* Psychotic and Neurotic Illnesses in Turns. London, 1953.
10. *Johanson E.* Acta psychiat. scand. 1958. V. 33. Suppl. 125. P. 58.
11. *Luxenburger H.* Z. ges. Neurol. Psychiat. 1936. Bd. 154. S. 351.
12. *Rosanoff A.J., Handy L.M. et al.* Am. J. Psychiat. 1934. V. 91. P. 274.
13. *Essen-Möller E.* Acta psychiat. scand. 1941. Suppl. 23.
14. *Kallmann F.J.* Am. J. Psychiat. 1946. P. 309.
15. *Kallmann F.J.* Am. J. Hum. Genet. 1950. V. 2. P. 385.
16. *Rosental D.* J. nerv. ment. Dis., 1959. V. 129. P. 1.

17. *Bleuler M.* Fortschr. Neurol. Psychiat. 1951. Bd. 19. S. 385.
18. *Alanen Y.O.* Acta psychiat. Scand. 1958. V. 33. Suppl. 124.
19. *Lidz T.* Psychiatry. 1958. V. 21. P. 21.
20. *Kollmann F.J.* // American Handbook of Psychiatry. New York, 1959. V. 1. P. 175.
21. *Denber H.C., Teller D.N.* Dis. nerv. Syst., 1963, V. 24, Pt. 2. P. 106.
22. *Давиденков С., Эфроимсон В.Б.* М. Э. М., 1961. Т. 19. С. 1010.
23. *Böök J.A.* Acta genet. (Basel), 1953. V. 4. P. 133.
24. *Strömgren E.* Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 1948. Bd. 62. S. 378.
25. *Bellak L.* Dementia Praecox. New York, 1948.
26. *Slater E.* Acta genet. (Basel). 1958. V. 8. P. 50.
27. *Elsässer G.* Die Nachkommen geisteskranker Elternpaare. Stuttgart, 1952.
28. Koller Z. ges. Neurol. Psychiat. 1939. Bd. 164. S. 199.
29. *Давиденков С.Н.* Эволюционно-генетические проблемы в неврологии. Л., 1947.
30. *Mitsuda H.* Acta genet. (Basel). 1957. V. 7. P. 371.
31. Idem. Psychiat. Neurol jap. 1962. V. 64. P. 23.
32. *Kurosawa R.* Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.). 1961. Bd. 13. S. 364.
33. *Slater E.* Z. ges. Neurol. Psychiat. 1938. Bd. 163. S. 1.
34. *Stenstedt A.* Acta psychiat. scand. 1952. Suppl. 79.
35. *Kretschmer E.* Körperbau und Charakter. Berlin, 1921.
36. *Kahn E.* Schizoid and Schizophrenie im Erbgang. Berlin, 1923.
37. *Arnold O.H., Hoffmann G.* Wien. Klin. Wschr. 1963. Bd. 75. S. 593.
38. *Эфроимсон В.П.* Биол. журнал. 1932. № 3–4. С. 87.
39. *Эфроимсон В.П., Вартанян М.Е.* Ж-л Всесоюзн, хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1964. Т. 9. № 4. С. 462.
40. *Huxley J. et al.* Nature. 1964. V. 204. P. 220.

М.Е. Вартанян

Современное состояние исследований по нейробиологии шизофрении

Вопросы социальной и клинической психиатрии // Труды научной конференции, 23–24 мая 1968 г. / Под ред. и с предисл. проф. Р.А. Наджарова. С 84-90.

Поиски биологических механизмов развития шизофрении проводятся с конца прошлого столетия во многих странах. Однако до последнего времени большинство исследований проводилось вне конкретных, специфических гипотез болезни. Выбор направлений и методов исследования определялись больше достижениями смежных наук и методическими возможностями, нежели исходными гипотезами происхождения шизофрении. Например, изучались функции отдельных органов: кишечника, печени, надпочечников, токсичность биологических жидкостей организма больных, нарушения белкового обмена и т. д.

Огромное число подобных исследований не привело пока к определенным результатам. Многие позитивные находки в этой области в дальнейшем не были подтверждены и в настоящее время оставлены.

Большие методические сложности, которые стали ясными нам в последние годы, заставляют критически отнестись к результатам предшествующих многочисленных исследований по биохимии шизофрении.

Лишь немногие из этих исследований смогли развиться в относительно конкретные гипотезы патогенеза болезни. Из них наибольший интерес представляют следующие.

1. Биохимические гипотезы. Основной идеей этой группы гипотез является предположение, что нарушения катехоламинового метаболизма могут приводить к образованию психотоксических продуктов в организме больных шизофренией.

а) Одна из этих гипотез предполагает нарушение механизма метилирования в организме больных. Кети и его сотрудники показали, что введение метионина хронически больным шизофренией вызывает у некоторых из них обострение психотической симптоматики. Введение других аминокислот такого эффекта не вызывало. Важным обстоятельством при этом был прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

Эти данные были в дальнейшем подтверждены другими авторами (Брюн и Химич — 1967, Парк и др. — 1965). Предполагалось, что эффект метионина обуславливается его свойствами как донатора метильных групп. Химвич получил аналогичный эффект от введения больным бетаина, такого же донатора метильных групп, как и метионин.

Однако Спринс (1967) на основании своих исследований допускает, что высокие концентрации метионина могут действовать через изменение метаболизма триптофана. К сожалению, неизвестно, как совместное введение метионина и ингибиторов МАО будет действовать на психически здоровых лиц, другими словами, имеет ли усиление процессов метилирования специфическое значение именно для больных шизофренией или аналогичные явления могут возникать и в организме психически здоровых лиц.

б) Другая группа исследований, связанная с нарушениями обмена катехоламинов, касается обнаружения в моче некоторых больных шизофренией «розового пятна». В 1962 г. Фридгофф и Ван Винкл идентифицировали этот продукт как диметоксифенилэтиламин (ДМПЕ), обнаружив его у 60% исследованных больных. В настоящее время 5 авторов подтвердили эту находку, а 8 других исследователей не смогли повторить экспериментов. Сопоставление полученных результатов вызывает затруднения. Лишь в трех работах указывается относительно точная клиническая характеристика больных. Во многих случаях отсутствовал собственный адекватный контрольный материал (диета, медикаменты и т. д.). Интересно отметить, что Барбеу и др. (1963) нашли довольно высокие цифры ДМПЕ в моче больных паркинсонизмом. Известно, что некоторые симптомы этого заболевания возникают у больных шизофренией при их лечении нейролептиками. Недостаточно ясна связь экскреции ДМПЕ с различными состояниями стрессовых ситуаций. Характерно, что большинство положительных находок касалось больных с позитивными (продуктивными) психопатологическими расстройствами.

Попытки продемонстрировать специфические галлюциногенные свойства препарата ДМПЕ не дали четких результатов (Шульгин — 1965, Войцеховский — 1966).

в) Другие биохимические гипотезы основаны на предположении Грейнер и Никольсон (1965), сообщивших, что некоторые клетки тканей больных шизофренией содержат повышенное количество меланина. Однако в этих исследованиях недостаточно ясной остается связь описанного феномена с предшествующей терапией.

2. Другие биологические гипотезы. Среди исследований биологического механизма шизофрении в последнее время выделяются интересные результаты, полученные. Фроманом и сотрудниками. Было показано, что альфа-глобулиновая фракция сыворотки, крови некоторых больных шизофренией повышает коэффициент лактат/пируват (л/п) — при инкубации с куриными эритроцитами ин витро в присутствии глюкозы. При попытке воспроизвести результаты группы Фромана 6 авторов подтвердили их находки, 5 исследователей не смогли обнаружить достоверных различий между больными и контрольными группами. Проверочные исследования этого феномена показали, что сывороточный фактор, изменяющий л/п коэффициент, коррелирует с присутствием в сыворотке гетерофильных антител, вызывающих лизис исследуемых эритроцитов (Дюрелл и Рейан, 1967). В последующих исследованиях те же авторы не смогли установить существенной разницы между опытными и контрольными образцами сыворотки (Рейан и др. — 1968).

В нашей лаборатории Краснова, исследуя 425 больных шизофренией и 180 нормальных лиц, установила, что у 48% больных различными формами шизофрении этот тест оказался положительным. Лечение больным отменялось за 2 месяца до исследования, диета контролировалась. Величина коэффициента зависела от степени выраженности психопатологических симптомов и злокачественности течения шизофрении. С другой стороны, больные с вялым (психопатоподобным) течением процесса не обнаруживали отличий от контрольной группы.

Другими словами, этот биологический феномен обнаруживается лишь у части больных и зависит от качества клинических проявлений болезни. Возможно, по этой причине суммарный анализ всех больных шизофренией в целом по сравнению с контрольными группами не обнаруживает существенных различий в исследованиях с отрицательными результатами. Была установлена положительная коррекция л/п фактора с сывороточными антителами против антигенов мозговой ткани. Однако в модельных опытах ин витро не удалось получить высокого коэффициента л/п при инкубации куриных эритроцитов с кроличьей антисывороткой, полученной против растворимых белков мозга человека. В этих же исследованиях было установлено, что комплекс этих антител с соответствующими антигенами мозга достоверно повышал коэффициент л/п по сравнению с контролем. Помимо того, что в настоящее время получены разноречивые данные в подобных исследованиях, остается совершенно неясным значение этих нарушений для патогенеза шизофрении. Непонятны источники появления этого фактора в крови больных. Неизвестно, могут ли возникать аналогичные нарушения в превращении глюкозы в тканях организма самих больных шизофренией и т. д.

Многие вопросы возникают в связи с этими исследованиями, но главный из них заключается в том, действительно ли описанный фактор характерен для некоторых больных шизофренией и какие стороны шизофренического процесса он отражает.

3. Иммунологические гипотезы. Впервые в 1937 г. Леман-Фациус обнаружил в биологических жидкостях больных шизофренией антитела против мозговых экстрактов. Интерес к иммунологических исследованиям шизофрении возник снова в результате успехов неинфекционной иммунологии и иммунохимии в 50–60 гг.

Для обнаружения иммунологических процессов в организме больных шизофренией использовались различные методы. Обзор всех прежних исследований был приведен в одной из наших статей (1963).

В последнее время были получены новые доказательства иммунологических нарушений при шизофрении. В сыворотке части больных шизофренией методом связывания комплемента на холоду были выявлены антитела против растворимой фракции белков мозговой ткани психически здоровых людей, погибших скоропостижно (Кузнецова и Семенов — 1961; Хедед и Рабэ — 1961) методом анафилаксии с десенсибилизацией подтвердили данные Малиса о том, что в крови больных шизофренией присутствуют чужеродные антигены. Попытки некоторых авторов с помощью других методов обнаружить чужеродные антигены и противотканевые антитела в биологических жидкостях больных шизофренией не

привели к положительным результатам (Ридер — 1960, Розенблатт и др. — 1962, Рубин — 1965, Фессел — 1962).

Недавно Хис (1965) опубликовал интересные наблюдения об антимозговых сывороточных антителах у больных шизофренией, которые обнаруживались флуоресцентными методами при их связывании с определенными антигенными структурами мозга больных шизофренией. Он предполагает, что найденный им ранее тараксеин имеет иммунологическую природу. Однако тщательное физико-химическое исследование фракции, сходной с тараксеином, показало, что ее свойства не похожи на свойства каких-либо известных сывороточных антител (Пеннелл — 1967).

На основании этих исследований выдвигается гипотеза об аутоиммунной природе шизофрении.

Следует отметить, что многочисленные исследования аутоиммунных болезней показали, что сывороточные противотканевые антитела в развитии этих состояний не имеют большого значения. При развитии аутоиммунного процесса с помощью сывороточных антител не удавалось осуществить переноса иммунных феноменов. Вместе с тем было доказано, что ведущая роль в осуществлении аутоиммунных механизмов принадлежит элементам лимфоидной ткани и, в частности, тканевым антителам, связанным с лимфоцитами.

В нашей лаборатории Коляскина (1966) показала, что малые лимфоциты больных шизофренией, помещенные в условия культуры тканей, спонтанно трансформируются в бластклетки, что является признаком сенсибилизации лимфоидных клеток. Процент бласттрансформированных клеток среди лимфоцитов больных шизофренией составлял 2,5–3%, в то время как из лимфоцитов контрольной группы трансформировалось лишь 0,4% всех клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что определенная популяция лимфоцитов находится в состоянии сенсибилизации к каким-то антигенам. Было установлено, что введение антигенов мозга в культуру лимфоцитов больных шизофренией вызывает значительное усиление реакции бласттрансформации по сравнению с антигенами других органов (сердце, печень). Гошева (1966) показала, что лимфоциты больных шизофренией обладают цитотоксическим эффектом при действии на клетки ткани мозга человека.

В последнее время появилось несколько сообщений об обнаружении патологических форм лимфоцитов в периферической крови больных шизофренией (Фесселл и Хирата-Хиби — 1963, 1965; Ван дер Камп — 1968; Эрбан — 1965; Лидеман Р.Р. и Богданова — 1966). Эти формы лимфоцитов могли быть отличимы от так называемых стрессовых лимфоцитов. Интересно выяснить, имеют ли эти патологические формы клеток отношение к иммунопатологическим механизмам, развивающимся при шизофрении.

Все исследования, связанные с аутоиммунной гипотезой шизофрении, ставят многие вопросы, на которые в настоящее время трудно дать определенный ответ. Прежде всего, неясно, какая часть больных шизофренией демонстрирует иммунопатологические феномены; существует ли связь между последними и клиническими особенностями болезни; неясны теоретические понятия механизма

образования противотканевых антител. Мозг является «забарьерным» органом и, кроме того, дифференцировка его тканевых структур в онтогенезе происходит довольно поздно, что усиливает «чужеродность» его антигенов. Однако непонятны причины, запускающие эти механизмы в организме больных шизофренией. Они могут быть связаны как с внешними факторами воздействия, так и с генетическими отклонениями.

Никем еще не доказано, что циркулирующие противомозговые антитела или сенсибилизированные лимфоциты могут иметь существенное значение для патогенетических механизмов шизофрении.

Исходя из современного уровня развития методов и подходов, трудно представить прямые и окончательные доказательства активного участия иммунопатологических процессов в патогенезе шизофрении.

На основании имеющихся данных можно предположить, что появление в биологических жидкостях больных противотканевых антител является вторичным процессом и отражает усиленный выход за пределы тканевых барьеров белков мозга.

Другими словами, эти антитела являются лишь свидетелями протекающего в мозгу процесса. Могут ли эти антитела вновь повреждать структуру клеток мозга и тем самым образовывать замкнутый круг, остается неясным.

4. Генетические исследования. О том, что генетические факторы играют какую-то роль в развитии шизофрении, известно многие десятилетия. В различное время выдвигались многие как специфические, так и неспецифические гипотезы наследования этого заболевания. Однако в настоящее время вряд ли кто-либо возьмет на себя смелость точно определить место наследственных факторов в развитии шизофрении.

Огромное число клинических исследований не смогло решить этого вопроса. Трудности, с которыми сталкивается клинический метод при генетическом анализе шизофрении, недавно обсуждались различными авторами (Шилдс — 1967, Вартанян М.Е. — 1968). Многие высказывают надежды, что обнаружение каких-либо наследуемых биохимических признаков у больных шизофренией облегчит поиски наследственных закономерностей этого заболевания.

В этом направлении проведены первые исследования. Арнольд и Гофманн (1963 и 1967) обнаружили в эритроцитах больных шизофренией ряд биохимических нарушений энергетического обмена, которые появлялись после нагрузки сукцинатом.

Выявленные нарушения обозначались как «фактор А» — повышение концентрации АДФ и снижение коэффициента АТФ/АДФ; и «фактор В» — концентрация ГДФ. Исследуя пробандов и их родственников, авторы обнаружили, что «фактор А» определяет общее предрасположение к шизофрении и встречается в 93% случаев болезни. В контрольных группах он обнаруживался достоверно реже. «Фактор В» связан с манифестацией психоза и может встречаться при острых состояниях иного генезиса. Изучение семей больных шизофренией показало, что оба этих фактора не обязательно сопряжены между собой и что возможно их изолированное наследование. Эти данные пока не подтверждены.

Фроман и сотрудники (1966) также провели изучение фактора л/п на популяции родственников больных и показали его накопление в этой группе по сравнению с контролем. Однако из-за малого числа случаев генетический анализ этого признака не был проведен. Этот же фактор был изучен на материале 15 пар дискордантных по шизофрении монозиготных близнецов у д-ра Поллина. Оказалось, что повышенный коэффициент обнаруживали преимущественно больные партнеры. Аналогичные результаты были получены Красновой А.И. (1967).

Такой же подход был осуществлен в работе Фессела и сотрудников, которые исследовали членов семей больных шизофренией и нашли, что у некоторых из них также встречаются патологические лимфоциты.

Богданова и Лидеман Р.Р. (1966), используя несколько иные критерии оценки патологических лимфоцитов, подтвердили данные об их накоплении в популяции родственников больных. Было показано, что все обследованные члены семей больных пробандов по этому признаку делятся на 2 группы: «нормальные» и «больные». Не было обнаружено параллелизма между клиническими проявлениями болезни у родственников и содержанием патологических лимфоцитов. Хотя все эти исследования представляют большой интерес, они пока являются слабой основой для формулирования какой-либо конкретной генетической гипотезы шизофрении. Необходимы более интенсивные мультидисциплинарные исследования контингентов с повышенным риском заболевания шизофренией. Такие работы связаны с большими организационными трудностями. Подобные длительные исследования были организованы Медник на датском населении, где хорошо поставлена регистрация случаев наследственных заболеваний. Значение подобных работ очень велико. Действительно, исследуя уже заболевших индивидуумов, трудно определить, какие из патологических признаков болезни являются вторичными от возникшего процесса, а какие действительно конституционально генетические. Кроме того, шизофрения, являясь хроническим заболеванием, по мере своего развития может приводить к последовательному разветвлению и усложнению патогенетических механизмов болезни. Естественно, в этих условиях определение роли каждого отдельного биологического звена в развитии шизофрении очень трудно.

Идеальный материал для выяснения роли генетических факторов при шизофрении представляют пары монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении. 15 таких пар описал и обследовал биологически, клинически и психологически Лоллин и др. (1967). В этих парах близнецов были проанализированы сравнительные биологические исследования по 6 различным показателям. Оказалось, что между больными и здоровыми близнецами не удалось установить различий по следующим тестам:

а) 18-макроглобулин (Фессел),

в) ДМПЕ в моче (Фридгофф),

с) титр агглютинина (Тернер).

Статистически достоверные различия были обнаружены по следующим тестам:

а) связанный с белками сыворотки йод,
в) коэффициент л/п (Фроман),
с) неврологические симптомы.

Понятно, что эти различия определяются иными, чем генетическими, факторами: особенностями внутриутробного развития, особенностями психотического состояния и т. д.

Одной из существенных задач в генетических исследованиях шизофрении является вскрытие механизмов взаимодействия генетических и внешних факторов. Даже самые убежденные сторонники наследственной природы шизофрении не отрицают роли средовых факторов в развитии этого заболевания. В то же время ясно, что действие любого внешнего фактора опосредует через какие-то внутренние биологические механизмы.

В этой связи важно изучить влияние стресса на генетические детерминанты. В последние годы получены интересные данные о прямом действии гормонов, и в частности кортикостероидов, на генетический аппарат клеток.

В лаборатории Касперссона разработан метод определения степени деспирализации ДНК в клетках животных и человека. В основе метода лежит различная способность связывать флуоресцентные красители спирализованными и деспирализованными молекулами (Риглер — 1966).

Исследование этим методом интерфазных ядер лимфоцитов периферической крови больных шизофренией в нашей лаборатории показало, что их ДНК находится в ином функциональном состоянии, лимфоцитах здоровых лиц. Дополнительные эксперименты показали, что эта активизация ДНК лимфоцитов больных шизофренией имеет неспецифический характер. Она возникала после инкубации лимфоцитов с фитогемагглютинином после встречи сенсибилизированных клеток с соответствующими антигенами и т. д. В случае, если эта активация затрагивает определенные локусы ДНК, то стрессовый механизм может усилить продукцию того или иного субстрата или активировать патологический энзим.

Возможно, на этом пути удастся выяснить молекулярные генетические механизмы, активирующиеся под влиянием внешних неспецифических факторов.

Биохимический подход к изучению генотипических особенностей больных шизофренией затруднен в связи со слабой разработанностью ее патогенеза. Стратегия поисков биологических механизмов, определяющих наследование патологических признаков при шизофрении должна основываться на популяционных и клинических данных.

Элементарные популяционно-статистические расчеты показывают, что предрасположение к шизофрении может определяться мутированием во многих локусах, т. е. многими первичными биохимическими дефектами (Эфроимсон и Вартанян М.Е. — 1964, Эрленмайер и Кимлинг — 1966). Можно допустить, что шизофрению ожидает судьба группы олигофрений, из которой последовательно по мере установления биохимических дефектов выделялись отдельные заболевания, обнаруживающие большое внешнее клиническое сходство. Эта тенденция характеризует многие наследственные заболевания, сущность которых в послед-

нее время стала ясной. Так, в основе клинически сходных гликогенозов лежит шесть различных типов наследственных биохимических дефектов, вызываемых различными мутациями. Нормальный синтез гормона щитовидной железы может блокироваться не менее как на шести этапах шестью разными наследственными дефектами обмена.

Полилокусная гипотеза наследования шизофрении объясняет многие трудности при попытке клиницистов понять закономерности передачи этого заболевания. Эта же гипотеза определяет огромные трудности, стоящие перед биологами, изучающими генетическую сущность болезни.

К.К. Монахов, В.Б. Стрелец

К вопросу о структуре функциональных связей между вызванной электрической активностью теменной и затылочной областей коры головного мозга у здоровых людей и больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1970. Т. 70. Вып. 6. С. 864–870.

В предшествующих работах мы неоднократно обращались к данному вопросу и пытались найти адекватные пути исследования нарушений электрической активности мозга при таком психическом заболевании, как шизофрения [1–4].

Развитие современной нейрофизиологии свидетельствует о попытках найти показатели, характеризующие мозг как целостную систему. Это тем более важно, что функциональное нарушение тех или иных сложных реакций организма — будь то условнорефлекторные двигательные реакции или психическая активность человека — связано, по-видимому, не только с нарушением функций отдельных мозговых структур, но в большей степени с нарушением целостной деятельности мозга как высшего органа интеграции и управления организмом в условиях адаптивного поведения.

Изучению интегративных механизмов в деятельности мозга посвящены работы многих исследователей, прибегавших к различным методикам и методическим приемам. Достаточно сослаться на две большие публикации, которые появились в последнее время и которые в достаточной степени освещают современное состояние изучения этой проблемы [5, 6]. Много работ посвящено этой проблеме в плане биокибернетики и моделирования функций мозга. Можно указать на целый ряд сборников, специально посвященных этому вопросу [7–10].

В наших исследованиях мы поставили перед собой задачу, которую можно было бы сформулировать как поиски электроэнцефалографических критериев системной организации в деятельности мозга психически здоровых и больных шизофренией людей. Для этой цели проводилось сопоставление электрической активности мозга таких людей.

Одним из авторов этой статьи [11, 12] было показано, что закономерности пространственного распределения вызванной активности теменной и затылоч-

ной областей у больных непрерывно текущей юношеской шизофренией нарушены, регионарные различия сглажены или извращены; функциональная «специализация» этих областей отсутствует.

В настоящей работе функциональная организация деятельности мозга исследовалась путем установления корреляционной связи вызванной (с помощью световой стимуляции) электрической активностью теменной и затылочной областей.

Исследовались здоровые и больные шизофренией мужчины в возрасте от 20 до 40 лет. Первоначально все больные исследовались вне какого-либо лечебного воздействия нейролептиками (через месяц после их отмены). Часть из них исследовалась также в процессе терапии.

Все обследованные лица были разделены на следующие группы: 1-я группа — здоровые (25 человек); 2-я группа — больные вялотекущей шизофренией до лечения (15 человек); 3-я группа — больные вялотекущей шизофренией в процессе лечения (10 человек); 4-я группа — больные ядерной шизофренией до лечения (18 человек); 5-я группа — больные ядерной шизофренией в процессе лечения (10 человек).

Вызванные потенциалы регистрировались от кожной поверхности головы с помощью 2-канального осциллографа VC-7 (Япония) при монополярном способе отведения (индифферентный электрод на мочке уха слева). Накопление вызванных потенциалов и выделения их из фоновой ЭЭГ производилось суперпозиционным методом по Даусону. Вызванные ответы всех испытуемых подвергались статистической обработке (13], в результате которой получали усредненные характеристики этих ответов для каждой из групп.

За период 600 *мсек* производились замеры амплитуды потенциала в 45 точках кривой вызванной активности в теменной и затылочной областях через равные интервалы времени (13,3 *мсек).* Вычислялась корреляция между отклонением индивидуальных значений величины потенциала от средней по группе в одной и другой области в данной точке разбиения усредненной кривой.

Поскольку каждой из 45 точек на усредненной кривой соответствовало 25 индивидуальных значений (в группе здоровых испытуемых), то корреляция, следовательно, проводилась между 25 парами. Такие вычисления проводились для всех 45 точек.

Корреляция определялась не только между индивидуальными значениями в одни и те же моменты времени, т. е. между соответствующими точками, но и со сдвигом во времени. Например, ряд индивидуальных значений 10-й точки коррелировался не только со значениями 10-й точки другой кривой, но и с 11-й, 12-й и т. д. и с 9-й, 8-й и т. д. точками.

Все вычисления проводились по формуле:

$$r = \frac{\sum_{n=1}^{N}[X_n(t_k)-\bar{X}_n(t_k)][Y_n(t_i)-\bar{Y}_n(t_i)]}{\sigma_k(X)\cdot\sigma_i(Y)},$$

где Xn (tk) — значение амплитуды вызванной электроактивности в теменной области в момент *tk* измерений у n-го исследуемого; *Yn* (t_i) — значение амплитуды вызванной электроактивности в затылочной области в момент *ti,* измеренный также у n-го исследуемого; r_{ki} — выборочный коэффициент корреляции между значениями *Xn (tk)* и $Y_n(t_i)$ для фиксированных *tk* и $t_{i;}$ — среднее значение величины $X(t_k)$, взятой в разные моменты; — среднее значение величины *Y (ti),* взятой в разные моменты; *σk (X) и σi (Y)* — соответственно их квадратические отклонения; N — число исследуемых (в каждой группе);

$\sum_{n=1}^{N}$ сумма реализаций от 1 до N; *σ* — квадратическое отклонение; *n* — числовой ряд (1, 2, 3, . . . N, . . .).

Как уже отмечалось выше, моменты *tk* и *ti,* выбирались через одинаковые промежутки времени или со «сдвигом», кратным 13,3 *мсек.* В целом t_k и t_i определялись от 1 до 45, так как максимальное или общее время исследования равнялось 600 *мсек.* Коэффициенты корреляции для удобства нормировали. Расчеты производили на ЭВМ «Раздан-2». Результаты представлены в виде конечных таблиц-матриц. Уровень значимости коэффициентов корреляции считался достоверным при P≤0,05. На представленных в тексте рисунках обозначены только достоверные коэффициенты в виде черных квадратов и обведенных черным контуром.

Связь между мгновенными значениями амплитуды вызванной электрической активности теменной и затылочной областей у здоровых испытуемых представлена на рис. 1.

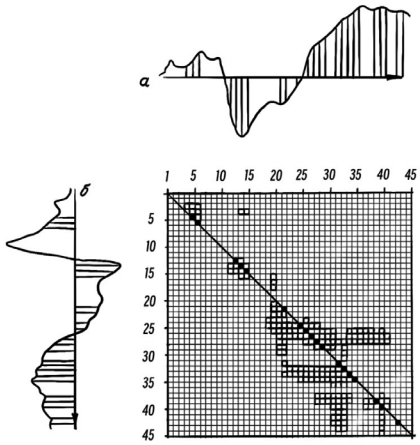


Рис. 1. Коэффициенты корреляции между мгновенными значениями вызванных потенциалов (ВП) теменной и затылочной области у здоровых людей
А — усредненная кривая ВП затылочной области;
Б — усредненная кривая ВП теменной области. Объяснение в тексте.

При числе испытуемых в данной группе, равном 25, статистически значимый коэффициент корреляции (r) при p<0,05 равен 0,42. Приведены усредненные по всей группе испытуемых кривые вызванной активности затылочной и теменной областей. Стрелкой указано направление развития электрического процесса. В верхней части цифровой таблицы-матрицы приведены порядковые номера точек, в которых были произведены замеры кривой электрической активности затылочной, слева — теменной области. Масштабы изображения кри-

вых электрической активности и ячеек матрицы равны. Диагональ на матрице проходит через коэффициенты, означающие корреляцию мгновенных значений амплитуды биопотенциалов в затылочной и теменной областях в одних и тех же точках замера у всех испытуемых, т. е. величину корреляции без сдвига процесса в одной области по отношению к процессу в другой области (на рисунках обозначены черными квадратами по диагонали). Представленная матрица содержит также величины коэффициентов корреляции при временных сдвигах затылочной области по отношению к теменной и теменной области по отношению к затылочной (обозначены квадратами с черным контуром). При рассмотрении коэффициентов корреляции, расположенных по диагонали, можно видеть, что они группируются вокруг трех наибольших значений — в начале развития электрической реакции, в середине и к концу. По обе стороны от указанных наибольших значений существует убывающий градиент. Учитывая величину достоверных коэффициентов, можно обозначить приблизительно три зоны. Первая зона, или первый ряд коэффициентов, расположенных по диагонали, локализуется в начальных точках развития электрического процесса. При соотнесении этих коэффициентов с электрической кривой можно видеть, что они соответствуют начальному периоду развития первой отрицательной волны вторичного ответа. Второй ряд достоверных коэффициентов, также отнесенных к электрической кривой, соответствует начальному периоду развития позитивной волны. Третий ряд достоверных коэффициентов охватывает большую часть фазы развития второй отрицательной волны вторичного ответа. Интересно отметить, что в период развития второго отрицательного колебания на кривой регистрируются волны небольшой амплитуды и каждому подъему кривой соответствует увеличение показателя.

Как отмечено на матрице, достоверные коэффициенты корреляции имеются не только по диагонали, но охватывают определенную зону вокруг нее, что означает наличие достоверной корреляции и при определенном сдвиге между точками измерения мгновенных значений процесса вызванной активности одной области по отношению к аналогичному процессу в другой области. Следовательно, взаимосвязь между мгновенными значениями этих процессов осуществляется не только в одни и те же моменты времени, но и при некотором временном сдвиге.

Таким образом, на основании изложенных результатов можно сказать, что между мгновенными значениями процессов вызванной электрической активности теменной и затылочной областей в норме существует статистически значимая взаимосвязь, расцениваемая нами как показатель сходной работы этих областей у испытуемых данной группы. Эта взаимосвязь существует не во весь период вызванной электрической реакции, а группируется в определенные фазы.

Связь между мгновенными значениями амплитуды вызванной электроактивности теменной и затылочной областей больных вялотекущей шизофренией до лечения представлена на рис. 2. При числе исследуемых данной группы, равном 15, статистически значимый коэффициент (r) при $P<0,05$ был равен 0,51. Рассматривая коэффициенты корреляции, расположенные по диагонали, можно

отметить, что они не сгруппированы так четко в три зоны, как это было отмечено в группе здоровых.

Таким образом, у больных вялотекущей шизофренией до лечения в отличие от нормы связь между мгновенными значениями процессов вызванной электрической активности фактически имеется только в период развития второй отрицательной волны вторичного ответа; очень небольшая зона связи соответствует и началу первой отрицательной волны вторичного ответа.

Связь между мгновенными значениями амплитуды вызванной электроактивности теменной и затылочной областей у больных вялотекущей шизофренией в процессе терапии представлена на рис. 3. При числе испытуемых данной группы, равном 10, статистически значимый коэффициент r при $P<0,05$ был равен 0,63. Как видно на рис. 3, коэффициенты корреляции группируются в две зоны вокруг достоверных значений по диагонали.

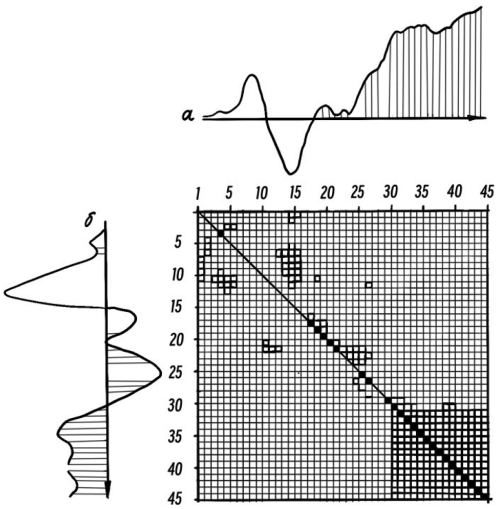


Рис. 2. Коэффициенты корреляции между мгновенными значениями вызванных потенциалов теменной и затылочной областей у больных вялотекущей шизофренией до лечения

Обозначения здесь и на рис. 4 и 5 те же, что на рис. 1.

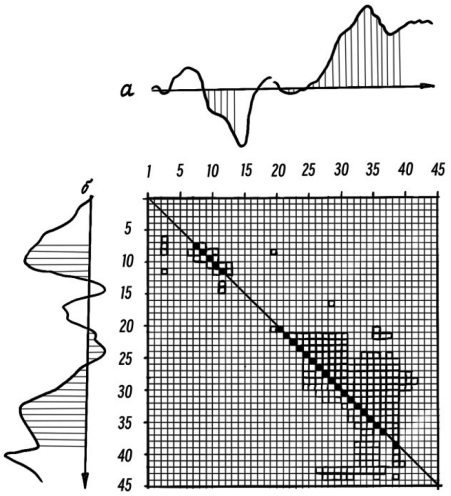


Рис. 3. Коэффициенты корреляции между мгновенными значениями вызванных потенциалов теменной и затылочной областей у больных вялотекущей шизофренией в процессе лечения

Первая зона соответствует окончанию развития первой отрицательной и началу развития положительной волны вторичного ответа в теменной и развитию всей этой волны в затылочной области. Вторая зона достоверных коэффициентов корреляции соответствует развитию второй отрицательной волны вторич-

ного ответа затылочной области, а в теменной области — окончанию развития положительной и развитию второй отрицательной волны вторичного ответа.

Таким образом, у больных вялотекущей шизофренией в процессе терапии статистически значимая связь между мгновенными значениями вызванной активности теменной и затылочной областей отмечается (в отличие от нормы) на двух описанных выше участках развития электрических процессов.

Связь между мгновенными значениями вызванной электроактивности теменной и затылочной областей у больных ядерной шизофренией до лечения представлена на рис. 4. При числе испытуемых данной группы, равном 18, статистически значимый коэффициент r при $P<0,05$ был равен 0,47. Рассматривая коэффициенты корреляции, расположенные по диагонали, видим, что они группируются в две зоны. Первая зона соответствует развитию положительной волны вторичного ответа в обеих областях, вторая — развитию второй отрицательной волны вторичного ответа в обеих областях.

Связь между мгновенными значениями амплитуды вызванной электроактивности теменной и затылочной областей у больных ядерной шизофренией в процессе терапии представлена на рис. 5. При числе испытуемых данной группы, равном 10, статистически значимый коэффициент r при $P<0,05$ равен 0,63. Как видно из рис. 5, на диагонали имеется очень узкий участок достоверной корреляции (всего один коэффициент), соответствующий окончанию развития первой отрицательной волны вторичного ответа в теменной и затылочной областях. Дальше расположена обширная зона достоверных корреляций, которые соответствуют развитию второй отрицательной волны вторичного ответа в обеих областях. Вторая зона, соответствующая развитию второй отрицательной волны вторичного ответа, в процессе лечения больных расширяется по сравнению с аналогичным показателем до лечения и приближается к норме.

В предшествующей работе было показано [11, 12], что корреляционные связи между процессами вызванной активности теменной и затылочной областей у больных шизофренией отличаются от показателей, полученных в норме.

В настоящем исследовании была проведена корреляция между мгновенными значениями вызванной активности в тех же областях. Следует подчеркнуть, что полученные результаты не говорят о связи в развитии электрических процессов двух областей, а свидетельствуют о том соотношении мгновенных значений биопотенциалов, которое возникает в каждый данный момент между одной и другой областью у разных испытуемых. Высокий коэффициент корреляции отражает, таким образом, сходство соотношения мгновенных значений потенциалов в двух точках регистрации в данный момент развития реакции у большинства испытуемых группы. Низкий коэффициент, наоборот, свидетельствует о том, что соотношение мгновенных значений потенциалов различно.

На протяжении развития всей реакции вызванной активности достоверные корреляционные связи существуют лишь в определенные периоды, между которыми отмечается низкая незначимая связь.

При сопоставлении участков высокой корреляционной связи со статистически усредненным вызванным ответом по всей группе здоровых испытуемых

обнаруживается, что эти участки соответствуют начальной фазе развития первой отрицательной волны, начальной фазе развития положительной волны и периоду второй отрицательной волны.

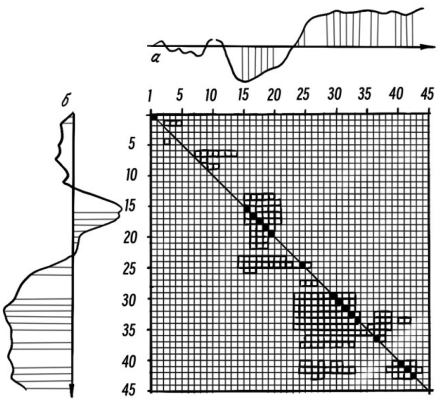


Рис. 4. Коэффициенты корреляции между мгновенными значениями вызванных потенциалов теменной и затылочной областей у больных ядерной шизофренией до лечения

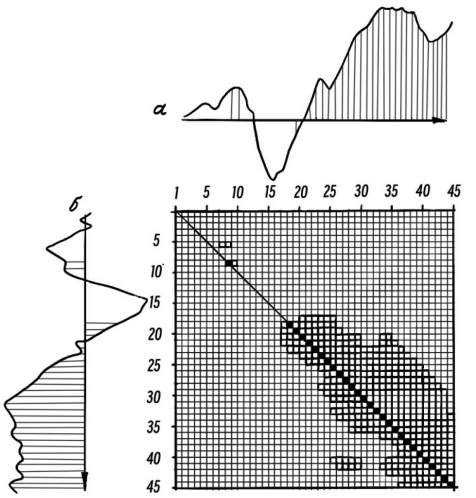


Рис. 5. Коэффициенты корреляции между мгновенными значениями вызванных потенциалов теменной и затылочной областей у больных ядерной шизофренией в процессе лечения

Появление у здоровых испытуемых наибольших коэффициентов в определенные фазы развития вызванной активности, по-видимому, не является случайным совпадением. Прежде всего можно предположить, что это отражает функциональные связи между областями, которые, однако, возникаюn только в определенные моменты времени. В промежутках соотношение мгновенных значений электрической активности в этих областях может быть достаточно разнообразным, что находит свое выражение в снижении уровня корреляции.

Существование корреляционной связи между вызванной активностью различных областей и повышение ее при выработке условного рефлекса было показано в других работах [2–4]. На основании полученных в данном исследовании результатов можно предположить, что связь между вызванной активностью разных областей обусловлена наличием тех периодов в развитии вызванной активности, в которые отмечалось наибольшее сходство в соотношении мгновенных значений потенциалов. Таким образом, проведенный анализ вскрывает внутреннюю структуру корреляционной связи двух электрических процессов.

Остается не вполне ясным, почему именно в эти фазы развития активности возникает наибольшее сходство в соотношении потенциалов двух областей. Если принять во внимание, что вызванный ответ представляет собой стереотипно развивающуюся автоматическую реакцию нервных структур (а это весьма вероятно и подтверждается многочисленными исследованиями), то правомерно предположить существование возникшей в процессе созревания и развития нервных структур программы, по которой происходит последовательное включение отдельных элементов этой сложной реакции.

Опираясь на полученные данные, можно предположить, что периоды наибольшей корреляции указывают на устойчивые и сходные у разных испытуемых процессы в развитии вызванной активности. Поскольку эти периоды совпадают, это, возможно, свидетельствует о том, что они обусловлены деятельностью своеобразных «задающих устройств», которые включаются в определенное время и направляют развитие реакции. Следовательно, программа в данном случае состоит во временном распределении моментов включения «задающих генераторов». В промежутках между запусками происходит затухание процесса. На кривой это выражается в возвращении к изоэлектрической линии. По-видимому, отсутствие подробной программы вызванной активности определяет и обеспечивает вариабельность и приспособляемость ответа в зависимости от состояния субстрата и всей системы мозга в целом.

У больных вялотекущей и ядерной шизофренией корреляция мгновенных значений вызванной активности этих областей также имеет место, но характер распределения периодов выраженной корреляции иной, чем у здоровых. Так, у больных вялотекущей шизофренией высокая корреляция отмечается в основном в период развития и полной выраженности второй отрицательной волны; у больных ядерной шизофренией участки высокой корреляционной связи отмечаются на спаде положительной волны и в период выраженной второй отрицательной волны. В процессе лечения это распределение корреляционных связей изменяется сходно в той и другой группе.

В настоящее время мы не можем дать удовлетворительной интерпретации полученным различиям. Это требует дальнейшей детальной разработки как в исследованиях человека, так и в экспериментах на животных. Можно было бы только высказать мнение о значимости описанного феномена программирования вызванной активности. Исследование этого вопроса позволит вскрыть сущность функциональной организации электрических процессов и выявить по существу, а не феноменологически различия между вызванными ответами здоровых и больных шизофренией.

Таким образом, проведенное исследование показало, что отличия в вызванной активности между здоровыми и больными шизофренией состоят не только в морфологических особенностях кривой, не только в пространственной синхронизации ответов разных областей, но и в иной программе их развития.

Литература

1. *Монахов К.К.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1965. Вып. 12. С. 1865.
2. *Он же.* В кн.: Modern Perspectives in Worid Psychiatry. London, 1968. P. 531.
3. *Он же.* Excerpta med., Inc. Congress Series. 1968. № 171. P. 8.
4. *Он же.* В кн.: Материалы 5-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. 1969. Т. 3. С. 93.
5. *Анохин П.К.* Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М., 1968.
6. Системная организация физиологических функций. М., 1969.
7. Принципы самоорганизации. М., 1966.
8. *Розенблат Ф.* Принципы нейродинамики. М., 1965.
9. Механизмы целого мозга. М., 1963.
10. Современные проблемы электрофизиологии центральной нервной системы. М., 1967.
11. *Стрелец В.Б.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1969. Вып. 5. С. 719.
12. *Он же.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1968. Вып. 1. С. 82.
13. *Ciganek L.* Die elektroencephalographische Lichtreiz — Antwort der menschlichen Hirnrinde. Bratislava, 1961.

А.И. Ойфа

Сенильный церебральный амилоидоз

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1973. № 7. С. 1041–1047.

Со времени первого описания сенильных бляшек [1] (термин впервые употреблен Перузини [2]) мозг психически здоровых стариков неоднократно привлекал к себе внимание исследователей [3–5]. Работами Диври[1], развитыми в дальнейшем Шварцем [6], было показано, что процесс старения мозга неотделим от развития амилоидоза, выражением которого являются сенильные бляшки. Однако амилоидоз известен как общее обменное нарушение. В патогенезе его в настоящее время большое место отводят иммунологическим реакциям [7]. Сложнее понять причины преимущественного отложения амилоида в том или ином органе. В связи с этим было бы важно выяснить, в каком соотношении находятся амилоидоз мозга и амилоидоз внутренних органов в старости. Однако о взаимоотношении церебрального и экстрацеребрального амилоидоза известно мало, хотя введенные в патологоанатомическую практику методы флюоресцентного выявления амилоида [8, 9] дают возможность широкого проведения такого рода исследований.

После того как Шварцем в 1965 г. [10] была выделена (в результате исследования лиц с хроническими психическими заболеваниями) триада сенильного амилоидоза (поражение мозга, сердца и островков Лангерганса поджелудочной железы), группа американских исследователей [11] провела соответствующее исследование частоты амилоидоза у психически здоровых. Исследовав различные органы 83 умерших в разных возрастах (от раннего детского до глубокого старческого) людей, авторы установили увеличение частоты обнаружения амилоидоза «среди нормальной стареющей популяции» после 70 лет. Амилоидоз мозга в этой возрастной группе был найден в 63% случаев, сердца — в 37%, поджелудочной железы — в 30%.

Целью настоящей работы являлось изучение триады Шварца у лиц старше 60 лет. Исследование было проведено на базе специализированной геронтологической соматической больницы. Изучались материалы секции, когда умершие страдали при жизни различными соматическими заболеваниями, исключая тяжелые очаговые поражения мозга.

Всего было изучено 79 случаев. Больные — 49 мужчин и 30 женщин — умерли в возрасте от 60 до 88 лет. По причинам смерти они разделены на 3 группы: 1) умершие от сердечно-сосудистых заболеваний (43 случая), 2) от злокачественных новообразований (22) и 3) от прочих заболеваний (14).

Три случая составляют особую группу — 1 случай плазмоцитомы позвоноч-

[1] Его работы подробно излагаются в помещенной в этом выпуске журнала статье, посвященной Диври.

ника (мужчина 73 лет), 1 случай сенильной деменции (женщина 82 лет) и 1 случай амилоидно-липоидного нефроза (женщина 60 лет). В этих случаях можно было заранее ожидать выраженного амилоидоза внутренних органов (мозга — во втором случае). Поэтому они служили лишь методическим контролем.

В работе использовались люминесцентные методы выявления амилоида; его также изучали в поляризованном свете. Исследовали лобный полюс мозга, сердца и хвостовую часть поджелудочной железы. Замороженные срезы этих органов после формалиновой фиксации обрабатывали тиазиновым красным (в разведениях 1:10 000 и 1:100 000), заключали в глицерин и изучали с помощью люминесцентного микроскопа. В случае обнаружения специфического оранжево-красного свечения производили контрольную окраску срезов конго красным и затем изучали их в поляризованном свете. При обнаружении больших отложений амилоида исследовали другие органы, особенно селезенку, почки и печень.

В 37 случаях в коре лобного полюса мозга были обнаружены сенильные бляшки, причем в 16 случаях их было более 20 в каждом поле зрения. Анатомически выраженных явлений атрофии мозга не обнаружили; отмечалось лишь некоторое истончение извилин и расширение борозд лобных полюсов мозга. Изредка встречалось отложение амилоида в стенках и адвентиции сосудов лептоменингса и внутрикорковых сосудов (рис. 1). Иногда были видны нейроны со светящимися красноватым цветом клубками нейрофибрилл или даже группы таких нейронов. После окраски конго красным в поляризованном свете они светились зеленоватым цветом, т. е. представляли собой альцгеймеровское изменение нейрофибрилл. В связи с этим необходимо отметить, что подробному психиатрическому обследованию больные не подвергались, но в историях болезни можно было найти указания на снижение памяти, различного рода эмоциональные нарушения и т. п. Однако эти явления не выходили за рамки возрастных или обусловленных соматическими заболеваниями расстройств.

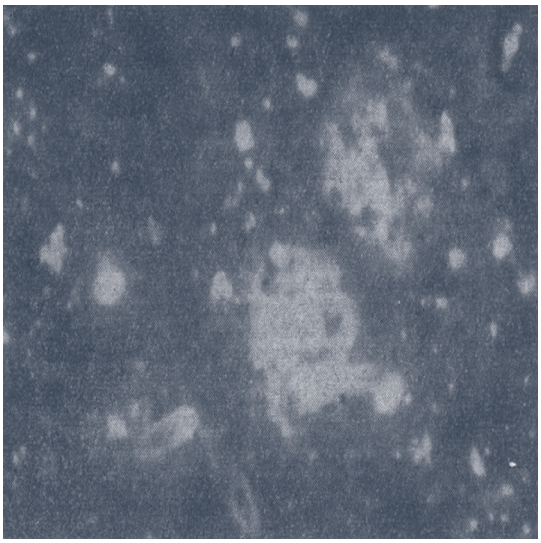


Рис. 1. Свечение масс амилоида в бляшках и стенке капилляра (на фоне менее выраженной аутофлюоресценции липофусцина). Здесь и на рис. 2 и 3 флюорохром тиазиновый красный. Ув. 100х

В 20 случаях амилоид был обнаружен в сердце. Он светился преимущественно в строме и сосудах левого ушка. Причем последнее обычно выглядело атрофичным, а эндокард его — белесоватым, фиброзированным. Этот фиброз не был более выраженным в случаях субэндокардиального отложения амилоидных масс. Лишь в 1 случае макроскопически в задней стенке левого желудочка обнаружен сероватый рубец около 1 см в диаметре, представлявший собой, как оказалось, отложения масс амилоида без признаков разрастания соединительной ткани (рис. 2). Никаких клинических симптомов поражения сердца в случаях, где был найден амилоид, не наблюдалось.

В поджелудочной железе свечение амилоида в части островков Лангерганса было обнаружено в 19 случаях, отмечаясь в строме, стенках капилляров и реже в стенках более крупных сосудов (рис. 3). В экскреторной части железы никаких признаков амилоида обнаружено не было. Поэтому связать часто наблюдаемое при анатомическом исследовании уплотнение поджелудочной железы у умерших в старости с отложениями амилоида не представляется возможным. Не удалось связать наличие или отсутствие амилоидоза с признаками старческого диабета: иногда амилоид сопутствовал гипергликемии, в других случаях этих явлений при жизни у больных не отмечалось. Это соответствует данным Бернса и соавт. [12], которые лишь в половине случаев поражения островков Лангерганса наблюдали диабет.

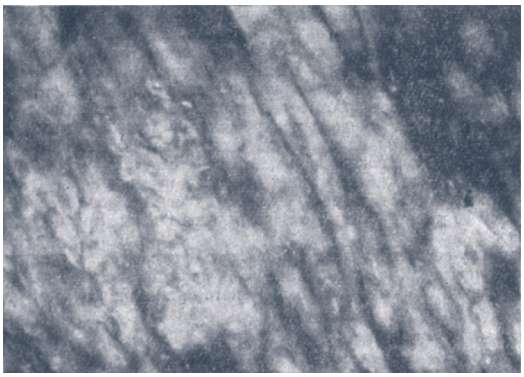


Рис. 2. Массы амилоида среди волокон миокарда. Ув. 200х

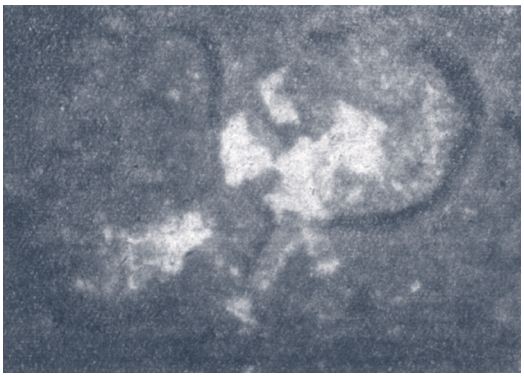


Рис. 3. Амилоид в островках Лангерганса и сосудах. Ув. 100х

Таким образом, если амилоидоз мозга имел место в 37 из 79 случаев (т. е. в 46%), то амилоидные отложения в сердце и в поджелудочной железе наблюдались реже — в 20 и 19 случаях (25 и 24% соответственно). Триаду Шварца, т. е. одновременное поражение мозга, сердца и поджелудочной железы, обнаружили только в 5 случаях. Сочетание поражения мозга и сердца имело место в 4 случаях, мозга и поджелудочной железы — в 8, сердца и островков Лангерганса — в 4, поражение только сердца — в 4, только поджелудочной железы — в 3, а изолированное поражение мозга — в 18 случаях. Мы ни разу не встретили амилоидных отложений в селезенке, почках и печени. Интересно отметить, что их не было даже в том случае (1 наблюдение), когда амилоид обнаружили не только в мозге, сердце и поджелудочной железе, но и в передней доле гипофиза, межальвеолярных перегородках легкого, надпочечника, строме и сосудах капсулы (больной умер в 77 лет от рака желудка с метастазами в печень). В коре головного мозга в этом случае было более 30 сенильных бляшек в поле зрения. За несколько лет до смерти родные отмечали у него повышенную сонливость и апатию.

Поскольку возраст больных к моменту смерти колебался в относительно больших пределах, имелась возможность проанализировать зависимость частоты наличия амилоидоза того или иного органа от возраста.

В табл. 1 представлены данные о частоте амилоидоза в изученных органах (включая те случаи, когда амилоидные отложения были только в одном органе). Методом дисперсионного анализа получена достоверная ($P<0,05$) зависимость между частотой амилоидоза и возрастом исследованных больных. Из представленных данных также следует, что амилоидоз развивается преимущественно после 66 лет (этот возраст в данном отношении является как бы критическим). От 66 до 85 лет частота амилоидоза колеблется в пределах 51–78%, а после 85 лет вновь значительно увеличивается, достигая в возрасте 86–88 лет 100% (у всех умерших после 86 лет нами был обнаружен амилоидоз одного или нескольких органов). Дальнейший анализ показал, что указанная динамика частоты обнаружения амилоидоза в зависимости от возраста достоверно обусловлена поражением мозга.

Таблица 1. Зависимость частоты обнаружения амилоидоза внутренних органов и мозга от возраста

Возраст обследованных (в годах)	Число наблюдений	Частота амилоидоза различных органов, включая мозг (в %)	Частота амилоидоза (в %)
61–65	3	0	0
66–70	10	60	33
71–75	29	51	36
76–80	19	78	61
81–85	11	63	54
86–88	5	100	100

Таблица 2. Зависимость частоты амилоидоза различных органов от характера заболевания, приведшего к смерти

Заболевания	Число наблюдений	Частота амилоидоза (в %)		
		мозг	сердце	Поджелудочная железа
Сердечно-сосудистые	43	56	25	21
Злокачественные новообразования	22	45	27	32
Прочие	14	28	21	21

Выраженность амилоидоза мозга (по числу сенильных бляшек в поле зрения) с возрастом также увеличивалась. Если у умерших до 70 лет (13 человек) более 20 бляшек не встречалось, то в группе умерших в возрасте 71–88 лет такое количество бляшек было обнаружено в 48% случаев ($P<0,05$).

Зависимости между возрастом умерших и поражением сердца и поджелудочной железы установлено не было.

Была проанализирована также частота амилоидоза в зависимости от основного, приводящего к смерти заболевания. Эти данные приведены в табл. 2.

Установлено, что амилоидоз мозга при сердечно-сосудистых заболеваниях встречается достоверно чаще, чем в группе прочих болезней (56 и 28% соответственно; $P<0,05$), и чаще, чем при злокачественных новообразованиях (45%), но в последнем случае различия были недостоверны. Интересно отметить, что амилоидоз сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях встречался не чаще, чем при остальных заболеваниях. Не было и большей частоты амилоидоза внутренних органов при злокачественных новообразованиях, хотя вопрос о связи между этими патологическими процессами в литературе ставился [13, 14].

Необходимо также подчеркнуть, что в группе прочих заболеваний был 1 случай активного сенильного туберкулеза и 1 случай бронхоэктатической болезни. Эти заболевания, являясь ведущими причинами вторичного амилоидоза, в наших наблюдениях не вызвали поражения ни одного из исследованных органов.

Отсутствие амилоида в селезенке, почках и печени, т. е. в органах, где вторичный амилоидоз развивается в первую очередь, а также достоверная связь выявленного микроскопически амилоида с возрастом умерших позволяют отнести обнаруженный амилоидоз к сенильному.

До недавнего времени определение «сенильный» относилось лишь к редкому амилоидному поражению сердца с макроскопическими проявлениями [15, 16]. Однако в настоящее время учитываются и микроскопические проявления амилоидоза, в частности амилоидоза мозга.

Еще в 1929 г. венгерский ученый Гехст [17], изучив 50 случаев сенильной деменции, которая впоследствии стала рассматриваться как одна из форм патологического, обусловленного амилоидозом старения мозга, установил отсутствие амилоида в селезенке, почках и печени. На большом материале (331 случай) аналогичную закономерность распределения сенильного амилоида установил и

Шварц [18]. Автор, однако, не касается отсутствия амилоида в выделительных и депонирующих органах в старости. Это делает неубедительными его взгляды на сенильный амилоидоз как результат «тлеющего» верхушечного или даже петрифицированного туберкулеза легких, так как остается неясным, почему в таком случае не развивается вторичный амилоидоз.

Наличие амилоидоза мозга без одновременного амилоидоза других внутренних органов — факт, вполне соответствующий данным психиатрической клиники о том, что сенильная деменция длительное время может протекать на фоне относительного соматического благополучия. Не случайно поэтому старческое слабоумие характеризовалось как «местный патологически обусловленный гиперсенильный процесс» [19]. В иммунопатологии ныне выделяются органоспецифические заболевания [20]. Это особенно важно для понимания пресенильной деменции, где преимущественное поражение мозга выступает наиболее отчетливо.

Таким образом, сенильный церебральный амилоидоз может быть изолированным как при физиологическом, так и при патологическом старении. Предстоит выяснить, чем обусловлено преимущественное поражение мозга, что является причиной более интенсивного развития амилоидоза этого органа при сенильной деменции и относительно раннего развития при болезни Альцгеймера. Требует объяснения и факт значительного преобладания женщин при этих заболеваниях (78%, по данным Ц.Б. Хаиме [21]). В связи с этим привлекают внимание положение Бернета [20] о сцепленности с женским полом аутоиммунных заболеваний и имеющиеся в литературе данные о потере Х-хромосомы при сенильной деменции [22].

Специального рассмотрения требует также связь амилоидоза с сосудистыми заболеваниями. Общеизвестны и совсем нередки случаи «чистой» сенильной деменции, т. е. протекающей без сопутствующего церебрального атеросклероза и гипертонической болезни. С другой стороны, известны случаи сочетания сосудистого заболевания и атрофических процессов. Однако, как правило, никаких доказательств о патогенетической связи между ними установить не удается. С поражением магистральных сосудов и артериол мозга церебральный амилоидоз, согласно клиническим и гистологическим данным, не связан. Однако исключить влияние изменений в более крупных сосудах мозга на кровоток в капиллярном русле полностью нельзя. В литературе продолжают появляться подтверждения связи сенильных бляшек, даже свежих (молодых), с капиллярами [23]. По-видимому, с изменения проницаемости капилляров мозга начинается процесс образования сенильных бляшек — важнейшего звена патогенеза амилоидных отложений мозга.

Что же объединяет процессы старения и амилоидоза с патогенетической точки зрения? Их единство может быть понято прежде всего с позиций иммунологической теории обоих процессов. Как известно, существует аутоиммунная теория старения [24, 251. В одной из статей английских исследователей ставится даже вопрос о том, что амилоидоз мозга может быть ключом к старению [26]. Возрастная соматическая мутация вызывает «ошибки» синтеза белков, которые

становятся «чужими» для иммунологической системы организма [27]. Так возникают иммунологическая дисфункция [28], диспротеиноз старости, приводящий к амилоидозу. В случае амилоидоза мозга немаловажную роль играет тот факт, что последний является забарьерным органом. Большой интерес могут представлять также работы, в которых было показано, что в крови престарелых животных содержатся антитела к мозгу [29, 30] (сводка распространения сенильного амилоидоза у животных содержится в монографии Шварца [6]).

Есть основания предполагать, что при амилоидозе мозга иммунный комплекс первично откладывается в области базальных мембран капилляров, а сложный, нерастворимый белок — амилоид сенильной бляшки — является приспособлением для «упаковки» антигенных детерминант. В связи с этим привлекает к себе внимание работа Катенкампа и соавт. [31], в которой было установлено, что приблизительно 10% бляшек дают свечение при нанесении меченной флюоресцеином антигаммаглобулиновой сыворотки. Этим исследованием было положено начало иммуноморфологическому изучению антигенного состава амилоида сенильных бляшек.

В проблеме амилоидоза вообще и амилоидоза мозга в частности еще много неясного. Что, например, отличает антигены, возникающие в результате воспалительных процессов и ведущие к вторичному висцеральному амилоидозу (классическому), от антигенов, возникающих за гистогематическими барьерами, которые определяют развитие амилоидоза типа сенильного? Английский исследователь Макл [32] в связи с этим обращает внимание на темп, сроки действия, количество и мощность антигенного раздражения амилоидогенеза, предполагая, что оно действует на фоне сниженной иммунологической реактивности. Считая, что старческий амилоидоз может быть результатом снижения иммунологической активности к нормальной кишечной флоре, автор специально подчеркивает, что это не может быть отнесено к церебральному амилоидозу.

Аутоиммунная теория амилоидоза дает возможность понять некоторые особенности морфологии сенильного процесса в мозге. Организм (и мозг в частности) не реагирует на амилоид как на нечто чужеродное. Общеизвестно, что вблизи или даже внутри сенильных бляшек встречаются клетки микроглии с хорошо выраженными отростками, но никогда не бывает зернистых шаров, являющих собой признак фагоцитоза распадающейся ткани мозга. Вероятнее всего, микроглия является в этом случае «дендритным фагоцитом» (по Бернету [20]) и ей принадлежит важная роль в фиксации антигена. Яниген и Друэ [33] считают, что место образования амилоида определяется клетками ретикулоэндотелиальной системы. Возможно, что такой клеткой в мозге является перицит, который некоторые исследователи относят к микроглиоцитам. Перицит лежит между двумя слоями базальной мембраны капилляра. В базальной мембране были обнаружены ретикулиновые волокна и другие фибриллярные структуры [34], а в свое время В.К. Белецкий и Е.И. Ермоленко [35] обнаружили ретикулиновые волокна в сенильных бляшках. Возможно поэтому, что первичное образование амилоида в капиллярах мозга связано с перицитами, а амилоид сенильных бляшек является периретикулиновым [36].

С помощью электронномикроскопического изучения амилоида была установлена его фибриллярная ультраструктура [37]. Молекулярная биология [38] и разработка моделей фибриллогенеза амилоида [39] позволили предпринять попытку его направленного ингибирования [39, 401. В экспериментах на животных были получены предварительные обнадеживающие результаты с препаратами, являющимися акцепторами водорода (цистеин, унитиол, метионин). Возможно, мы находимся на пороге развития исследований в области профилактики и лечения амилоидоза [41], а это для психиатра означает разработку терапевтических подходов к заболеваниям, связанным с сенильными изменениями мозга.

Литература

1. *Bloq P., Marinesco C.* Sem. med. (Paris). 1892. V. 12. P. 445.
2. *Perusini G.* В кн.: F. Nissl, A. Alzheimer (Hrsg.) Histologiscie und histopathologische Arbeiten uber die grosshirurinde. Jena, 1909. Bd. 3. S. 297.
3. *Fuller S.C.* Proc. Am. Med. Psychial. As., 1911. V. 13; Цит.: Штернберг Э.Я. Клиника деменций пресенильного возраста. М., 1967.
4. *Simchowicz T.* Rev. nevrol. 1924. V. 1. P. 221.
5. *Gelleestedt N.* Upsala Lak-Fdren Forh. 1933. V. 38. P. 193.
6. *Schwartz Ph.* Amiloidosis. Springfield. 1970.
7. *Серов В.В.* В кн.: Струков А.И. Патологическая анатомия. М., 1971. С. 74
8. *Haitinger M., Geiser P.* Arch. path. Anat. 1944. Bd. 312. S. 116.
9. *Schwartz Ph., Kurucz J., Kurucz A.* Presse. med. 1964. V. 72. P. 2979.
10. *Schwartz Ph.* Ibid. 1965. T. 73. P. 3185.
11. *Wright J.R. et al.* Medicine (Baltimore). 1969. V. 48. P. 39.
12. *Beens A.W. et al.* J. Geront. 1964. V. 19. P. 179.
13. *Kimball K.G.* Ann. intern. Med. 1961.V. 55. P. 958.
14. *Azzopardi I.G., Lehner T.* J. clin. Path. 1966.V. 19. P. 539.
15. *Pomerance A.* J. Path. Bact. 1966. V. 91. P. 357.
16. *Ikee Y.* Acta path, jap. 1970. V. 20. P. 423.
17. *Hechst B.* Arch. Psychiat. Nervenkr. 1929 Bd. 88. S. 126.
18. *Schwartz Ph., Beuttas J.* Prax. PneumoL. 1972. Bd. 26. S. 548.
19. *Снежневский А.В.* Клиника так называемого старческого слабоумия: Дис. ... докт. мед. н. М., 1948.
20. *Бернет Ф.* Клеточная иммунология. М., 1971.
21. *Хаиме Ц.Б.* В кн.: Диагностика и классификация психических заболеваний позднего возраста. Л., 1970. С. 286.
22. *Nielsen J.M.D.* Brit. J. Psychiat. 1968. V. 114. P. 303.
23. *Polak M.* В кн.: Symposium on Alzheimer Disease. London, 1970. P. 287.
24. *Wolford R.L.* J. Geront., 1962. V. 17. P. 281.
25. *Comfort A.* Lancet. 1963. V. 2. P. 138.
26. Amiloidosis of Alzheimer's Disease: a Clue to Ageing? Ibid. 1970. V. 2. P. 598.
27. *Медведев Ж.А.* Успехи современной биологии. 1961. Т. 51. Вып. 3. С. 299.
28. *Wolford R.L., Lee S.* В кн.: Immunopathology 4th International Symposium. Basel, 1966. P. 294.

29. *Theeatt J. et al.* J. Geront/ 1971. V. 26. P. 316.
30. *Nady K.* Ibid. 1972. V. 27. P. 173.
31. *Katenkamp D., Stiller D., Thoss K.* Arch. path. Anat. Abt. 1970. Bd. 351. S. 333.
32. *Muckle T.J.* Israel J. med. Sci. 1968.V. 4. P. 1020.
33. *Janigan D.T., Druet R.L.* Ibid. Sci. P. 1035.
34. *Войткевич А.А., Дедов И.И.* Успехи современной биологии. 1972. Т. 74. Вып. 2(5). С. 308.
35. *Белецкий В.К., Ермоленко Е.И.* Сов. психоневрол. 1934. Вып. 1. С. 88.
36. *Missmahl H.P.* Path et Microbiol. (Basel). 1964. V. 27. P. 826.
37. *Корнеева Т.С.* Архив патологии. 1970. Вып. 6. С. 3.
38. *Stiller D., Katenkamp D.* Arch. path. Anat. Abt. A. 1971. Bd. 352. S. 209.
39. *Корнеева Т.С., Сура В.В.* Бюлл. экспер. биол. 1970. № 4. С. 114.
40. *Тареев Е.М., Корнеева Т.С.* Вестник АМН СССР. 1970. № 9. С. 3.
41. *Шамов И.А.* Амилоидоз. Махачкала, 1970.

Г.И. Коляскина, М.Е. Вартанян

Генетические аспекты иммунопатологических механизмов при шизофрении

Biological Psychiatry. 1975. Special publication № 10. S. 48–53.

Успехи, достигнутые клиническими генетиками в последние годы, связаны с открытием новых дефектов метаболизма у человека и описанием сопровождающих их синдромов.

Как правило, эти расстройства, определяемые нарушением одного из путей метаболизма, относятся к моногенным наследственным заболеваниям. Большинство из них подчиняется основному закону Менделя.

Однако одна из основных проблем клинической медицины касается заболеваний, которые не подчиняются закону Менделя. Эти заболевания характеризуются клиническим полиморфизмом и большим количеством транзиторных форм. Они формируют континуум от полного здоровья до выраженных клинических форм внутри одной семьи. Наследственность в этой группе заболеваний обычно рассматривается как полигенная. Между этими полярными моделями наследования (передачи) болезней у человека могут существовать промежуточные варианты. Генетическая интерпретация этих вариантов требует использования таких неопределенных (переменчивых) концепций как различная степень пенетрантности и экспрессии генов и т. п.

Все вышеупомянутые гипотезы можно отнести к шизофрении, но еще не ясны пути передачи заболевания. Ситуация осложняется тем фактом, что почти все модели, предлагаемые различными авторами, подтверждены на клиническом уровне при генетическом анализе шизофрении. Одной из характерных черт современной стадии генетических концепций в отношении шизофрении является устарение классических простых моделей наследования и использование моделей, необычных для клинициста. Это может быть одной из причин того, что многие клиницисты настроены весьма скептически по отношению к генетическим концепциям. В действительности почва для такого скептицизма существует, так как очень часто генетик, формулируя свою концепцию, не может показать, каким путем в абстрактных генетических категориях можно найти клиническое содержание.

Совершенно очевидно удовлетворение, которое испытывает генетик, когда обнаруживается совпадение частоты заболеваемости среди родственников с ожидаемым уровнем, который определен на основе предполагаемой гипотезы. Однако можно также понять и неудовлетворение клинициста, который видит, что различные формы пенетрантности — это абстрактные идеи с совершенно неопределенными клиническими ассоциациями.

Концепция генетика становится менее сомнительной для клинициста, когда

он видит, что две различные модели передачи (трансмиссии, наследования) шизофрении ведут к сходному предсказанию эмпирического риска и хорошо согласуются с действительной заболеваемостью среди родственников. Например, модель, предложенная Slater (1958), предполагает существование одного основного гена с пенетрантностью 25% в гетерозиготах, и модель, предложенная Karlson (1964), предполагающая существование двух генов, одного доминантного и одного рецессивного, с пенетрантностью 80%.

Психиатр склонен рассматривать такое совпадение как результат «чистых игр с математикой» и поэтому сомневается в его значимости. Однако возможность изоморфизма некоторых современных генетических моделей шизофрении заслуживает серьезного рассмотрения.

Действительно, являются ли различные точки зрения, предложенные Kallman, Slater и Karlson, так уж различны? В конце каждой из этих моделей, предполагающих различные гены, всегда постулируется неполная пенетрантность. Очевидно, что концепция неполной пенетрантности необходима во всех этих случаях. Наряду с этими гипотезами существует концепция генетической гетерогенности шизофрении, которая исходит из признания огромного клинического полиморфизма этого заболевания, что дает основание некоторым исследователям (Mitsuda, 1972) рассматривать шизофрению как группу нозологически различных болезней.

Признавая роль генетических факторов в развитии шизофрении, исследователь неизбежно приходит к заключению о существовании некоторых биологических механизмов, определяющих предрасположение к этому заболеванию. В настоящее время трудно сказать, на каком уровне биологических систем в организме создаются специфические признаки, определяющие развитие болезни. Однако изучение этих систем является очень важным при оценке генетически детерминированных признаков у больных шизофренией. Основными принципами в исследованиях такого рода является оценка конкретных биологических механизмов и их связь с наследственными факторами. Естественно, самым простым подходом к решению этой проблемы является изучение сходных биологических признаков в популяции больных шизофренией, а также среди членов их семей.

В связи с этим мы изучили частоту некоторых иммунологических параметров у больных и их родственников. В предварительных исследованиях было показано, что в сыворотке крови части больных шизофренией обнаруживаются антимозговые антитела (Коляскина, Кушнер, 1970). Кроме того, при культивировании в условиях in vitro лимфоцитов периферической крови больных шизофренией, была выявлена бласттрансформация клеток в ответ на введение в культуру мозгового антигена (Коляскина, 1972).

Это является отражением сенсибилизации клеток крови больных шизофренией к белкам ткани мозга.

На основании многих биологических исследований шизофрении, выполненных в институте психиатрии АМН СССР. показано, что самой адекватной классификацией шизофрении является та, которая основана на типе течения заболевания (Снежневский, Вартанян, 1970)

На этой основе выделены следующие типы течения шизофрении.

1. Непрерывный с постепенной деградацией личности, который включает вялотекущую и злокачественную, ядерную формы.

2. Периодическая форма, протекающая в виде приступов с относительно благоприятным прогнозом, в соответствии с другими классификациями она относится к шизоаффективным психозам.

3. Шубообразная форма или смешанная группа, которая также протекает в виде приступов, но течение ее более злокачественное со значительными изменениями личности.

Анализ частоты обнаружения антимозговых антител в сыворотке крови больных шизофренией продемонстрирован в табл. 1. Как можно видеть, частота обнаружения антимозговых антител находится в прямой связи с клиническими параметрами болезни. Самая высокая частота выявления антимозговых антител была характерна для наиболее прогредиентной, юношеской злокачественной шизофрении. Она достигала 32,1%.

Эта группа с высокой степенью достоверности отличалась по этому признаку от группы здоровых, частота обнаружения антимозговых антител в группе больных периодической шизофренией достигала 8,3% и не отличалась от таковой контрольной группы.

Данные, представленные в табл. 1, демонстрируют, что клинико-иммунологические корреляции, выявленные в этой серии исследований, указывают на четкое соответствие в падении частоты обнаружения антимозговых антител от злокачественного полюса к доброкачественным формам.

Длительное изучение появления антимозговых антител в той же самой группе больных показало прямую зависимость частоты их обнаружения от количества обследований.

Как можно видеть на табл. 2, частота выявления антимозговых антител у больных злокачественной шизофренией при однократном тестировании не превышала в данной группе 20,6%. При повторных обследованиях с интервалом в 7 дней частота обнаружения антимозговых антител достигала 51,5%. В этой таблице показано также, что при сходном многократном обследовании здоровых людей, составляющих контрольную группу, частота выявления антимозговых антител значимо не увеличилась.

Данные изучения частоты выявления антимозговых антител у больных ядерной шизофренией в условиях отмены терапии нейролептиками представлены на рис 1. В течение первых 50 дней после отмены терапии нейролептиками частота выявления антимозговых антител у больных колеблется незначительно и в среднем составляет 20–25%. Резкое увеличение частоты выявления антимозговых антител происходит между 51 и 60 днями и достигает 57%, что достоверно отличается от показателей предшествующего периода. Таким образом, изучение появления антимозговых антител в организме больного шизофренией показано, что частота их обнаружения зависит не только от клинических параметров, но и от условий эксперимента.

Таблица 1. Частота выявления антимозговых антител в группах обследованных

Группы обследованных	Позитивная РСК (%)	Р по сравнению с нормой
Здоровые	3,5±2,0	–
Больные шизофренией:		
Непрерывно-текущая форма	27,6±3,6	<0,001
Ядерная форма	32,1±5,0	<0,001
Вялая форма	25,0±5,4	<0,001
Шубообразная форма	19,0±3,6	<0,001

Здесь и в табл. 2, 4, 5, 6 РСК – реакция связывания комплемента.

Таблица 2. Зависимость появления антимозговых антител в сыворотке крови больных шизофренией от кратности обследования

Кратность обследования	Позитивная РСК (%)	
	Здоровые	Больные шизофренией
Однократное	3,5±2,0 p>0,1	20,6±5,3 p<0,02
Многократное	8,3±7,9	51,5±8,8

Изучение особенностей культивируемых лимфоцитов периферической крови больных шизофренией позволило прийти к следующим заключениям. Как можно видеть из табл. 3, содержание бластоподобных клеток в культуре лимфоцитов периферической крови здоровых стимулированной антигеном мозга было небольшим и редко превышало 7,4 клеток на 1000 клеток культуры. В культуре лимфоцитов периферической крови больных шизофренией в присутствии мозгового антигена число бластоподобных клеток значительно выше и составляет при ядерной шизофрении 19,0%, при шубообразной шизофрении 21,9% и при периодической шизофрении 23,7%.

Эти данные можно рассматривать как доказательство возникновения сенсибилизации к мозговому антигену лимфоцитов больных шизофренией.

Очевидно, что после установления некоторых основных клинико-иммунологических корреляций на основании данных, полученных при изучении отдельных характеристик гуморального и клеточного иммунитета у больных шизофренией, встает вопрос о характеристике тех же самых феноменов у родственников больных шизофренией. Было показано, что частота появления антимозговых антител у родственников больных первой степени родства значительно выше таковой у лиц контрольной группы. В то же самое время содержание бластопо-

добных клеток в стимулированной мозговым антигеном культуре лимфоцитов периферической крови в группе родственников больных и в контрольной группе было одинаковым. Анализ этих данных позволяет предположить, что клеточный компонент аутоиммунного процесса при шизофрении не связан непосредственно с генетическими механизмами. С другой стороны, выявление антимозговых антител среди родственников больных шизофренией указывает на значимый вклад генетических факторов в формирование этого феномена.

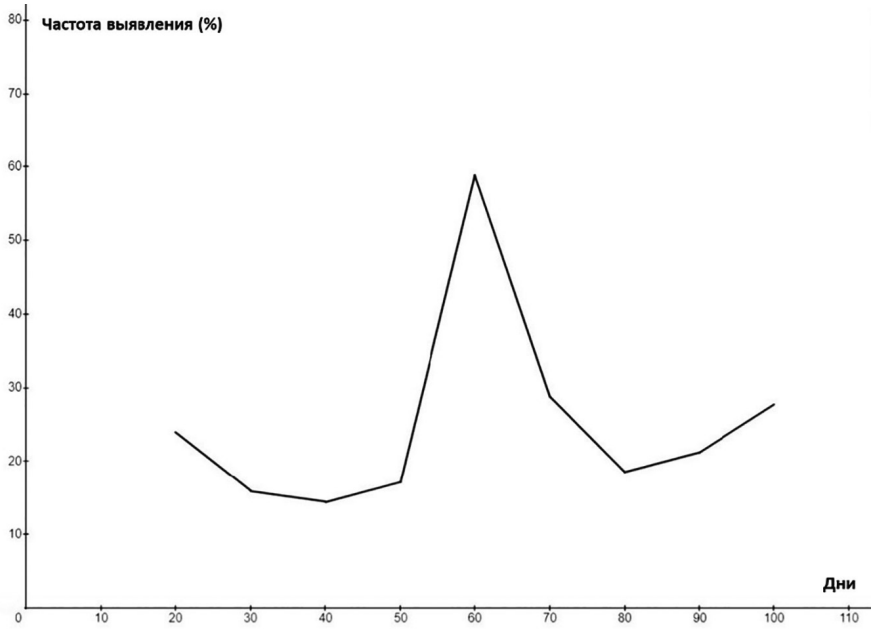


Рис.1 Частота выявления антимозговых антител у больных шизофренией после длительной отмены терапии

Поскольку антимозговые антитела обнаружены только у части больных и их родственников, необходимо было понять, не связано ли появление антимозговых антител у родственников больных с их появлением у пробанда. Из табл. 4 можно видеть, что частота выявления этих антител у родственников была 46,6% в тех семьях, в которых пробанд также имел эти антитела. В противоположность этому, среди родственников больных в семьях, в которых у пробанда антитела не выявлялись, частота обнаружения антимозговых антител составила лишь 3,2%, т. е. была такой же, как у лиц контрольной группы. Эти результаты позволяют с высокой степенью уверенности предположить, что гуморальные иммунопатологические реакции, развивающиеся в организме больного шизофренией, находятся под генетическим контролем.

Таблица 3. Бластоподобные клетки в культуре лимфоцитов больных шизофренией и здоровых

Группы обследованных	Бластоподобные клетки в культуре лимфоцитов крови больных шизофренией (число/1000)	P по сравнению с нормой
Здоровые	7,4±0,6	–
Больные шизофренией:		
Непрерывно-текущая форма	15,9±1,6	<0,05
Ядерная форма	19,0±2,0	<0,01
Вялая форма	14,4±3,9	>0,05
Шубообразная форма	21,9±4,1	<0,05
Рекуррентная форма	23,7±11,7	<0,05

Таблица 4. Частота выявления антимозговых антител среди родственников больных шизофренией

Группы обследованных	Позитивная РСК (%)	P по сравнению с нормой
Родственники:		
РСК позитивных пробандов	46,6±12,8	<0,01
РСК негативных пробандов	3,2±3,2	>0,1

Как уже упоминалось, антимозговые антитела наиболее часто обнаруживались в группе больных непрерывно текущей шизофренией. Частота обнаружения этих антител в сыворотке крови больных периодической шизофренией не отличалась от таковой в контрольной группе здоровых лиц. Сходные результаты были получены при изучении частоты появления антимозговых антител среди родственников пробандов с полярными формами шизофрении.

В табл. 5 продемонстрировано, что среди родственников пробандов с периодической формой шизофрении частота обнаружения антител равнялась 10,2% и не отличалась от таковой в контрольной группе здоровых. В группе родственников больных непрерывно текущей шизофренией антитела обнаруживались у 21,4% обследованных, и эта группа по изучаемому параметру статистически достоверно отличалась от контрольной группы здоровых.

Таблица 5. Частота выявления антимозговых антител у родственников больных разными формами шизофрении

Группы обследованных	Количество	Позитивная РСК (%)	Р по сравнению с нормой
Родственники пробандов с непрерывно-текущей шизофренией	75	21,4±5,5	<0,01
Родственники пробандов с рекуррентной шизофренией	43	10,2±4,8	>0,05

Таблица 6. Частота выявления антимозговых антител у родственников больных шизофренией

Группы обследованных	Количество	Позитивная РСК (%)	Р по сравнению с нормой
Здоровые	87	3,5±2,0	–
Родственники:	136	20,6±3,5	<0,001
Психически здоровые	10	0	–
С нарушением личности	69	27,5±5,4	<0,001
Шизоиды с медленным нарастанием дефекта	42	14,3±5,4	>0,05
Больные шизофренией	15	20,0±10,3	>0,05

Дальнейший анализ результатов, полученных при обследовании родственников больных шизофренией, проводился с учетом их клинической характеристики.

Детально изучая аномалии характера у родственников и используя определенные клинические критерии для оценки психического состояния обследованных, клиницисты-генетики (Шахматова-Павлова и др., 1971) распределили всех родственников больных в 4 основные группы. Лица, относимые к 1-й группе, могут рассматриваться как психически здоровые люди, но с определенными особенностями психического склада. Члены семей, составившие 2-ю группу, отличались выраженной психической аномалией и расценивались как психопатические личности. У лиц, отнесенных к 3-й группе, обнаруживается ряд черт, напоминающих проявления шизофренического дефекта личности, хотя установить в анамнезе манифестных проявлений болезни либо не удавалось, либо они были крайне скудными, но определяли особого рода динамику личности, отличную от таковой, описанной при психопатии. В последнюю, 4-ю группу, входили родственники, у которых была диагностирована шизофрения.

В каждой из этих групп была проанализирована частота выявления антимозговых антител. В результате проведенного анализа было установлено, что частота

появления антимозговых антител у родственников больных зависела от их клинической характеристики. Наиболее часто антимозговые антитела выявлялись среди родственников, которые были квалифицированы клиницистами как лица с психопатическими чертами личности (21,2%). При анализе результатов, полученных при обследовании остальных трех групп родственников больных шизофренией и сравнении их с таковыми в группе здоровых лиц, можно было отметить лишь тенденцию к повышению частоты обнаружения у них антимозговых антител (табл. 4).

Полученные результаты кажутся на первый взгляд парадоксальными у членов семей больных, у которых обнаруживается шизофрения, частота появления антимозговых антител не отличается от таковой в контрольной группе здоровых.

Однако детальный анализ этой группы позволил продемонстрировать, что она состоит из членов семей пробанда больного периодической формой шизофрении и сами родственники больны также этой формой заболевания. Как уже упоминалось неоднократно, больные периодической формой шизофрении и их родственники по частоте выявления у них антимозговых антител не отличаются от контрольной группы здоровых. В то же самое время родственники с выраженными личностными изменениями (психопатическими чертами личности) являлись членами семьи пробандов с непрерывно текущими формами шизофрении, у которых антимозговые антитела обнаруживались достаточно часто.

Обсуждая природу генетических механизмов, контролирующих появление сывороточных антимозговых антител, можно сказать, что невероятно связать их с одним специфическим мутантным геном. Для развития аутоиммунного процесса в организме необходимо возникновение достаточно связанных патофизиологических процессов, например, увеличение проницаемости клеточных мембран или дисфункция клетки, достаточно высокий уровень реактивности организма, появление клонов лимфоидных клеток с повышенной чувствительностью к определенным антигенам и т. п. Естественно, что основа этих сложных процессов вовлекает множество важных генетических факторов. Вот почему мы использовали современные успехи в анализе полигенных человеческих признаков для количественной оценки вклада генетических факторов, детерминирующих иммунологические феномены.

Хорошо известно, что, благодаря работам Falconer (1965), Edwards (1969), Smith (1970) в последние годы, стало возможно количественно оценить генетический компонент полигенных признаков. Основная идея предполагаемой модели следующая: зная частоту распределения маркера в общей популяции и среди родственников больных, возможно оценить вклад генетических факторов в детерминирование данного маркера.

Как упоминалось выше, частота антимозговых антител среди здоровых людей равнялась 3,5%, в то же время среди родственников больных шизофренией она возрастала до 20,6%. Приложение этих цифр к номограмме Falconer дает цифру наследуемости возможности появления антимозговых антител, равную 96%. Однако, как было продемонстрировано Smith и Edwards, модель Falconer имеет систематическое отклонение, и оба автора предлагают модификацию основной

модели. В обоих случаях мы подсчитали корреляцию подверженности между родственниками первой степени родства, которая равнялась 50%; это соответствует наследуемости, близкой к 100%, т. е. близкой к оценке по модели Falconer.

Таким образом на основании наших результатов мы можем заключить, что механизмы, участвующие в развитии иммунопатологических реакций в организме больных шизофренией строго контролируются генетическими факторами и, по всей вероятности, являются компонентом комплекса генотипического предрасположения к развитию болезни.

К.К. Монахов

К вопросу о некоторых нейрофизиологических механизмах психической и высшей нервной деятельности человека

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1975. Вып. 2. С. 230–236.

Изучение механизмов психической и высшей нервной деятельности человека тесно связано с проблемой соотношения двух уровней организации деятельности мозга — психического и физиологического.

Изучение этой проблемы представляет большие трудности в силу малой разработанности основных теоретических вопросов. Между тем при изучении нормальных и патологических психических состояний проблема соотношения психического и физиологического является краеугольным камнем всех логических построений и попыток объяснить механизмы психических нарушений и терапевтических мероприятий.

Имея в виду методический подход, все работы в этом направлении можно разделить на группы.

В первую группу входят исследования, в которых авторы изучали связь между некоторыми психическими феноменами и конкретной реализацией нейрофизиологического процесса. Иначе говоря, в этих работах исходили из предположения, что как в области психической, так и в области нейрофизиологической исследователи имели дело с достаточно элементарными процессами и на этом основании рассчитывали установить связь между двумя уровнями. В качестве примеров можно сослаться на «волну ожидания» Г. Уолтера и соавт. [1], «потенциала готовности» Корнхюбера и Дееке [2], на работы Шагасса [3] и ряд других.

Во второй группе работ исследователи рассматривали соотношение между интегральной характеристикой личности испытуемых и комплексом нейрофизиологических характеристик. Однако если психический феномен был представлен здесь в интегральном виде, то нейрофизиологические характеристики — лишь как комплексы не связанных между собой признаков. В этом направлении работали Гасто, Сол и соавт., Манди-Касла (цит. по Верре [4]) и др. На одном из этапов нашей работы мы также использовали этот путь исследования [5].

В третью группу работ входят исследования, в которых авторы сопоставляли характеристику некоторого психического состояния с интегральной характеристикой нейрофизиологических процессов. То есть в этом случае как бы сближались по своему структурному содержанию феномены одного и другого уровня. Среди этих пока еще немногочисленных работ можно назвать исследо-

вания Клайнса и Коона [6], Д. Уолтера и соавт. [7| и у нас в стране работы школы М.Н. Ливанова [8].

Раздражитель

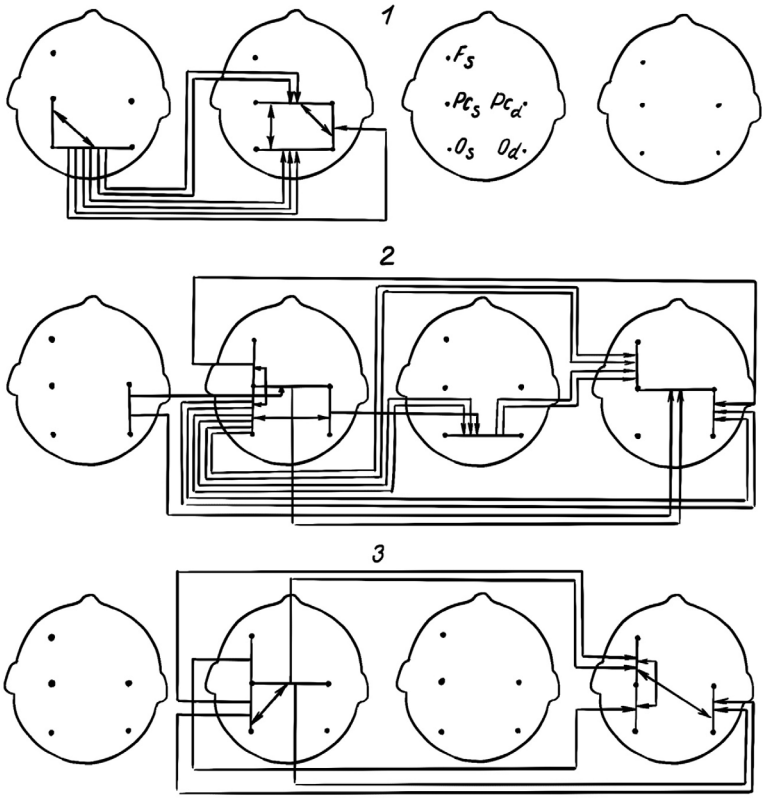


Рис. 1. Нейрофункциональная система при следовом условном рефлексе
В контурах мозга точками обозначены места регистрации вызванной активности; линии между ними —корреляционные связи, вошедшие в сочетания (остальные не обозначены); первые контуры в каждом ряду — состояние электрической активности до предъявления раздражителя; вторые — то же в 1-ю секунду после раздражителя; третьи — то же в 3-ю секунду; 4-е — в 5-ю секунду. Стрелки между линиями показывают, какие сочетания коэффициентов возникают в разных условиях эксперимента. Остальные обозначения в тексте (средние по группе из 33 человек).

Задачей настоящей работы является описание разработанного в лаборатории совместно с коллективом сотрудников — нейрофизиологов и математиков — методического подхода и некоторых результатов, полученных при ис-

следовании нейрофизологических механизмов психической и высшей нервной деятельности.

Выбор адекватного подхода определяется не только наиболее информативной и достаточно полно описываемой моделью для исследования, но и построением общей концепции, разработкой соответствующей методики анализа и интерпретации результатов.

Первоначально была выдвинута гипотеза, определяющая характер нарушений нейрофизиологических процессов при различных клинических состояниях у больных шизофренией [9]. Основной смысл гипотезы сводится к тому, что при нарушении психической деятельности происходит не столько нарушение функции той или иной структуры (ее патологическое усиление или выпадение), сколько нарушение целостной системной организации в деятельности мозга. А.Н. Леонтьев [10], обсуждая вопрос о системной организации деятельности мозга, пишет, что даже нарушение процессов, наступающее вслед за поражением определенного участка мозга, рассматривается в первую очередь не как выпадение функции, а как распад, дезинтеграция соответствующей функциональной системы, одно из звеньев которой оказалось нарушенным.

В силу сказанного целесообразно было бы сформулировать некоторое рабочее определение понятия функциональной системы в связи с изучением психической и высшей нервной деятельности. Так как в вопросе о соотношении психического и нейрофизиологического уровней психические процессы рассматриваются нами как свойства нейрофизиологических процессов не в их отдельности, а в их системной организации, то нейрофункциональная система определяется как закономерная и устойчивая в определенном отрезке времени целостная структура нейрофизиологических процессов, обусловленная предшествующим индивидуальным опытом и наличными условиями внешней и внутренней среды организма и сопровождающаяся специфическими психическими проявлениями или поведенческими реакциями. Таким образом, нейрофункциональная система выступает в качестве носителя психических процессов и отражает качественно новый уровень организации электрических процессов.

Исходя из определения нейрофункциональной системы, в большинстве исследований использовался метод вычисления коэффициентов корреляции как меры связи между электрической активностью разных функциональных областей коры головного мозга. На рис. 1 из проведенной в лаборатории работы представлены три системы — одна получена при восприятии несигнального раздражителя (1), другая при становлении условного следового рефлекса у здоровых людей (2) и третья при невозможности выработать условный рефлекс у больных шизофренией (3). В данном исследовании нейрофункциональные системы представляют собой временную последовательность корреляционных связей между разными функциональными областями коры головного мозга. Достаточно наглядно видно, что первые две системы отличаются временным распределением связей и их множественностью. Третья система бедна связями, что обусловливает отсутствие условной двигательной реакции.

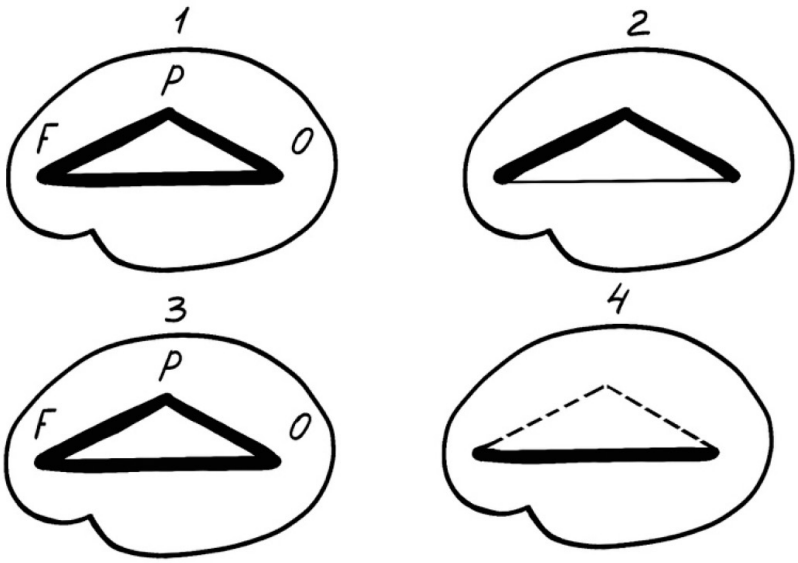


Рис. 2. Нейрофункциональные системы вызванной активности при выработке и угашении условного рефлекса (время между действием раздражителя и ответной реакцией (200–300 мс)
В контурах мозга буквами (F, P, O) обозначены места регистрации вызванной активности; линии между ними — обозначения корреляционных связей; сплошные линии — положительные связи; прерывистые — отрицательные; тонкие линии — величины коэффициентов корреляции от 0,1 до 0,3; линии средней толщины — от 0,31 до 0,6; толстые линии — от 0,61 до 1,0; 1 — выработка условного рефлекса; 2 — упрочение условного рефлекса; 3 — угашение условного рефлекса; 4 — упрочение угашенння (средние по группе из I0 человек).

Нейрофункциональные системы обладают рядом характеристик. Одной из важных является тенденция оптимизации. Этот процесс представляет собой уплотнение, свертывание структуры, когда редуцируются важные вначале и ставшие второстепенным впоследствии отдельные звенья и процессы. В результате этого система, не теряя своей функциональной значимости, приобретает наиболее оптимальную и экономную структуру.

В одной из принятых работ определялась структура корреляционных связей между несколькими функциональными областями при вызванном ответе [11]. Вначале вспышка света не имела сигнального значения, затем она использовалась в качестве условного раздражителя — вырабатывался условный двигательный рефлекс. При первых его появлениях регистрировалась развитая структура положительных связей между тремя областями. В процессе дальнейшей тренировки

условной реакции структура начинала свертываться, уплотняться — снижались связи между лобной и затылочной областями. При угашении условного рефлекса структура вновь развертывалась — все связи между исследованными областями увеличивались. Однако при продолжающемся процессе угашения опять виден был процесс свертывания, хотя в иной форме по сравнению со структурой при упроченном условном рефлексе (рис. 2).

Еще более четкая картина возникает у детей. В этих исследованиях можно было сопоставить структуру связей при проявлении условного рефлекса и при его восстановлении после угашения. При тренировке условнорефлекторной реакции (угашение и последующее восстановление) нейрофункциональная система свертывается и в сущности остаются связи только между лобной и двигательной областями коры.

Попытка определить по аналогии со здоровыми детьми нейрофункциональные системы у больных при условном рефлексе дает следующие результаты. На рис. 3 представлены нейрофункциональные системы у детей, больных шизофренией, при выработке у них условного рефлекса. Условный двигательный рефлекс характеризовался неустойчивостью (в процессе исследования приходилось возвращаться к предварительной речевой инструкции), большими и изменчивыми латентными периодами. Нейро- функциональная система начинала формироваться сразу после предъявления условного раздражителя, но потом к моменту ответной реакции она распадалась. После кратковременной и сразу наступающей фазы консолидации связей в пространственную структуру происходят как бы ее истощение и дезинтеграция. Ответная реакция при этом нарушена. Тренировка (угашение и последующее восстановление) приводит к более устойчивому состоянию системы и стабильным характеристикам ответной двигательной реакции.

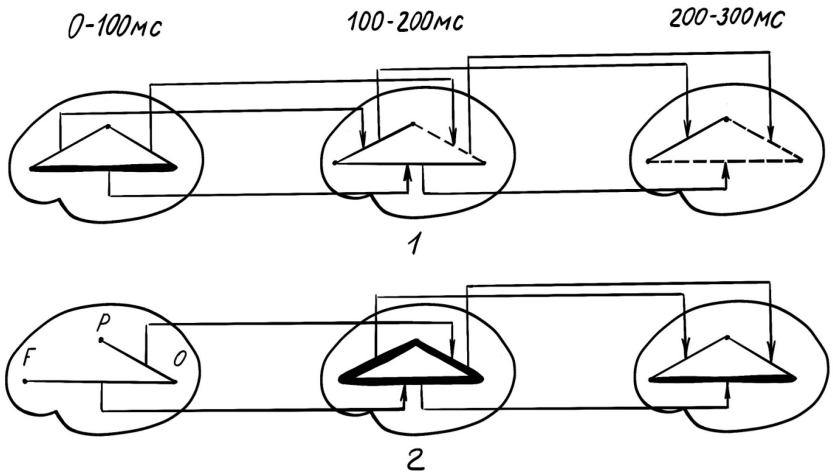


Рис. 3. Нейрофункциональиые системы вызванной активности при выработке у детей условного двигательного рефлекса

Цифры вверху — интервалы времени между действием раздражителя и ответной реакцией. Стрелки показывают динамику изменений соответствующих связей между областями в разное время; / — формирование нейрофункциональной системы при плохо выраженном рефлексе; 2 — то же при хорошо выраженном рефлексе. Остальные обозначения те же, что на рис. 2 (средние по группе из 10 человек).

Хотя внешне этот процесс дезинтеграции и процесс уплотнения нейрофункциональных структур могут быть сходны, они различаются, в частности, тем, что при первом происходит нарушение системы и исчезновение функции.

У больных шизофренией дезинтеграция носит устойчивый, фоновый характер, но в зависимости от нарушений она проходит ряд фаз. Первой фазой является усиление интеграции, более полное развертывание структуры. Это можно проследить на феномене пространственной синхронизации α-ритма у больных параноидной шизофренией на разных этапах заболевания — паранойяльном, параноидном и парафренном [9]. На паранойяльном этапе, который характеризуется как наименее тяжелый в этом ряду, показатель пространственной синхронизации в левом полушарии почти не отличается от такового здоровых людей, а в правом полушарии он резко увеличен по сравнению с нормой. Анализ структуры этого показателя выявил преимущественное усиление связей между лобной и затылочной областями. По-видимому, это усиление связей нужно рассматривать в качестве защитного механизма, направленного на преодоление разрушающих систему влияний, на компенсаторное поддержание необходимого уровня интеграции. В качестве аналогии можно сослаться на пример, приводимый А.Н. Леонтьевым [10]. Во время телефонного разговора при ухудшении слышимости и получении неадекватных ответов собеседник переходит от обычной скороговорки к полному развертыванию артикуляции и грамматически правильному построению фразы, т. е. происходит развертывание структуры. Тем самым обеспечивается удовлетворительная передача информации.

При дальнейшем развитии патологического процесса наступает фаза снижения степени интеграции. Прежде всего она может выражаться в случае нейрофункциональных систем в снижении связей между элементами системы. Затем может наступить выраженная дезинтеграция. На параноидном этапе происходит снижение пространственной синхронизации и уравнивание правого и левого полушарий. На парафренном этапе, при наиболее глубоких нарушениях психической активности, происходит еще большее снижение всех взаимосвязей между функциональными областями.

Описанные выше свойства нейрофункциональных систем — уплотнение как нормальный процесс в динамике существования системы и дезинтеграция как процесс патологический — имеют большое методическое значение. Поскольку уплотнение структуры идет по пути свертывания некоторых промежуточных процессов и связей (и, как видно, аналогичное явление существует в сфере психических процессов), а при патологии наблюдается процесс дезинтеграции, выпадение связей, то из этого следует, что при изучении соотношения психических

и нейрофизиологических феноменов мы сталкиваемся, как правило, со свернутыми системами одного и другого уровня, что затрудняет их интерпретацию и установление связей между ними. Можно думать, что из рассмотрения выпадают звенья, которые позволили бы проследить всю цепочку связей, и что при ограниченности методических приемов эти феномены предстают как не имеющие никакой связи между собой.

Между тем вполне вероятно, что с помощью анализа процесса становления и развития нейрофункциональных систем или просмотра множества различных связей ее элементов можно выявить ту систему, которая лежит в основе данного психического состояния. При патологии это позволит удостовериться в сохранности или дезинтегрированности нейрофункциональной системы. Аналогичная задача решается и на уровне психических процессов.

На основе этих принципиальных положений были предприняты попытки найти такой метод анализа электрической активности мозга, который обеспечил бы получение возможно большего числа характеристик электрической активности и дал бы возможность из этого множества признаков сконструировать модель нейрофункциональной системы. При этом мы руководствовались определенной схемой [12, 13]. Можно предположить, что какие-то условия, ситуация или параметр внешнего раздражителя воздействуют на мозг и вызывают реакцию или некоторое состояние. Это состояние может быть описано в различных понятиях: клинических, психологических, физиологических. Одновременно могут быть зарегистрированы различные электрические характеристики, отражающие нейрофизиологические процессы в центральных аппаратах мозга.

Поскольку прежде всего интерес представляет связь между электрофизиологическими и психическими феноменами, необходимо в пределах одного класса характеристик (например, характеристик электрической активности мозга) установить связь и взаимодействие этих феноменов между собой, т. е. определить систему координации, в данном случае нейрофункциональную систему. Эта система отражает обобщенный феномен, стоящий над конкретными характеристиками и являющийся моделью системной организации электрических процессов. Проделав такую же операцию в другом классе характеристик, например клинических, психологических, можно получить вторую систему координации. Пользуясь математическими способами, можно сопоставить между собой эти системы. В этом случае сопоставляются не отдельные конкретные характеристики, которые могут быть случайными для выяснения соотношения между разного уровня феноменами, а созданные нами модели систем, имеющие разветвленную структуру связей между множеством признаков. Вероятность обнаружить закономерную связь между феноменами значительно увеличивается.

Совершенно очевидно, что подобного рода исследования требуют тщательного планирования эксперимента, единых методических приемов и максимального привлечения математических способов анализа. Эти принципы были реализованы в проведенной ранее работе [14].

У 140 больных шизофренией, у 70 из которых был непрерывный тип течения процесса, а у 70 — периодический, записали ЭЭГ обычным способом, принятым в клинической электроэнцефалографии. Эти ЭЭГ оценивались по 146 признакам. В результате проведенного анализа на электронноцифровой вычислительной машине было выделено 45 сочетаний — 16 сочетаний встречались у больных непрерывной шизофренией и 29 — у больных периодической.

Таким образом, были получены две модели систем, которые, как мы думаем, отражают организацию электрической активности мозга этих больных. Чтобы проверить правильность нашей оценки полученных результатов, с помощью специальной программы было проведено распознавание принадлежности ЭЭГ каждого больного к первой или второй группе. Результаты контроля показали, что в 83% случаев больные были правильно отнесены к соответствующим группам. Но возникало опасение, что любые две группы, образованные случайным разделением больных, позволят создать системы сочетаний, обеспечивающие классификацию. Поэтому были искусственно созданы две группы, каждая из которых содержала равное количество формальных описаний электрической активности мозга больных непрерывной и периодической шизофрений. В результате анализа и автоматической классификации удалось выделить только пять сочетаний и в 75% случаев были получены «отказы» от классификации. Следовательно, в полученных моделях нейрофункциональных систем (мы называем их по аналогии с клинической терминологией электроэнцефалографическими синдромами) действительно отражаются существенные свойства электрической активности мозга в связи с типом течения заболевания, а не какие-то случайные свойства электрической активности.

Полученные и проверенные методом автоматической классификации результаты позволили вернуться к рассмотрению вопроса о свойствах нейрофункциональных систем. Значение последних в изучении соотношения нейрофизиологического и психического уровней наглядно иллюстрируется самим ходом машинного анализа.

Анализ проводился поэтапно.

Первый этап — распределение признаков в первой и во второй группах ЭЭГ. Оно существенно не отличалось и не позволяло разделить эти две группы. Затем было проведено сочетание по два признака. Положительного ответа получено не было. При сочетании по три признака системы уже приобрели некоторую характерность и позволили классифицировать группы примерно на уровне 60%.

И только при сочетании по четыре был получен удовлетворительный результат — совпадение в 83% случаев электроэнцефалографической и клинической классификации.

Следовательно, по мере усложнения структуры нейрофункциональной системы связь между электроэнцефалографическими показателями и типом течения патологического процесса усиливается. Очевидно, эта связь отражается не в каких-то отдельных проявлениях электрической активности, а в определенном уровне их интеграции, т. е. на уровне образования систем признаков или нейрофункциональных систем — электроэнцефалографических синдромов.

Рассмотренное выше свойство уплотнения нейрофункциональных систем нашло также свое отражение в полученных нами эмпирических моделях. В ЭВМ первоначально было введено 146 признаков каждой из 140 ЭЭГ больных. В этом множестве признаков могло быть образовано огромное количество разнообразных сочетаний, тем большее, чем больше элементов в сочетании (приблизительно 2-Ю[7]). При этом были бы получены развернутые системы сочетания признаков, но их количество затруднило бы дальнейший анализ. Поэтому казалось целесообразным, исходя из высказанных выше положений, провести уплотнение, свертывание этих систем. Для этого была введена специальная подпрограмма. В результате были получены только 45 сочетаний, состоящие всего из 36 признаков, т. е. свернутые системы.

Последние обладали высокой информативностью и позволяли дифференцировать обе выделенные группы ЭЭГ. Это объясняется, по-видимому, тем, что их свертывание контролировалось в процессе анализа и образующиеся сочетания сохраняли свою внутреннюю «логику» в рамках поставленной задачи — образование двух дифференцирующих систем.

Проведенные исследования позволяют сформулировать общеметодологические положения для нейрофизиологических исследований при психических нарушениях. Все процессы мозга могут быть представлены в иерархической последовательности. В основании этой иерархии лежат процессы молекулярного уровня. На вершине ее — процессы психической деятельности. Чем выше уровень биологической организации, тем ближе он к уровню психической деятельности. К сожалению, мы не знаем структуры этой иерархии настолько, чтобы сказать, как соотносится и как переходит один уровень в другой. Однако можно высказать некоторые гипотезы.

Процессы каждого уровня биологической организации располагаются в виде некоторого ранжированного ряда, где на одном полюсе находятся те процессы, которые являются более элементарными для данного уровня и могут быть проанализированы с точки зрения процессов нижележащего уровня, а другой полюс, являясь интегральным для данного уровня, может сам быть использован для интерпретации более высокого уровня организации.

Так, на нейрофизиологическом уровне можно рассматривать полюс элементарных нейрофизиологических процессов (клеточная активность, процессы кодирования и передачи информации, возникновение ритмики электрических процессов), которые могут изучаться также с позиций биохимии и биофизики, и полюс психофизиологических процессов, который описывается такими категориями, как нейрофункциональные системы, и обеспечивает определенные интегральные функции — замыкание временных связей, механизмы элементарных форм поведения и пр.

Следовательно, чтобы искать ответы на вопросы о механизмах как самой психической деятельности, так и ее нарушений при патологии, следует обратить внимание прежде всего на тот уровень, который ближе всего к психической деятельности, а внутри него обратиться к тем процессам, которые по своей структуре достаточно интегрированы, чтобы быть сопоставленными с элементарными процессами психического уровня.

Весьма вероятно, что описанные выше модели систем относятся к верхнему полюсу нейрофизиологического уровня и имеют более непосредственное отношение к процессам психического уровня.

Литература

1. *Walter W.G., Cooper R., AIdгidge V.* J. et al. Nature. 1964. V. 203. P. 380.
2. *Kornhuber H.U., Deecke L.* Arch. ges. Physiol. 1965. Bd. 284. S. 1.
3. *Шагасс К.* В кн.: Электронно-вычислительная техника в исследованиях нарушений психической деятельности человека. М., 1971. С. 140.
4. *Werre P.* The Relationship Between Electroencephalographic and Psychological Data in Normal adults. Leiden, 1957.
5. *Монахов К.К., Никифоров А.И., Румянцева Л.К.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1971. Вып. 3. С. 1242.
6. *Клайнс М., Кооп М.* В кн.: Электронно-вычислительная техника в исследованиях нарушений психической деятельности человека. М., 1971. С. 198.
7. *Walter D.O., Rhodes J.M., Ross-Adey W.* Electroenceeph // Clin. Neurophysiol. 1967. V. 22. P. 22.
8. *Ливанов М.Н.* Пространственная организация процессов головного мозга. М., 1972.
9. *Монахов К.К.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1965. Вып. 12. С. 1865.
10. *Леонтьев А.Н.* Проблемы развития психики. М., 1972.
11. *Монахов К.К.* В кн.: Шизофрения. Клиника и патогенез. М., 1969. С. 251.
12. *Он же.* В кн.: Материалы 5-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. М., 1969. Т. 3. С. 93.
13. *Он же.* В кн.: Шизофрения. М., 1972. С. 279.
14. *Монахов К.К., Эпштейн Г.Л., Лобачева В.П. и др.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1972. Вып. 4. С. 481.

Е.И. Солнцева, Р.Р. Лидеман,
В.И. Трубников, В.М. Гиндилис

О возможной роли генетических факторов в повышении нейротропной активности сыворотки крови больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1978. № 5. С. 707–711.

Ранее было показано, что сыворотка крови больных шизофренией обладает повышенной по сравнению с сывороткой крови здоровых людей способностью деполяризировать и инактивировать мембрану нейронов в модельной системе [1].

Задача настоящей работы состояла в изучении роли генетических факторов в детерминации указанной нейротропной активности сыворотки крови. С этой целью исследовали частоту данного биологического признака у родственников больных шизофренией 1-й степени родства (родители, дети, сибсы), не страдающих манифестными формами психоза.

Исследовали сыворотку 85 больных шизофренией (из них 25 пробандов), 36 родственников больных и 58 здоровых лиц.

Распределение больных по формам шизофрении было следующим: непрерывная злокачественная встречалась в 18 случаях, непрерывная вялая — в 28, приступообразно-прогредиентная (шубообразная) — в 23, периодическая — в 16. Группа родственников включала 9 человек с диагнозом: стертая форма психоза, 20 с диагнозом: аномалия характера и 7 здоровых.

Изучение воздействия сыворотки на функциональную активность нервных клеток виноградной улитки проводили с помощью микроэлектродного метода, подробно описанного ранее [1]. Эффект аппликации сыворотки крови оценивали по скорости уменьшения амплитуды потенциалов действия (ПД): , (где ΔA — изменение амплитуды ПД (в %); Δt — время (в мин), за которое произошло наблюдаемое изменение ПД. Для количественной оценки степени генетической детерминации исследуемого показателя использовали два независимых подхода: метод последовательного поиска генетически значимых значений признака [2, 3] и разложение общей фенотипической дисперсии на ее основные компоненты — генетическую и средовую [4].

Результаты определения нейротропной активности сыворотки крови больных шизофренией и здоровых людей приведены в табл. 1, из которой следует, что средняя величина показателя *V* для больных шизофренией достоверно выше соответствующей величины для здоровых людей ($P<0{,}001$). Наиболее высокие зна-

чения данного показателя наблюдались у больных со злокачественной формой непрерывно-прогредиентной шизофрении, наименьшие — у больных периодической шизофренией; больные с вялотекущей и шубообразной формами шизофрении, занимающие промежуточное положение по прогредиентности процесса, и по данному показателю находятся между двумя предыдущими группами.

В табл. 2 представлены результаты определения величины нейротропной активности сыворотки крови у родственников больных шизофренией в сравнении с группой больных в целом и со здоровыми. Как видно из табл. 2, по данному показателю эффект сыворотки крови родственников существенно отличается от эффекта сыворотки больных шизофренией и в то же время группа родственников в целом значимо отличается от группы здоровых лиц. Следует отметить, что достоверных различий по исследуемому биологическому показателю между родственниками, принадлежащими к разным клиническим группам, не было выявлено.

Таблица 1. Нейротропная активность сыворотки крови (V) здоровых людей и больных с различными формами шизофрении

Группа обследованных	n		o	P (по сравнению со здоровыми)
Здоровые	58	0,8±0,1	0,8	
Шизофрения	85	3,1±0,4	3,5	<0,001
злокачественная	18	4,9±1,3	4,5	<0,001
вялотекущая	28	3,2±0,7	3,6	<0,001
шубообразная	23	2,9±0,5	2,5	<0,001
периодическая	16	1,8±0,5	1,7	<0,05

Таблица 2. Нейротропная активность сыворотки крови (V) здоровых людей, больных шизофренией и их родственников

Группа обследованных	n		σ	P	
				по сравнению со здоровыми	по сравнению с больными шизофренией
Здоровые	58	0,8±0,1	0,8		
Больные шизофренией	85	3,1 ±0,4	3,5		
Родственники пробандов, больных шизофренией	36	1,4±0,2	1.1	<0,01	<0.001
злокачественной	7	1,7±0.4	1.0	<0,05	<0.01
шубообразной	20	1,3±0,2	1.0	<0,05	<0,001
вялотекущей	9	1,44±0,4	1.2	недостоверно	<0.01

В табл. 3 представлены результаты изучения величины нейротропной активности сыворотки крови родственников в зависимости от формы течения шизофрении у пробанда. Этот показатель у тех родственников, пробанды которых

страдают заболеванием с выраженной прогредиентностью, повышен и достоверно отличается от соответствующих значений у здоровых людей. В то же время значения этого показателя у родственников, имеющих пробандов с малопрогредиентным течением заболевания, не отличаются от средних значений в группе здоровых.

Таблица 3. Нейротропная активность сыворотки крови (V) родственников в зависимости от формы шизофрении у пробандов

Группа обследованных	n		σ	P	
				по сравнению с больными шизофренией	по сравнению со здоровыми
Здоровые	58	0,8±0,1	0,8		
Больные шизофренией	85	3,1 ±0,4	3,5		
Родственники пробандов, больных шизофренией					
злокачественной	3	2,2±0,2	0,4	<0,01	<0.001
шубообразной	13	2,0±0,3	1.1	<0,01	<0,001
вялотекущей	7	0,8±0,4	0.7	<0,001	недостоверно
периодической	13	0,9±0,2	0.9	<0,001	недостоверно

Полученные данные позволяли предположить, что генетические факторы могут играть важную роль в детерминации межиндивидуальной изменчивости величины нейротропной активности сыворотки крови. В связи с этим была сделана попытка количественно оценить степень этого влияния на исследуемый признак.

С этой целью был использован метод, основанный на сопоставлении частоты лиц с исследуемым признаком в общей популяции (P) с частотой лиц, характеризующихся этим признаком, среди родственников больных шизофренией *(q)*. Процедура данного анализа была подробно изложена в других публикациях [12, 4]|. Полученные в соответствии с указанным методом результаты приведены в табл. 4.

Коэффициент наследуемости данного признака (в рамках аддитивно-полигенной модели с пороговым проявлением) оказывается выше предельного значения, равного 100%, для всех значений признака, предполагаемых в качестве пороговых. Действительно, даже при значении порога, равном 2,5a (ниже которого расположены все обследованные в данной работе здоровые лица), коэффициент наследуемости будет все еще оставаться выше 100%. Полученные результаты могут означать, что модель аддитивно-полигенного наследования с пороговым проявлением признака плохо согласуется с реальными механизмами генетической детерминации повышения нейротропной активности сыворотки крови у больных шизофренией и их родственников. По-видимому, за проявление данного биологического признака ответственно небольшое число специфических генетических факторов — так называемых главных генов (major genes).

Таблица 4. Пороговые значения подверженности проявлению признака (нейротропная активность сыворотки крови) и соответствующие им значения коэффициента генетической детерминации

№	Пороговые значения $\bar{v} \pm K\sigma$	Доля индивидов, у которых показатель V превышает данный порог		Коэффициент корреляции между родственниками по подверженности (r)	Коэффициент генетической детерминации (H%)
		популяция здоровых (p)	родственники (q)		
1	$\bar{v} + 0\sigma$	48,3	70,9	—5,5	— 1106,9
2	$\bar{v} + 0{,}5\sigma$	32,8	63,6	1,7	336,2
3	$\bar{v} + 1\sigma$	13,8	43,6	0,7	150,0
4	$\bar{v} + 1{,}5\sigma$	10,3	34,5	0,6	120,6
5	$\bar{v} + 2\sigma$	3,4	23,6	0,6	114,2
6	$\bar{v} + 2{,}5\sigma$	1,7	16,4	0,5	103,8
7	$\bar{v} + 3\sigma$	0,0	9,1	—	не интерпретируется
8	$\bar{v} + 3{,}5\sigma$	0,0	5,5	—	не интерпретируется

Примечание. V ±Ko, где V — среднее значение исследуемого признака для группы здоровых; σ — стандартное отклонение для группы здоровых; K—переменный множитель.

Косвенным аргументом в поддержку этого предположения мог бы служить факт значимого вклада в общую фенотипическую дисперсию так называемой доминантной генетической компоненты. В связи с этим представляло интерес провести разложение общей фенотипической дисперсии (σ^2_p) исследуемого признака на ее составные компоненты: аддитивную (σ^2_A) и доминантную (a^) генетическую компоненты и общесемейную (аД) и случайную (σ^2_D) средовые компоненты. Методика такого разложения на основе данных о корреляции между родственниками уже была описана [3]. Однако данные семейных исследований позволяли вычислить корреляции только для выборки пар родители — дети (r_{op}=0,32 при n=29) и для выборки пар сибсов (r_{ss}=0,39 при n=21). Это ограничивало наши возможности прямого разложения фенотипической дисперсии на ее компоненты, поскольку в отсутствие данных о близнецах мы получали только два уравнения при трех неизвестных:

$$(1)\ \ \frac{1}{2}\,\sigma_A^2/\sigma_p^2 = r_{op};\ (2)\ \left(\frac{1}{2}\sigma_A^2 + \frac{1}{4}\,\sigma_D^2 + \sigma_{Ec}^2\right)/\sigma_p^2 = r_{ss}$$

Однако, учитывая всю совокупность данных, можно сделать ряд разумных допущений, позволяющих в конечном счете получить приблизительное представление о возможном вкладе генетических компонентов в общую фенотипическую дисперсию. Из выражения (1) прямо следует, что:

$$G_A = \sigma_A^2 / \sigma_p^2 = 2r_{op} = 0{,}64$$

т. е. коэффициент наследуемости в узком смысле (h^2) или вклад аддитивной генетической компоненты в общую фенотипическую дисперсию равен 64%. С другой стороны, если из выражения (2) вычесть выражение (1), получим, что: 1/4 σ(_D^2) + σ(_Ec^2) =0.07 т. е. доля общесемейных средовых факторов, по-видимому, настолько мала, что ею можно пренебречь. Если это действительно так, то положив σ(_Ec^2) =0, получаем σ(_D^2) =0,28. Таким образом, суммарный коэффициент генетической детерминации H=0,64+0,28=0,92, или 92%, что очень близко к значению H=103%, полученному ранее при использовании аддитивно-полигенной модели с пороговым проявлением признака, если в качестве порогового значения принять величину V+2,5 σ.

Общий результат изложенного выше генетического анализа, проведенного на основе двух независимых подходов, состоит в том, что повышение нейротропной активности сыворотки крови больных шизофренией и их родственников находится под достаточно жестким генетическим контролем и соответствующая система генетических факторов включает небольшое число так называемых главных генов с эффектом доминирования или эпистаза.

Переходя к обсуждению всей совокупности результатов настоящего исследования, следует отметить, что повышение нейротропной активности сыворотки крови может рассматриваться как один из биологических маркеров наследственного предрасположения к заболеваниям шизофренического спектра. Об этом свидетельствует тот факт, что по указанному признаку как сами больные, так и их родственники существенно отличаются от здоровых доноров. Однако в обеих выборках (здоровых и больных шизофренией и их родственников) обнаруживается определенная гетерогенность, свидетельствующая о том, что исследуемый признак далеко не исчерпывает все биологические аспекты наследственного предрасположения к шизофрении. Именно поэтому несомненный интерес, с нашей точки зрения, представляют дальнейшие исследования, направленные на изучение возможных корреляций выявленного биологического маркера с другими биологическими показателями, которые рассматриваются в настоящее время в качестве патогенетически значимых маркеров [15].

Не менее важным представляется дальнейшее накопление материала по изучению указанных биологических показателей на специальных выборках моно- и дизиготиых близнецов, что позволит получить прямые оценки различных генетических параметров и проверить их соответствие тем или иным генетическим моделям наследования шизофрении.

Литература

1. *Солнцева Е.И.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1971. № 5. С. 704–711.
2. *Гиндилис В.М., Коляскина Г.И., Лидеман Р.Р. и др.* Тезисы докладов 1-й Всесоюзной конференции по медицинской генетике. М., 1975.С. 106–109.

3. *Гиндилис В.М., Финогенова С.А.* Генетика. 1976. № 8. С. 139–150.
4. *Коляскина Г.И., Кушнер С.Г.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1971. № 5. С. 245–248.
5. *Лозовский Д.В., Домашнева И.В., Кушнер С.Г. и др.* Тезисы докладов 6-го Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Т. 3. М., 1975. С. 397–400.

С.П. Миткевич, В.И. Трубников, Г.И. Коляскина

Генетический анализ ассоциаций антигенов системы HLA с шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1982. № 9. С. 62–65.

Ранее было установлено различие в частоте антигенов АЮ и В12 системы HLA между группами больных с непрерывно-прогредиентной и приступообразно-прогредиентной формами шизофрении [1]. Этот факт, хорошо согласующийся с данными предшествующих клинико-генеалогических исследований о существовании конституционально-генетических различий при разных формах шизофрении [2], обусловил необходимость дальнейшего изучения закономерностей распределения антигенов системы HLA в семьях больных шизофренией.

Таблица 1. аспределение частот (в %) антигенов и гаплотипов системы HLA в контрольной группе здоровых людей (п=130)

Локус А		Локус В									
		B5	B7	B8	B12	B13	B14	B15	B17	B27	B37
		19,2	26,1	14,6	16,9	12,3	3,8	13,8	8,4	6,1	2,3
A1	29,2	1,4	1,7	6,2	0,6	0,1	-0,3	2,4	1,5	0,3	0,7
A2	50,0	2,0	5,3	-1,0	2,5	1,8	-0,2	1,5	0,9	0,3	0,0
A3	29,2	3,4	4,8	0,9	0,6	0,6	0,5	0,0	1,0	-0,1	0,2
A9	17,6	1,2	1,7	-0,3	1,3	1,5	0,2	0,5	0,4	0,1	-0,1
A10	14,6	0,0	-0,3	1,1	0,1	0,7	0,1	-0,1	0,4	1,8	0,0
A11	9,2	1,6	0,5	-0,4	0,4	-0,3	0,3	0,4	-0,2	0,2	0,0

Таблица 2. Распределение частот антигенов и гаплотипов (в %) системы HLA в группе больных шизофренией (п = 87)

Локус А		Локус В									
		B5	B7	B8	B12	B13	B14	B15	B17	B27	B37
		29,8	20,6	16,0	26,4	12,6	0,0	5,7	5,7	10,3	2,2
A1	26,4	0,0	0,9	5,6	1,1	0,2	0,0	0,1	0,8	1,1	1,1
A2	50,5	4,6	1,2	0,6	4,5	4,0	0,0	2,0	2,0	1,0	0,3
A3	31,0	5,1	5,9	1,9	0,6	-0,7	0,0	0,8	-0,6	-0,4	-0,2
A9	13,7	0,0	0,4	0,6	2,3	1,4	0,0	-0,2	-0,2	1,5	0,0
A10	18,3	2,4	0,1	-0,9	0,4	0,6	0,0	-0,3	0,9	0,0	-0,1
A11	11,4	3,1	1,2	0,7	0,3	-0,4	0,0	-0,1	-0,1	0,2	0,0

С помощью микролимфоцитотоксического теста было проведено типирование антигенов HLA у 130 здоровых лиц (контрольная группа), у 35 больных с диагнозом непрерывно-прогредиентной, 44 больных с диагнозом приступообразно-прогредиентной и у 8 больных с рекуррентной шизофренией, а также у 145 родственников 1-й степени родства[1].

Клинико-диагностическая оценка родителей пробандов (65 семей) ранжировалась по следующей шкале: 1 — болен шизофренией, 0,5 — латентная шизофрения, 0,25 — психопатия, 0 — здоров. Для пробандов шкала была более дифференцированной: 3 — непрерывная форма, 2 — приступообразная, 1 — рекуррентная. Такое различие между ранжированием родителей и пробандов было обусловлено тем обстоятельством, что не у всех родителей было проведено детализированное описание клинической картины заболевания.

Методики и сыворотки, использованные при типировании антигенов HLA, описаны ранее [1].

Определение частоты гаплотипов HLA и тестирование неравновесия по сцеплению между локусами A и B осуществлялись по методу Mattiuz и соавт. [3]. Оценки частоты гаплотипов для контрольной группы и групп больных представлены в табл. 1–4. В табл. 5 приведены статистически значимые оценки показателя неравновесия по сцеплению (D) в указанных группах. Можно отметить, что наибольшее число статистически значимых показателей D было получено для непрерывной формы шизофрении, а наименьшее — для контрольной группы. Следует также обратить внимание па противоположные значения показателя D для некоторых гаплотипов при рассмотрении раздельно клинических форм шизофрении, что не позволяет обнаружить неравновесие по сцеплению в суммарной группе больных.

Таблица 3. Распределение частот антигенов и гаплотипов (в %) системы HLA у больных с приступообразно-прогредиентной формой шизофрении (n=44)

Локус A		Локус B									
		B5	B7	B8	B12	B13	B14	B15	B17	B27	B37
		31,8	25,0	2,4	36,3	11,3	0,0	4,5	6,8	6,8	2,2
A1	34,1	0,21	1,2	7,9	-0,6	1,5	0,0	0,8	0,6	2,0	1,1
A2	47,7	1,5	-0,5	2,4	11,8	0,9	0,0	2,2	3,4	0,2	1,1
A3	34,0	6,9	9,0	-1,2	1,2	-1,4	0,0	-0,5	-0,8	-0,8	-0,2
A9	15,9	1,1	0,0	1,6	0,8	2,0	0,0	-0,2	-0,3	0,9	-0,1
A10	9,0	0,4	-0,7	-0,5	3,2	0,9	0,0	-0,1	1,0	1,0	0,0
A11	13,6	5,6	1,6	1,8	-0,4	-0,4	0,0	-0,1	-0,2	-0,2	0,0

[1] Диагностическая оценка обследованных больных и их родственников проведена М.Я. Цуцульковской, Г.П. Пантелеевой и И.В. Шахматовой-Павловой.

Таблица 4. Распределение частот антигенов и гаплотипов системы HLA (в %) у больных с непрерывно-прогредиентной формой шизофрении (n=35)

Локус А		Локус В									
		B5	B7	B8	B12	B13	B14	B15	B17	B27	B37
		28,5	11,4	11,4	14,2	17,1	0,0	5,7	5,7	14,2	2,8
A1	20,0	-2.2	0,9	2,6	2,4	-1,1	0,0	-0,3	1,2	0,7	1,4
A2	51,4	9,0	-0,5	-0,5	-3,7	8,9	0,0	0,8	0,8	0,9	-0,6
A3	25,7	2,9	0,7	4,2	0,5	0,2	0,0	2,8	-0,4	0,5	-0,2
A9	14,1	-1,5	1,1	-0,5	4,2	0,9	0,0	-0,2	-0,2	2,6	-0,1
A10	31,4	6,3	2,3	-1,3	-1,7	-0,1	0,0	-0,6	1,1	-1,7	-0,3
A11	5,7	1,1	-0,1	-1,1	1,3	-0,2	0,0	0,0	0,0	1,3	0,0

Полученные результаты свидетельствуют о наличии генетических различий между рассмотренными клиническими формами шизофрении.

На основании данных о частоте больных шизофренией родственников, из которых все имели один и тот же антиген HLA, была вычислена частота предполагаемого гена «чувствительности к шизофрении», локализованного в области HLA. Оценку возможной частоты этого гена в популяции проводили по методу Karvonen и соавт. [4], принимая распространенность шизофрении в популяции равной 1%. По локусу А системы HLA оценивались антигены 1, 2, 3, 9, 10, 11, и в этом случае частота предполагаемого гена варьировала в пределах 1,3–3,4%. По локусу В оценивались антигены 5, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 17, 27, и соответственные пределы были 1,3–5%. В среднем для всех антигенов установили, что частота гена «чувствительности к шизофрении», наследуемого по доминантному типу, равна 2,3± ±0,25%. Однако следует отметить, что результаты такого подхода ограничены, поскольку они верны лишь для случая редкого доминантного гена «чувствительности к заболеванию».

Далее был использован подход для определения ассоциаций гаплотипов HLA с шизофренией и дискриминации двух основных моделей наследования гена «чувствительности к заболеванию»: аутосомно-рецессивной и аутосомно-доминантной [5]. Особенность данного метода заключается в том, что при истинной ассоциации заболевания с одним из антигенов HLA и вторичной ассоциации через неравновесие по сцеплению с другими антигенами этой же области этот тест не покажет статистически значимого результата.

Тестировали две генетические модели наследования гена «чувствительности» раздельно для приступообразной и непрерывной форм шизофрении. Статистически значимые результаты представлены в табл. 6. Отметим, что для больных с приступообразной формой шизофрении отклонения от неравновесия по сцеплению объясняются наследованием гена «чувствительности» как по рецессивному, так и по доминантному типу. В то же время для непрерывной формы шизофрении ассоциации с гаплотипами HLA объясняются доминантным типом наследования предполагаемого гена «чувствительности».

Таким образом, было показано, что приступообразная и непрерывная фор-

мы имеют генетические различия, отражаемые в распределении гаплотипов HLA среди указанных групп больных. Проведенный анализ позволяет заключить, что в области локализации генов HLA имеются как минимум две группы генов «чувствительности к шизофрении» — одна наследуется по рецессивному типу, а вторая — по доминантному и характерна для непрерывной формы заболевания.

Таблица 5. Статистически значимые оценки показателей неравновесия по сцеплению в исследуемых выборках

Гаплотин HLA	Здоровые (n=130)		Больные (n=87)		Больные с различными формами шизофрении			
					Приступообразной (n=14)		Непрерывной (n=35)	
	D	χ^2	D	χ^2	D	χ^2	D	χ^2
A1,B8	5,0	32,5	4,4	17,3	5,9	9,6		
A1, B37			0,9	5,6			1,2	4,1
A2, B8	-3,3	7,4						
A2, B12					6,2	4,4	-5,9	6,1
A2, B13							6,2	6,8
A3, B7	2,6	4,9	4,0	9,5	6,5	9,7		
A3, B8							3,4	5,7
A3, B15							2,4	6,1
A9, B12							3,7	9,9
A10, B27	1,6	15,6						
A11, B5	1,2	4,2	2,1	4,8	4,4	8,4		

Изучение распределения антигенов системы HLA в общей популяции и группе больных, как правило, ориентировано на установление ассоциаций между антигенами и заболеванием. При этом предполагается, что такого рода результаты могут быть использованы для целей диагностики, лечения и профилактики заболевания. Однако установление самого факта наличия ассоциаций является лишь первым шагом к решению указанных задач. В связи с этим нами были использованы подходы к практическому применению данных фенотипирования системы HLA по ряду антигенов локусов A и B в целях диагностики и медико-генетического консультирования.

Исследования, проведенные в Институте психиатрии АМН СССР [6, 7], убедительно показали, что одно из звеньев предрасположения к развитию психозов шизофренического спектра, несомненно, имеет иммунологическую природу. С другой стороны, как было указано выше, существуют различия в показателях неравновесия по сцеплению между некоторыми антигенами системы HLA для таких клинических форм шизофрении, как непрерывная и приступообразная. В связи с этим была предпринята попытка построить интегральный показатель, с помощью которого можно было бы по данным о фенотипах определенного набора антигенов включать больных в ту или другую из указанных клинических групп.

Таблица 6. Статистически значимые показатели неравновесия по сцеплению для наиболее адекватной модели наследственности гена чувствительности к шизофрении

Гаплотин HLA	Больные шизофренией								
	группа в целом (n=87)			страдающие приступообразной формой (n=44)			страдающие непрерывной формой (n=44)		
	D	Критерий t Стьюдента	тип наследования	D	Критерий t Стьюдента	тип наследования	D	Критерий t Стьюдента	тип наследования
A1, B5							-8,4	2,33	Д
A1, B14	0,7	2,33	Р	0,6	2,0	Р	0,7	2,33	Р
A2, B12				6,1	1,90	Р	-11,4	2,37	Д
A2, B13							12,6	2,57	Д
A3, B15							8,3	2,18	Д
A9, B5							-5,9	2,45	Д
A10, B8	-4,4	2,75	Д	-3,6	2,00	Д	-5,8	2,90	Д
A10, B12							-4,8	2,40	Д
A10, B14				0,3	3,00	Р			
A10, B27	-2,0	2,00	Р				-6,2	3,10	Д

Примечание. Р — рецессивный, Д — доминантный.

Мы рассматривали наличие разных сочетаний антигенов HLA как отражение существования непрерывно распределенной иммунологической предрасположенности к шизофреническим психозам. Интегральный показатель, используемый для определения у больных клинической формы, был получен с помощью линейного дискриминантного анализа [8]. В табл. 7 представлены вычисленные коэффициенты *a1* линейной дискриминантной функции (a,) для каждого из рассмотренных антигенов HLA и их граничное значение (x_0). Если величина ($ai \cdot xi$) — $x_0 < 0$, где Y—показатель дискриминантной функции у отдельного больного, то данный больной относится к группе с непрерывным течением шизофрении, если она равна 0 или больше его — то к группе с приступообразным течением. Здесь значение равно x_1, если *i*-й антиген имеется, и равно 0 в случае его отсутствия, к — число признаков. Отметим, что коэффициенты линейной дискриминантной функции при антигенах HLA=A10 и HLA=B27 имеют отрицательный знак, т. е. наличие этих антигенов свидетельствует о предрасположенности к непрерывному течению шизофренического процесса. Это следует из того, что среднее значение по ЛДФ для больных с непрерывной формой (x=0,4) меньше среднего значения для группы больных с приступообразной формой (x=1,7). Вероятность отнесения больного к группе с приступообразной формой вычисляется по формуле: $P_n = 1/$

[1+exp(x_0—y)], а с непрерывным — $P_n = 1—P_n$. Ошибка диагностики по данной линейной дискриминантной функции равна 28%.

Таблица 7. Коэффициенты линейной дискриминантной функции для диагностики приступообразной и непрерывной форм течения шизофрении по данным фенотипирования антигенов системы HLA

Антигены HLA	Коэффициенты (a_i)
A1	0,716
A10	-1,381
A11	0,932
B5	0,587
B7	1,574
B8	0,659
B12	1,826
B17	1,386
B27	-0,785
Граничное значение (x_0)	1,034

Второй интегральный показатель был получен для целей медико-генетического консультирования. По данным об антигенах системы HLA родителей пробандов и описания их статуса, а также по данным о диагнозах клинической формы шизофрении у их детей было получено уравнение множественной регрессии [9] для предсказания клинической формы заболевания ребенка. Коэффициенты (a_1) уравнения множественной регрессии приведены в табл. 8. Ожидаемая форма течения шизофрении (Ф) ребенка по данным о родителях определяется из уравнения: $Ф = ai\ xi)+a0$, где xi — значение признаков родителей, a_0 свободный член. Поскольку максимальный балл, равный 3, соответствует диагнозу непрерывная форма шизофрении, то коэффициенты с отрицательным знаком для антигенов HLA- A2, HLA-B7 отца и HLA-A11, HLA-B5 и HLA-B12 матери указывают на большую вероятность рекуррентной формы шизофрении потомков в случае наличия этих антигенов у родителей.

Полученные результаты позволяют увеличить надежность прогноза формы шизофрении в совокупности с другими характеристиками, отмечаемыми клиницистами (например, с особенностями преморбида и первого приступа). В то же время очевидное достоинство генетических маркеров состоит в том, что они однозначно определяются и неизменны в течение всей жизни. Следовательно, фенотипирование системы HLA у родственников пробандов позволит получить данные для выделения лиц с повышенным риском развития шизофрении. В то же время эта информация, накапливаемая в генетическом архиве, позволит в дальнейшем использовать ее для целей генетического картирования. С другой стороны, уравнения множественной регрессии статуса детей по маркеру фенотипа родителей позволит создать набор объективных

критериев для осуществления дифференцированного медико-генетического консультирования.

Таблица 8. Коэффициенты уравнения множественной регрессии для прогнозирования формы шизофрении у потомков по данным обследования их родителей

Родители	Признаки	Коэффициенты (a_1)
Отец	Антигены А2	-0,489
	Антигены А11	0,344
	Антигены В7	-0,236
	Антигены В12	0,375
	Антигены В13	0,736
	Антигены В17	0,723
	Психический статус	-0,621
Мать	Антигены А11	-0,492
	Антигены В5	-0,177
	Антигены В8	0,304
	Антигены В12	-0,363
	Психический статус	-0,282
Свободный член (a_0)		2,709

Примечание. Ранжирование психического статуса дано в тексте.

Литература

1. *Миткевич С.П.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1981. № 7. С. 1016–1018.
2. *Шахматова И.В.* Конституционально-наследственные факторы и формы течения шизофрении: Дис. … докт. мед. н. М., 1970.
3. *Mattiuz P., Ihde D., Piazza A. et. al.* In: Histocompatibility Testing. Copenhagen. 1970. P. 193–205.
4. *Karvonen J., Reunala T., Lokki J. et al.* Tiss. Antigens. 1979. V. 14. P. 331–335.
5. *Porta J., McHugh R.* Ibid. 1980. V. 15. P. 337–345.
6. *Koiyaskina G.I., Vartanian M.E.* Brit. J. Psvchiat. 1975. Spec. Publ. № 10. P. 48–53.
7. *Урбах В.Ю.* Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М., 1975. С. 249–277.
8. *Четыркин Е.М.* Статистические методы прогнозирования. М., 1975. С. 69–80.

А.М. Никонов, В.И. Трубников, В.М. Гиндилис

Генетико-корреляционный анализ синдромальных форм шизофрении

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1982. № 3. С. 34–38.

Разработка критериев установления генотипической однородности в пределах отдельных групп больных с учетом обширного клинического разнообразия эндогенных функциональных психозов рассматривается в настоящее время как одна из важных задач психиатрической генетики [1]. С этой точки зрения представляет значительный интерес выяснение того, в какой степени основные клинические формы шизофрении, дифференцируемые в традиционной систематике Крепелина по ведущему синдрому, характеризуются каждая внутри себя достаточной генотипической однородностью и одновременно значимыми генотипическими различиями между собой. В этом случае было бы оправдано рассмотрение синдромальных форм шизофрении не только в качестве обобщенных клинико-диагностических категорий, но и в качестве вполне самостоятельных (хотя не обязательно независимых) генетических и тем самым клинико-патогенетических единиц.

В прошлом сколько-нибудь глубокий анализ указанного вопроса на строгой генетической основе по существу никогда не проводился. Лишь совсем недавно была сделана попытка использовать возможности современного генетико-корреляционного анализа к исследованию старых генеалогических данных Кальмана и Гаррона, полученных на основе синдромальной клинической разработки. Учитывая предварительный характер этой попытки, что обусловлено отсутствием в старых публикациях исчерпывающих первичных данных, мы сочли целесообразным воспроизвести генетико-корреляционный анализ основных синдромальных форм шизофрении на материале специального исследования.

Настоящее исследование основано на материалах клинической разработки медицинской документации и данных психиатрического обследования 200 пробандов (80 женщин, 120 мужчин), представлявших собой случайную выборку из общей популяции больных шизофренией, состоящих на учете в Московском психоневрологическом диспансере № 21 (ПНД). Генеалогические данные получены на основе личного обследования и специального опроса 3–4 близких родственников в каждой семье, сведения о которых уточнялись в различных ПНД по месту жительства соответствующих родственников. В целом по всем семьям изучены материалы о 2045 родственниках, включая родственников 1-й и 2-й степени родства относительно пробанда. Суммарные данные о частоте секундарных случаев манифестных форм шизофрении, полученные для различных классов родственников 1-й степени родства в этом семейном материале, принципиально не отличаются от литературных данных. Для родственников 2-й степени родства была получена определенно заниженная оценка частоты пораженных: 2,1% против 3–4% в литературе [3]. Скорее всего это обусловлено недоучетом некоторой

части заболевших среди дядей–теток и племянников пробандов, поскольку во многих семьях имеется тенденция ограничивать круг родственников, осведомленных о факте психической заболеваемости кого-либо из членов семьи. Кроме того, относительно благоприятные и легкие в клиническом отношении варианты шизофрении обычно с большей полнотой регистрируются среди родственников 1-й степени родства, чем среди родственников 2-й степени. В связи с изложенными соображениями данные по этой группе родственников в дальнейших расчетах не использовались.

Таблица 1. Относительная частота секундарных случаев шизофрении среди родственников пробандов (q_R), коэффициенты корреляции между родственниками (r_R) по подверженности, их стандартные отклонения (s_r) в рамках альтернативной (АФМ) и квазинепрерывной (КФМ) фенотипических моделей и матрица коэффициентов разложения общей фенотопической дисперсии

Тип родственников пробандов	q_r	$r_R(s_r)$		Матрица коэффициентов разложения общей дисперсии		
		АФМ	КФМ	Ga	Gd	Ec
Сибсы	37/425=0,0871	0,079 (0,014)	0,413 (0,037)	1/2	1/4	1
Родители	27/400=0,0675	0,059 (0,013)	0,354 (0,041)	1/2	0	1
Дети	20/221 =0,0905	0,082 (0,019)	0,422 (0,051)	1/2	0	1

Примечание. Здесь и в табл. 3 и 4 Q_p — популяционная частота шизофрении 0.00904.

Оценки популяционной частоты анализируемых клинических форм шизофрении были определены на основании данных о распространенности шизофренических психозов в Москве, взятых из работы В.М. Гиндилиса [2], и данных о соотношении изучаемых клинических форм среди всех шизофренических психозов [4, 5].

Методы генетического анализа, использованные в данном исследовании, подробно описаны ранее. Они включают метод компонентного разложения дисперсии [16], тестирование параметров моногенной модели [7–9], а также анализ генетической гетерогенности клинических форм [10, 11].

На основании сведений о частоте шизофрении в популяции и среди родственников пробандов были вычислены (табл. 1) коэффициенты корреляции между родственниками по «подверженности к проявлению манифестных форм шизофренических психозов» в альтернативной и квазинепрерывной фенотипических моделях (АФМ, КФМ). В табл. 1 представлена также основная матрица коэффициентов разложения общей фенотипической дисперсии подверженности к заболеванию на генетические и средовые компоненты. В данном случае в общей дисперсии дифференцировались аддитивная (Ga) н доминантная (Gd)

генетические компоненты, а также влияние общесемейных средовых факторов (Ec), обусловливающих сходство между родственниками по подверженности к шизофреническим психозам. Влияние случайных средовых факторов оценивалось как разность между полной дисперсией (100%) и суммой величин перечисленных выше трех основных компонент дисперсии. Результаты компонентного разложения общей дисперсии, осуществленной раздельно в каждой из двух фенотипических моделей распределения подверженности, приведены в табл. 2. Если справедлива гипотеза моногенной детерминации шизофрении, то оценки соотносительного влияния генетического и средовых факторов соответствуют результатам, полученным в рамках АФМ. При мультифакторальном характере наследования признака «подверженность к проявлению манифестных форм шизофренических психозов» адекватными являются результаты, полученные в КФМ. С целью выбора одной из этих моделей были оценены параметры моногенной системы на основании данных о компонентах дисперсии в АФМ (табл. 3). Полученные результаты о частоте гена и пенетрантностях генотипов указывают на то, что изучаемому фенотипу «манифестные формы шизофрении» соответствует наследование по квазидоминантному типу (частичное проявление гетерозигот, равное 10,3%) в рамках аутосомной двухаллельной моногенной модели. В то же время наличие существенно неполной пенетрантности генотипов (87% среди больных составляют гетерозиготы) свидетельствует о большей адекватности мультифакториальной модели для описания наследования подверженности к проявлению шизофренических психозов [2]. Таким образом, можно считать, что в целом подверженность к проявлению шизофренических психозов обусловлена преимущественно генетическими факторами (89%), а влияние средовых факторов исчерпывается в основном случайными эффектами и равно 11%.

Следующий этап работы состоял в проведении генетико-корреляционного анализа клинических форм заболевания в рамках мультифакториальной модели. Первичные данные о частоте синдромальных клинических форм шизофрении в общей популяции и среди родственников соответствующих пробандов представлены в табл. 4. Отметим, что, хотя в нашем материале среди родственников пробандов с гебефренической формой шизофрении не встретилось больных родственников с кататонической формой вследствие относительно небольшого объема данной выборки родственников (всего 59 человек), оценка соответствующей частоты пораженных среди родственников была получена на основе специальных перерасчетов с использованием литературных данных [12].

Таблица 2. Компонентное разложение общей фенотипической дисперсии подверженности к проявлению шизофренических психозов

Компоненты дисперсии, %	АФМ	КФМ
Ga	13,26±2,1	76,1±6,3
Ec	5,06±7,0	12,9±19,5
Gd	0	0
Ew	81 ,68	11,0

Таблица 3. Параметры аутосомной двухаллельной моногенной системы, определенные в предположении, что доля фенокопий среди больных шизофренией пренебрежимо мала (ПО=0)

Входные переменные	Искомый параметр	Распределение генотипов среди больных
Qp = 0,00904	Частота гена: p=4,0%	Гомозиготы — 13%
Ga = 0,1326	Пенетрантность гомозигот: $П_2$=76,2%	Гетерозиготы — 87%
Gd = 0,0506	Пенетрантность гетерозигот: $П_1$=10,3%	

Таблица 4. Первичные данные о распределении родственников, пораженных различными клиническими формами шизофренических психозов в семьях пробандов, дифференцированных по аналогичным клиническим формам психозов

Пробанды		Родственники (клиническая форма)								
Клиническая форма	Q_p,%	гебефреническая		кататоническая		простая		параноидная		Всего
		больны	Q_R,%	больны	Q_R,%	больны	Q_R,%	больны	Q_R,%	
Гебефреническая	0,033	2	3,39	0	1,13	1	1,69	1	1,69	59
Кататоническая	0,085	3	1,48	6	2,96	4	1,97	7	3,45	203
Простая	0,189	2	0,48	5	1,21	15	3,62	11	2,66	414
Параноидная	0,597	5	1,42	3	0,85	6	1,71	13	3,70	351

В соответствии со стандартным форматом представления данных генетико-корреляционного анализа клинических форм заболевания полученные в настоящей работе результаты для синдромальных форм шизофрении приведены в табл. 5. В клетках главной (правой) диагонали этой таблицы указаны значения коэффициентов генетической детерминации (H) для каждой из четырех основных синдромальных форм шизофрении. Можно видеть, что полученные значения варьируют от минимального (H=56%) для параноидной формы и до максимального (H=98%) для гебефренической формы. Эти результаты частично совпадают

с данными, полученными в уже упоминавшейся работе [1]. Основной интерес в данном типе анализа представляют значения коэффициентов генетической корреляции между рассматриваемыми клиническими формами. Соответствующие результаты представлены в табл. 5. Из полученных результатов видно, что между рассматриваемыми синдромальными формами имеется генетическая корреляция, указывающая на общность их систем генетической детерминации. С целью упорядочения синдромальных форм по степени общности их систем генетической детерминации был проведен кластерный анализ коэффициентов генетической корреляции из табл. 5, результаты которого графически представлены дендрограммой (см. рис.). Можно видеть, что гебефреническая и кататоническая формы имеют наибольшую генетическую общность (91%), тогда как простая форма со всеми остальными имеет всего лишь 68% общих генетических факторов. В связи с этим было проведено тестирование модели единой подверженности для изучаемых клинических форм (т. е. коэффициент генетической корреляции — rg=1 между всеми этими формами). Из полученных данных можно отметить, что гебефреническая и кататоническая формы могут рассматриваться как формы в узком смысле (т. е. более отягощенные по подверженности к заболеванию) относительно простой формы. Равным образом кататоническая и простая формы могут рассматриваться как более отягощенные относительно параноидной формы. Во всех этих случаях эмпирические значения Σ^2 статистически были меньше критического ее значения для 5% уровня значимости (Σ^2=7.8). Другими словами, предположение о полной генетической корреляции между всеми указанными формами не может быть отвергнуто на основе имеющихся данных. Формально это означает, что речь идет фактически об одном заболевании с единой генетической причиной независимо от синдромальных клинических различий между отдельными группами. С точки зрения дифференциации независимых систем детерминации шизофренических психозов можно сказать, что традиционная систематика клинических форм шизофрении по ведущему синдрому не позволяет этого сделать.

Таблица 5. Генетико-корреляционный анализ клинических форм шизофренических психозов, дифференцируемых в синдромальной систематике Крепелина, при тестировании модели единой подверженности (I) и тестировании модели разных подверженностей (II)

Клиническая форма	Гебефреническая	Кататоническая	Простая	Параноидная
Гебефреническая	H=98%	r_g=0.91	r_g=0.61	r_g=0.88
Кататоническая	I. 9.5 II. 2.9	H=82%	r_g=0.72	r_g=0.70
Простая	I. 15.4 II. 3.5	I. 10.3 II. 4.7	H=77%	r_g=0.69
Параноидная	I. 70.8 II. 12.6	I. 37.6 II. 4.8	I. 42.4 II. 6.6	H=56%

Существование высоких генетических корреляций между формами может быть обусловлено как реальной генотипической однородностью всех больных шизофренией, так и следствием неадекватной клинической группировки, при которой выделенные формы отражают вторичные аспекты патологии, являясь сами генотипически гетерогенными [1]. В связи с этим необходим поиск критериев дифференциации таких клинических форм, которые отражали бы максимально однородные группы больных, а генетическая корреляция между отдельными формами была бы настолько минимальной, насколько это допускает реальная генетическая система детерминации подверженности к проявлению психозов [2].

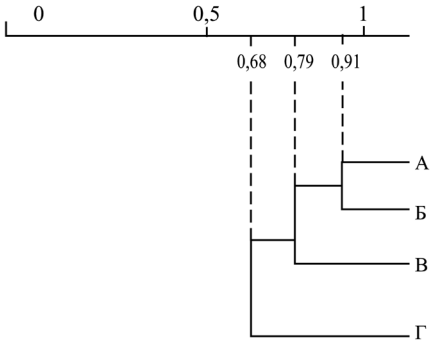


Рис. 1. Дендрограмма матрицы генетических корреляций между отдельными синдромальными формами шизофрении
А — гебефреническая; Б — кататоническая; В — параноидная; Г— простая.

В заключение, по-видимому, необходимо подчеркнуть, что накопившиеся к настоящему времени данные по клинической генетике шизофрении, включая и результаты настоящего исследования, могут быть использованы для разрешения старой дискуссии отечественных психиатров о принципах систематики клинических форм шизофренических психозов [13]. На наш взгляд, генетические данные убедительно свидетельствуют о том, что принцип «ведущего синдрома», так же как и определенно искусственное объединение двух принципов («синдромального» и «по типам течения») в рамках одной систематики, не может служить основой для генетического изучения структуры наследственного предрасположения психозов шизофренического спектра.

Литература

1. *Гиндилис В.М., Шахматова-Павлова И.В.* Вестник АМН СССР. 1979. № 7. С. 14–23.
2. *Гиндилис В.М.* Генетика шизофренических психозов: Дис. … докт. мед. н. М., 1979.
3. *Гиндилис В.М.* В кн.: Сухарева Г.Е. Лекции по психиатрии детского возраста. М., 1974. С. 289–301.

4. *Гонопольский М.Х.* Ежегодник научных работ Алма-Атинского ин-та усовершенствования врачей. 1970. Т. 5. С. 360–363.
5. *Красин Е.Д.* В кн.: Проблемы психоневрологии. М., 1969. С. 199–201.
6. *Nance W.E., Corey L.A.* Genetics. 1976. V. 83. P. 811–826.
7. *James J.W.* Ann. hum. Genet. 1971. V. 35. P. 47–49.
8. *Suarez B.K., Reich T., Trost J.* Ibid. 1976. V. 40. P. 231–244.
9. *Fishman P.M., Reich T., Suarez B.K. et al.* Am. J. hum. Genet. 1978. V. 30. P. 283–292.
10. *Reich T., James J.W., Morris C.A.* Ann. hum. genet. 1972. V. 36. P. 163–184.
11. *Smith C.* Ibid. 1976. V. 39. P. 281–291.
12. *Rosenthal D.* Genetics Theory and Abnormal Behavior. New York, 1970.
13. Вопросы систематики шизофрении и клиники, патогенеза и лечения черепно-мозговых травм / Под ред. В.М. Банщикова. М., 1967. С. 5–98.

М.Е. Вартанян

Генетика психических заболеваний

Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. Т. 1. М., 1983. С.115–133.

Доказательства роли наследственных факторов в возникновении психозов в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов — один из главных аргументов биологической природы психических заболеваний.

Психиатрическая генетика представляет собой важный раздел генетики поведения. Ее успехи всегда зависели как от прогресса общей генетики и развития ее методов, так и от совершенствования методов анализа поведенческих реакций животных и человека.

Синтез и выделение изолированных генов, расшифровка механизмов реализации генетической информации и уточнение пути от гена к признаку, а также создание методологии многомерного анализа генетически детерминированных признаков человека в норме и патологии открыли новые пути к изучению наследственно обусловленных аномалий поведения, в том числе и психических заболеваний. К этому следует добавить прогресс самой нейробиологин, который существенно изменил наши представления о принципах функционирования центральной нервной системы от изолированных нейронов и их ансамблей до сложных функциональных систем головного мозга в целом. На этой основе возникло новое направление генетики поведения — генетика системогенеза.

Многочисленные работы ранних авторов сегодня утратили эвристическое значение и представляют лишь исторический интерес. Тем не менее многие принципиально новые подходы в современной клинической генетике психозов основаны на достижениях 20–30-х годов. В эти годы определились популяционный, генеалогический и близнецовый подходы к генетике болезней с наследственным предрасположением, в том числе психозов.

Каждый подход имеет самостоятельное значение, хотя в ряде случаев исследователи используют их одновременно и в различных комбинациях. Например, генеалогический подход можно сочетать с исследованием близнецов, популяционные (эпидемиологические) исследования можно комбинировать с генеалогическими исследованиями и т. д. Используют клинические (описательные), биохимические, цитогенетические, нейрофизиологические и другие методы исследования; например, при популяционном подходе — биохимический скрининг (исследование ферментов, продуктов обмена и др.), как при изучении фенилкетонурии, галактоземии, болезни Тея–Сакса и др. При генеалогическом подходе для изучения наследования отдельных патологических признаков болезни в пределах семьи, кроме клинико-описательного метода, применим метод биологических маркеров. Наконец, близнецовые исследования могут включать методы цитогенетического анализа. Возможности подобных сочетаний весьма широки и далеко не исчерпываются приведенными примерами.

Популяционные исследования

Популяционные исследования психических болезней — изучение их распространенности и распределения среди населения — очень важны для понимания их генетической природы.

Существует главная закономерность — относительное сходство показателей распространенности эндогенных психозов в смешанных популяциях различных стран (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность шизофрении и других заболеваний в разных странах

Диагноз	Показатели на 1000 населения	Страна	Автор, год
Шизофрения	6,8–7,2	США	Wing J., 1977
	8,2	США	Fremniing K., 1951
	4,6 (2,3–4,7)	США	Babigian H., 1975
	2,0–10.0	США	Turns D., 1980
	3.1	Англия	Wing J., 1977
	1,9–9,5	Европейские страны, обобщенные данные	Babigian H„ 1975
Маниакально-депрессивный	0,59–1,3	США	Wing J., 1977
психоз	1,2–1,6	Дания	Fremming K., 1951
	3.7	Англия	Wing J., 1977
	0.2	Япония	Kato M., 1974
Депрессии разного генеза	1.0–5,0	Англия	Rees W., 1967
	0,8–1,3	США	Wing J., 1977
	7,0	Дания	Nielsen J. et al., 1961
	7.5	Англия	Lehman H., 1971
	5,1	Англия	Wing J., 1977

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что там, где учет и выявляемость заболевших отвечают современным требованиям, распространенность эндогенных психозов приблизительно одинакова.

Незначительные различия данных, по мнению авторов, скорее всего можно объяснить диагностическими расхождениями в пределах отдельных клинических школ и направлений. Многочисленные попытки продемонстрировать зависимость распространенности эндогенных психозов от различных средовых факторов пока не имели успеха.

К сожалению, нельзя сопоставить распространенность эндогенных психозов в пределах ограниченной популяции за относительно большой период (70–90 лет) из-за отсутствия точных эпидемиологических данных. Сравнительный анализ динамики распространенности психозов в населении провести очень трудно.

Для наследственно обусловленных эндогенных болезней (шизофрении и маниакально-депрессивного психоза) характерны высокие показатели их распространенности в населении. Вместе с тем установлена пониженная рождаемость в семьях больных шизофренией. Меньшая репродуктивная способность больных шизофренией, объясняемая длительным пребыванием в стационаре и отрывом от семьи, большим числом разводов и спонтанных абортов и другими факторами, при прочих равных условиях неминуемо должна была привести к уменьшению показателей заболеваемости в популяции.

Однако, по результатам популяционно-эпидемиологических исследований, ожидаемого уменьшения числа больных эндогенными психозами в популяции не происходит. Это обстоятельство навело ряд исследователей на мысль о существовании механизмов, уравновешивающих процесс элиминации из популяции шизофренических генотипов. Предположили, что, в отличие от самих больных шизофренией, гетерозиготные носители (некоторые родственники больных) обладают рядом селективных преимуществ, в частности повышенной по сравнению с нормой репродуктивной способностью. Действительно, было доказано, что частота рождения детей у родственников первой степени родства больных выше, чем средние цифры рождаемости в данной группе населения. Другая генетическая гипотеза, объясняющая большую распространенность эндогенных психозов в популяции, постулирует высокую наследственную и клиническую гетерогенность этой группы болезней. Другими словами, объединение под одним названием болезней, различных по своей природе, приводит к искусственному завышению показателей распространенности болезни в целом.

Современные генетико-математические подходы к изучению разных моделей наследования в репрезентативных (не выборочных) группах больных с эндогенными психозами (с охватом всех их основных форм) должны способствовать решению этих вопросов.

Семейные (генеалогические) исследования

В основе генеалогических исследований психических заболеваний лежит клинико-генетический анализ родословной больного (пробанда) тем или иным видом психоза.

Генеалогический подход при изучении природы психических болезней используется для решения следующих задач: установления типа наследования конкретной болезни или ее отдельной клинической формы; изучения наследственного полиморфизма психозов; исследования проблемы сцепления генов; оценки мутационного процесса; обоснования теоретических и практических сторон медико-генетического консультирования.

Изучение семей пробандов, страдающих психическими болезнями (шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, эпилепсией, некоторыми формами олигофрении), убедительно показало накопление в них случаев психозов и аномалий личности. Суммарные данные многочисленных генеалогических исследований родословных больных приведены в табл. 2.

Помимо выраженных случаев манифестных психозов в семьях больных эндогенными психозами, многие авторы описывали широкую гамму переходных, неразвитых форм болезни. Выраженность и клиническое разнообразие промежуточных форм (латентные или вялотекущие варианты болезни, шизоидные психопатии и т. п.) послужили объектом многочисленных классификаций и систематик [Шахматова И.В., 1972; Wonder P.H., 1972].

Таблица 2. Риск заболевания для родственников психически больных (в процентах)

Заболевание пробанда	Родители	Братья, сестры	Дети	Дяди, тетки
Шизофрения	14	15–16	10–12	5–6
Маниакально-депрессивный психоз	16	18	18–20	8–10
Эпилепсия	12	14	8–10	4–5

В недавних работах сотрудников Института психиатрии АМН СССР получены данные о зависимости характера психических аномалий в пределах семьи от типа заболевания пробанда. В табл. 3 приведены результаты этих исследований; из них видно, что среди родственников пробанда, страдающего непрерывнотекущей шизофренией, накапливаются случаи психопатий (особенно шизоидного типа). Число секундарных случаев манифестных психозов со злокачественным течением значительно меньше. Обратное распределение психозов и психопатий наблюдается в семьях пробандов с рекуррентным течением шизофрении. Здесь (см. табл. 3) число манифестных случаев практически равно числу случаев психопатий. Приведенные данные свидетельствуют о том, что генотипы, предрасполагающие к развитию непрерывного и рекуррентного течения шизофрении, существенно отличаются друг от друга.

Таблица 3. Частота психических аномалий у родственников первой степени родства (в процентах) пробандов с различными формами течения шизофрении

Форма течения шизофрении у пробанда	Манифестные психозы	Психопатии
Непрерывная	12.7	45.8
Приступообразно-прогредиентная	14.5	35.5
Рекуррентная	20.0	21.2

Множество психических аномалий, как бы переходных форм между нормой и выраженной патологией в семьях больных эндогенными психозами, поставило важный для генетики вопрос о клиническом континууме. Континуум первого вида определяется множественными переходными формами от полного здоровья к манифестным формам непрерывнотекущей шизофрении. Его составляют шизотимии и шизоидные психопатии различной выраженности, а также латентные, редуцированные формы шизофрении. Второй вид клинического континуума — переходные формы от нормы к рекуррентной шизофрении и аффективным психозам. В этих случаях континуум определяют психопатии циклоидного круга и циклотимии. Наконец, между самими полярными, «чистыми» формами течения шизофрении (непрерывной и рекуррентной) существует гамма переходных форм болезни (приступообразно-прогредиентная шизофрения, ее шизоаффективный вариант и др.), которые также можно обозначить как континуум. Описанные виды клинического континуума в рамках эндогенных психозов нуждаются в изучении. Прежде всего встает вопрос о генетической природе этого континуума. Если фенотипическая вариабельность проявлений эндогенных психозов отражает генотипическое разнообразие упомянутых форм шизофрении и маниакально-депрессивного психоза, то следует ожидать определенного дискретного числа генотипических вариантов этих заболеваний, обеспечивающих «плавные» переходы от одной формы к другой.

Поскольку традиционные генеалогические подходы для решения этих вопросов непригодны, был разработан специальный метод генетико-корреляционного анализа [Гиндилис В.М., 1978, 1979] в рамках пороговой модели предрасположения, который дал убедительные доказательства существования генетического континуума.

Генетико-корреляционный метод прежде всего позволил количественно определить вклад генетических факторов в развитие изученных форм эндогенных психозов. Показатель наследуемости (H) для эндогенных психозов колеблется в относительно узких пределах (50–74%). Упомянутый метод позволяет также установить генетическую корреляцию между формами болезни. Основные результаты анализа приведены в табл. 4. Как следует из табл. 4, коэффициент генетической корреляции (r_g) между непрерывнотекущей и рекуррентной формами шизофрении почти минимальный (0,13). Это значит, что общее число генов, входящих в генотипы, предрасполагающие к развитию этих форм, очень невелико. Этот коэффициент достигает максимальных (0,78) величин при сопоставлении рекуррентной формы шизофрении с маниакально-депрессивным психозом, что свидетельствует о почти идентичном генотипе, предрасполагающем к развитию этих двух форм психозов. Приступообразно-прогредиентная форма шизофрении обнаруживает частичную генетическую корреляцию как с непрерывнотекущей, так и рекуррентной формой болезни. Все эти закономерности свидетельствуют о том, что каждая из упомянутых форм эндогенных психозов имеет разную генетическую общность по отношению друг к другу. Эта общность возникает опосредованно, за счет генетических локусов, общих для генотипов соответствующих форм. Вместе с тем между ними существуют и различия по локусам, характерным лишь для генотипов каждой отдельной формы.

Таблица 4. Генетико-корреляционный анализ основных клинических форм эндогенных психозов по систематике Института психиатрии АМН СССР (Н — коэффициент наследуемости, *rg* — коэффициент генетической корреляции)

Клиническая форма заболевания	Непрерывнотекущая шизофрения	Приступообразно- прогредиентная шизофрения	Рекуррентная шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз
Непрерывнотекущая шизофрения	H=50%	r_g = 0,40	r_g = 0.13	r_g = 0
Приступообразно-прогредиентная шизофрения		H = 74%	r_g = 0.31	r_g = 0,27
Рекуррентная шизофрения			H = 56%	r_g = 0,78
Маниакально-депрессивный психоз				H-61%

Таким образом, генетически наиболее значимо различаются полярные варианты эндогенных психозов — непрерывнотекущая шизофрения, с одной стороны, рекуррентная шизофрения и маниакально-депрессивный психоз — с другой. Приступообразно-прогредиентная шизофрения клинически наиболее полиморфная, генотипически также более сложная и в зависимости от преобладания в клинической картине элементов непрерывного или периодического течения содержит те или иные группы генетических локусов. Однако существование континуума на уровне генотипа требует более обстоятельных доказательств.

Приведенные результаты генетического анализа эндогенных психозов выдвигают вопросы, важные для клинической психиатрии в теоретическом и практическом отношении. Прежде всего это нозологическая оценка группы эндогенных психозов. Трудности здесь состоят в том, что различные формы шизофрении и маниакально-депрессивного психоза, имея общие генотипические элементы, в то же время (по крайней мере некоторые из них) существенно отличаются друг от друга. С точки зрения полученных генетических результатов традиционное представление о нозологической единице в данном случае вряд ли приемлемо. Правильнее было бы обозначать эту группу как нозологический «класс» или «род» болезней.

Такое решение оправдывается недавно полученными результатами в области психофармакологии [Минскер Э.И., 1977]. Было показано, что профилактическое действие углекислого лития во многом зависит от принадлежности заболевания, которым страдает больной, к той или иной клинической группе эндогенных психозов — приступообразно-прогредиентной или рекуррентной шизофрении. В

последнем случае эффективность лития была выше, что понятно с точки зрения клинической и генетической близости этой формы шизофрении к маниакально-депрессивному психозу, где литий наиболее эффективен. Другими словами, анализируя профилактическое действие лития, удалось четко дискриминировать эти две формы шизофрении, что свидетельствует не только об их генетическом, но и биологическом (патогенетическом) различии.

Развиваемые представления заставляют по-новому рассмотреть проблему гетерогенности болезней с наследственным предрасположением [Вартанян М.Е., Снежневский А.В., 1976]. Эндогенные психозы, относящиеся к этой группе, не удовлетворяют требованиям классической генетической гетерогенности, доказанной для типичных случаев мономутантных наследственных заболеваний, где болезнь детерминируется единичным локусом, т. е. тем или иным его аллельным вариантом. Наследственная гетерогенность эндогенных психозов определяется существенными различиями в констелляциях разных групп генетических локусов, предрасполагающих к тем или иным формам болезни. Рассмотрение подобных механизмов наследственной гетерогенности эндогенных психозов позволяет оценить различную роль средовых факторов в развитии болезни. Становится понятным, почему в одних случаях для манифестации заболевания (рекуррентная шизофрения, аффективные психозы) зачастую необходимы внешние, провоцирующие факторы, в других (непрерывнотекущая шизофрения) развитие болезни происходит как бы спонтанно, без существенного влияния среды.

Решающим моментом в изучении генетической гетерогенности будут идентификация первичных продуктов генетических локусов, вовлеченных в наследственную структуру, предрасположения, и оценка их патогенетических эффектов. В этом случае понятие «наследственная гетерогенность эндогенных психозов» получит конкретное биологическое содержание, что позволит проводить направленную терапевтическую коррекцию соответствующих сдвигов.

Одно из главных направлений в изучении роли наследственности для развития эндогенных психозов — поиск их генетических маркеров. Под маркерами принято понимать те признаки (биохимические, иммунологические, физиологические и др.), которые обнаруживаются у больных или их родственников и находятся под генетическим контролем, т. е. являются элементом наследственного предрасположения к развитию болезни.

В последние годы ряд авторов [Wyatt R.J., 1980] продемонстрировали понижение активности моноаминоксидазы (МАО) в тромбоцитах крови больных шизофренией. Затем аналогичное понижение этого фермента обнаружили и у родственников больных, в том числе и у тех, кто фенотипически (клинически) считался здоровым. Следовательно, данный признак (понижение активности МАО) можно рассматривать как один из маркеров наследственного предрасположения к развитию шизофрении. Вместе с тем присутствие этого генетически контролируемого признака существенно, но недостаточно для возникновения манифестных форм болезни. Очевидно, необходимо совместное действие ряда подобных биологических факторов для того, чтобы предрасположение достигло «порога», достаточного для манифестации психоза.

Поиски генетических маркеров предрасположения к шизофрении и аффективным психозам интенсивно проводятся как у нас в стране, так и за рубежом. В частности, установлены ассоциации между шизофреническим генотипом и системой HLA, а в некоторых семьях между аффективными психозами и цветовой слепотой, которая, как известно, наследуется сцепленно с Х-хромосомой. Интересные результаты получены в исследованиях с МАО тромбоцитов. Так, если разделить психически здоровых лиц на две группы — с высокой и с низкой активностью МАО, то среди родственников лиц, относящихся ко второй группе (с низкой активностью), отмечается повышенное число случаев депрессий, суицидов, алкоголизма и др. Это свидетельствует о том, что понижение активности МАО тромбоцитов может быть фактором, предрасполагающим к развитию психических аномалий. Очевидно, генетический локус, определяющий понижение МАО, относится к той. части сложного генотипа, который детерминирует неспецифические компоненты предрасположения к психическим заболеваниям вообще.

Установлено [Вартанян М.Е., Снежневский А.В., 1976], что многие биологические нарушения, обнаруженные у больных шизофренией, встречаются достоверно чаще у их родственников по сравнению с контрольной группой психически здоровых лиц. Такие нарушения выявлялись у части психически здоровых родственников. Этот феномен удалось продемонстрировать, к частности, для мембранотропного [Фактор М.И., Гиндилис В.М., 1977], а также для нейротропного [Солнцева Е.И. и др., 1978] и антитимического факторов сыворотки крови больных шизофренией. Во всех этих случаях соответствующие количественные показатели характеризовались непрерывным распределением, свойственным так называемым метрическим маркерам предрасположения. Эти закономерности отражены в табл. 5.

Таблица 5. Генетическая корреляция биологических маркеров с предрасположенностью к развитию психозов

Маркер	Наследуемость (H) %	Корреляция с предрасположением (r)
Антитимический фактор	64	0.80
Мембранотропный фактор	51	0.55
Нейротропный фактор	64	0.25

Оказалось, что все 3 маркера характеризуются разной генетической корреляцией с системой предрасположения к проявлению психоза (от 0,25 до 0,80). Кроме того, обнаружена неоднородность в выраженности указанных патофизиологических показателей у разных больных и их родственников.

Полученные результаты подтверждают сформулированные выше представления об общей структуре генетической гетерогенности шизофренических психозов. Вместе с тем эти данные не позволяют рассматривать всю группу психозов шизофренического спектра как результат фенотипического проявления единой

генетической причины (в соответствии с простыми моделями моногенной детерминации).

Развитие стратегии маркеров в изучении генетики эндогенных психозов должно явиться научной основой медико-генетического консультирования и выделения групп повышенного риска по соответствующим заболеваниям. Истинная профилактика психических болезней возможна только при надежном выделении групп повышенного риска.

Близнецовые исследования

Близнецовые исследования сыграли большую роль в развитии медицинской генетики, и в частности в изучении вклада наследственных факторов в этиологию многих хронических неинфекционных заболеваний.

Близнецовые исследования в психиатрии были начаты в 20-е годы. В настоящее время в клиниках и лабораториях различных стран мира есть большая выборка страдающих психическими болезнями близнецов, насчитывающая более 3 тыс. пар [Москаленко В.Д., 1980; Gottesman I.I., Shields J.A., 1967; Kringlen E., 1968; Fischer M. et al., 1969; Pollin W. et al., 1969; Tienari P., 1971].

В табл. 6 представлены обобщенные (средние) данные по конкордантности однояйцевых (ОБ) и двуяйцевых близнецов (ДБ) по шизофрении, маниакально-депрессивному психозу и эпилепсии.

Таблица 6. Конкордантность по психическим заболеваниям в парах одно- и двуяйцевых близнецов (в процентах)

Близнецы	Шизофрения	Маниакально-депрессивный психоз	Эпилепсия
Однояйцевые	44	56	48
Двуяйцевые	13	16	10

Конкордантность значительно варьирует и зависит от многих факторов — возраста близнецов, клинической формы и тяжести болезни, клинических критериев состояния и т. д. Эти особенности определяют большое различие опубликованных результатов: конкордантность в группах ОБ колеблется от 14 до 69%, в группах ДБ — от 0 до 28%. Как видно из табл. 6, ни при одном из заболеваний нонкордантпость в парах ОБ не достигает 100%. Принято считать, что конкордантность отражает вклад генетических факторов в возникновение болезней человека. Наоборот, дискордантность между ОБ определяется средовыми влияниями. Однако интерпретация данных близнецовой конкордантности по психическим болезням сталкивается с рядом трудностей. Прежде всего, по наблюдениям психологов, нельзя исключить «взаимную психическую индукцию», которая больше

выражена у ОБ, чем у ДБ. Известно, что ОБ больше стремятся к взаимному подражанию во многих сферах деятельности. чем ДБ. Поэтому весьма трудно однозначно определить количественный вклад генетических и средовых факторов в сходство ОБ. В связи с этим традиционные подходы к конкордантности близнецов по психическим болезням не сулят каких-либо принципиально новых результатов. Однако в последнее время разработаны методы семейно-близнецового анализа, использующие близнецовую модель для получения принципиально новых данных по генетике эндогенных психозов.

Взаимоотношение наследственных и средовых факторов

Несмотря на убедительность семейных и близнецовых данных, свидетельствующих в пользу большой роли наследственных факторов в этиологии эндогенных психозов, не могут быть полностью отвергнуты и иные интерпретации соответствующих фактов. Действительно, трудно исключить влияние микросоциальных, средовых факторов (семейные интерперсональные взаимоотношения в раннем детстве, особенности воспитания и др.) в становлении и развитии поведенческих особенностей человека.

В последние годы предложен новый подход к взаимоотношениям между наследственными и внешними факторами в развитии психических заболеваний [Heston L.L., 1966]. Это исследование «приемных (adopted) детей — родителей». Детей в самом раннем детстве отделяют от биологических родителей, страдающих шизофренией, и передают в семьи психически здоровых людей. Таким образом, ребенок с наследственным предрасположением к психической болезни попадает в нормальную среду и воспитывается психически здоровыми людьми (приемными родителями). Таким методом S. Kety и соавт. (1976) и другие исследователи убедительно доказали существенную роль наследственных факторов в этиологии эндогенных психозов. Дети, чьи биологические родители страдали шизофренией, выросшие в семьях психически здоровых людей, обнаруживали симптомы болезни с той же частотой, что и дети, оставленные в семьях больных шизофренией. Аналогичные данные получил D. Goodwin (1976) при изучении алкоголизма.

Таким образом, исследования «приемных детей — родителей» в психиатрии позволили отвергнуть возражения против генетических основ психозов. Примат психогенеза в происхождении данной группы заболеваний не подтвердился в этих исследованиях [Kessler S., 1980].

Развитие новых методических подходов к изучению взаимодействия генетических и средовых факторов в этиологии эндогенных психозов создало возможность дифференцированной оценки их вклада. Как было указано выше, степень генетической детерминации (Н) эндогенных психозов достигает 74%. Это означает, что различие между больными эндогенными психозами и здоровыми на 74%. определяется генотипическими факторами и на 26% — средовыми. В связи с этим большое значение приобретают структура и природа средовых факторов, вно-

сящих свой вклад в развитие болезни. Эти вопросы можно решить путем компонентного разложения общей фенотипической дисперсии изучаемого признака [Гиндилис В.М., Шахматова-Павлова И.В., 1979].

Компонентное разложение фенотипической дисперсии признака (в данном случае психоза) представлено в табл. 7 (генетическая компонента G выражает коэффициент наследуемости H).

Таблица 7. Компонентное разложение общей фенотипической дисперсии подверженности заболеванию эндогенными психозами

Компоненты дисперсии	Шизофрения	Аффективные психозы (суммарно)	Биполярная форма	Монополярная форма
$G_{i,l}$ (аддитивная)	60	70	76	46
G_d(доминантная)	27	0	0	9
E_v(средовая общесемейная)	10	22	18	33
E_w(средовая случайная)	3	8	6	12

Данные по аффективным психозам получены в совместной работе сотрудников Института психиатрии АМН СССР и Института психоневрологии ПНР, Варшава (G — генетическая компонента; E — средовая компонента).

Из данных табл. 7 следует, что вклад генотипических факторов в развитие эндогенных психозов можно оценить точнее — 87% для шизофрении (вместо ранее упоминавшихся 74%) и 70% для аффективных психозов; соответственно средовым факторам отводится 13 и 30%. При шизофрении основной вклад в генетическую компоненту общей дисперсии определяется аддитивным взаимодействием генов (G_a=60%). Однако нелинейные генотипические эффекты (доминирование и эпистаз) также значительны (G_d=27%), что может означать присутствие в системе генетической детерминации таких психозов ряда «главных» генов. Далее, в средовой компоненте общей дисперсии основное значение принадлежит систематическим (общесемейным) средовым факторам (E_c=10%), тогда как роль случайных средовых факторов (E_w) определяет лишь 3% различий между больными и здоровыми. Сходные соотношения, но с несколько большим удельным весом (вкладом) средовых факторов, отмечаются при аффективных психозах.

Несмотря на то что ведущая роль наследственных детерминант в этиологии эндогенных психозов очевидна и определяется большим коэффициентом наследуемости, выявление и идентификация систематических средовых факторов общесемейного характера также немаловажны. Определение этих факторов и понимание механизмов их взаимодействия с генотипом, предрасполагающим к развитию психоза, могут оказаться реальной основой для разработки профилактических мероприятий в соответствующем направлении. На заре клинической

генетики Т.И. Юдин подчеркивал, что «изучение генетики шизофрении содействует пониманию течения болезни, но основной задачей и при генетическом изучении должно быть искание средовых факторов, выявляющих психоз. Только совместное изучение наследственности и среды может дать важные и правильные результаты».

Этот методологический принцип, сформулированный Т.И. Юдиным более 40 лет назад, остается основой наших представлений об этиологии эндогенных психозов.

В связи с этим медико-генетическое консультирование становится инструментом профилактики психических заболеваний. Выделение групп повышенного риска по психозам на основе генетического анализа и результатов биологических исследований позволяет устранить влияние постоянных (систематических) средовых факторов и тем самым предотвратить манифестацию болезни.

Не менее важна разработка принципов медико-генетического консультирования и рекомендаций, направленных на элиминацию из популяции генотипов, предрасполагающих к развитию психозов. В настоящее время прогнозы, построенные на точном генетическом знании, возможны лишь в отношении наследственных заболеваний с надежно и однозначно установленным характером наследования. Это преимущественно моногенно наследуемые заболевания (фенилкетонурия, галактоземия, гемоглобинопатии и др.).

Наследование полигенно детерминируемых наследственных болезней не подчиняется основным законам Менделя, и медико-генетическое консультирование оказывается более сложным.

Поскольку для большинства психических болезней монотонный характер наследования пока не доказан, они рассматриваются как группа мультифакторнальных болезней, наследственное предрасположение к которым определяется несколькими (олигогенными) или многими (полигенными) генетическими системами. Естественно, это создает для психиатра определенные трудности при попытках дать точные рекомендации и однозначно определить прогноз для потомства в семьях с наследственным предрасположением к психическому заболеванию. При медико-генетическом консультировании больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, инволюционными психозами и другими заболеваниями прежде всего необходимо пользоваться таблицами эмпирического риска по этим болезням. Зная вероятность заболевания шизофренией для родственников пробанда различной степени родства (родители, дети, сибсы и т. д.), можно сообщить консультируемому сведения о риске появления больного потомства. Обсуждение этого сложного и деликатного вопроса требует от консультанта-психиатра большой осторожности. Необходимо терпеливое разъяснение возможных последствий для семьи, моральной ответственности консультируемого перед потомством и т. д. Консультируемый должен знать современное состояние клинической генетики и ее практические достижения по профилактике наследственных болезней (амниоцентез, контрацептивы и т. п.) в самом популярном виде. Консультируемому следует обрисовать главные медицинские, правовые и психологические аспекты этой проблемы.

Особого внимания требуют случаи с установленным двусторонним наследственным отягощением (в семьях обоих супругов есть накопление психических заболеваний).

В связи с этим представляются важными данные по антиципации (упреждению). Этот феномен состоит в том, что в семьях с наследственными болезнями они возникают у потомства раньше по сравнению с родительским поколением. Существует мнение, что феномен антиципации — это артефакт, связанный с выборочной регистрацией семейных случаев заболевания (по крайней мере для эндогенных психозов), поскольку лица, которые заболевают рано и тяжело, как правило, оказываются не в состоянии воспроизвести потомство и не попадают в последующую выборку родителей. Поэтому при изучении антиципации важным признаком является возраст манифестации психоза.

В настоящее время существование этого феномена при шизофрении доказано в исследованиях, проведенных с учетом всех возможных источников методических артефактов в ранних работах. Суммарные материалы на больших генеалогических выборках показывают, что родители и деды–бабки пробандов заболевали в более позднем возрасте, чем пробанды. Изменение среднего возраста манифестации в поколениях линейное, как показано на рис. 6. При анализе генеалогических данных по трем поколениям можно перегруппировать материал так, чтобы в качестве начальных популяций отобрать неперекрывающиеся группы с поздней и ранней манифестацией психоза и рассмотреть динамику возраста манифестации их потомков. На рис. 6 показано, что для групп дедов–бабок с поздней (средний возраст 62 года) и более ранней (средний возраст 36 лет) манифестацией шизофрении психоз в нисходящих поколениях проявляется в среднем раньше. В поисках иных доказательств в качестве контрольной группы по отношению к родителям пробандов можно рассмотреть сибсов родителей, т. е. дядей–теток пробандов. Оказалось, что средний возраст манифестации психоза у дядей–теток пробандов совпадает с таковым родителей — соответственно 37 и 39 лет. Близость среднего возраста манифестации дядей–теток и родителей пробандов заставляет предполагать существование определенного механизма, приводящего к увеличению генотипической близости этих генетических групп родственников.

Одной из основных причин, заставивших многих исследователей считать антиципацию статистическим артефактом, является необъяснимость этого явления с генетической точки зрения для случаев моногенно наследуемых заболеваний.

Гипотетическая олиголокусная модель наследования шизофрении позволяет интерпретировать антиципацию как проявление направленной гомозиготизации потомков в пределах 3–4 поколений вследствие ассортативных браков[1] в популяции индивидов, предрасположенных к эндогенным психозам. Эта гипо-

[1] Ассортативные браки — объединение супругов по какому-либо общему признаку (брак высокорослого мужчины и высокорослой женщины и т. п.). Такими признаками бывают самые различные характеристики, как простые (рост), так и сложные (особенности поведения, интеллект и т. п.).

теза хорошо согласуется с данными о корреляции между супругами по возрасту манифестации с уменьшением различий между значением этого признака в третьем поколении для двух групп (с поздней и более ранней манифестацией) родственников. Об этом же свидетельствует повышенная генотипическая близость родителей пробандов со своими сибсами. Предполагают, что в этом случае действует генетический популяционный механизм, который условно можно назвать «эффектом воронки». В 3–4 поколениях ассортативность браков (сама «воронка») приводит к тому, что потомство практически стремится к гомозиготности по соответствующим генетическим системам. Расчеты показывают, что процесс гомозиготизации захватывает небольшое число локусов. Эти представления нуждаются в дальнейшем экспериментальном подтверждении — доказательстве существования ассортативности по генам, предрасполагающим к развитию эндогенных психозов среди родителей пробандов. Особое значение это будет иметь для развития медико-генетического консультирования при эндогенных психозах.

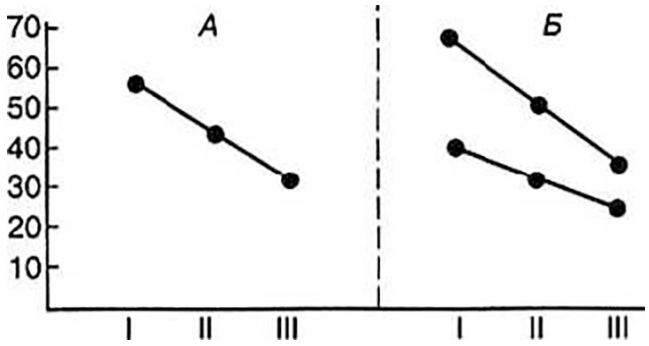


Рис. 6. Феномен антиципации при шизофрении
А —по всем возрастным группам; Б — для групп с поздней (П) и ранней (Р) манифестацией болезни. По оси абсцисс: I — деды–бабки; II — родители; III — пробанды. По оси ординат — возраст к моменту манифестации психоза (в годах).

В настоящее время прогноз в отношении потомства в семьях, где оба супруга страдают шизофренией или маниакально-депрессивным психозом, должен основываться на данных эмпирического риска, который в этом случае составляет 35–40%. Риск появления больного ребенка от двух больных родителей весьма высок. При консультировании подобных семей, вероятно, следует рекомендовать супругам воздерживаться от рождения детей.

Фармакогенетика психических болезней

Общая фармакогенетика, новая область фармакологии, в настоящее время интенсивно развивается. Начальные шаги фармакогенетики связаны с описанием редких метаболических наследственных дефектов, определяющих патологиче-

ские формы реакции и организма на введенное лекарство. Наиболее характерный пример — атипичная форма генетически контролируемой псевдохолинэстеразы, частота которой в европейском населении составляет 1:3000. Оказалось, что при введении широко используемого миорелаксанта сукцинилхолина (в процессе электросудорожной терапии) у лиц — носителей этого вида фермента наступает длительная задержка дыхания, иногда заканчивающаяся летально. Однако в последние несколько лет фармакогенетика от описания отдельных крайне редких фармакогенетических вариантов перешла к изучению наследственных закономерностей реакций организма на широко используемые в клинической практике лекарственные препараты. Тем самым фармакогенетический подход оказался универсальным инструментом в таких важных вопросах клинической фармакологии, как выбор лекарственного препарата для каждого больного, установление оптимальной дозы лекарства, прогноз его терапевтической эффективности.

Фармакогенетика получила новый импульс от бурно развивающейся психофармакологии. Вообще большинство фармакогенетических исследований проведено с использованием психотропных соединений. Очевидно, это объясняется большими успехами биологической психофармакологии и огромными масштабами потребления этих препаратов населением, что позволяет широко изучать роль наследственных факторов в формировании фармакологических ответов на различные психотропные лекарственные средства.

Направление, изучающее генетические закономерности фармакологического ответа организма на психотропные соединения, получило название психофармакогенетики.

Психофармакогенетика имеет три главных раздела: 1) изучение генетического контроля фармакокинетических параметров — всасывания, распределения, метаболизма, связывания белками лекарственных препаратов в организме; 2) исследование генетических основ взаимодействия рецептора и лекарства; 3) изучение мутагенного действия психотропных соединений как in vitro, так и in vivo.

Существование генетического контроля реакции организма на психотропные вещества было доказано при изучении особенностей терапевтической эффективности различных антидепрессантов в пределах отдельных семей [Page C., 1973]. В одной семье выбирали пару родственников первой степени родства (сибсы, родители–дети и т. д.), страдающих депрессией. Исследование состояло из двух серий. В первой серии обоим членам пары назначали один и тот же антидепрессант (ингибитор МАО). Во второй серии одному члену пары назначали ингибитор МАО, а другому — имипрамин. Тогда, когда оба родственника принимали один и тот же препарат, результаты лечения были одинаковыми в 91% случаев, а различными только в 9%. Наоборот, когда каждый из родственников лечился разными антидепрессантами (один ингибиторами МАО, другой имипрамином), конкордантность между ними резко падала (одинаковый результат лечения был в 39%, а расхождения в эффективности лечения составили 61%). Эти данные с несомненностью свидетельствуют о том, что наследственные факторы заметно участвуют в формировании механизмов терапевтического ответа на антидепрессивные препараты.

Сходные результаты по конкордантности и дискордантности были получены при изучении различных фармакокинетических параметров амитриптилина на близнецовых моделях [Alexanderscn B., 1973]. В этом исследовании удалось показать существенные различия по конкордантности между ОБ и ДБ, изучая равновесную концентрацию амитриптилина в плазме крови.

Роль наследственного предрасположения установлена также при анализе побочных эффектов при лечении у больных фенотиазиновыми препаратами. Имело место накопление случаев экстрапирамидных расстройств в отдельных семьях.

Таким образом, вряд ли можно сомневаться в том, что генетические факторы играют значительную роль как в терапевтической эффективности, так и в возникновении побочных явлений при лечении.

Предполагают, что механизмы фармакологического ответа контролируются не одним каким-то геном, а рядом генетических локусов. Это понятно, поскольку конечный ответ организма на фармакологическое воздействие формируется путем взаимодействия нескольких биологических механизмов в диапазоне от всасывания и биотрансформации лекарства до его связывания с рецепторами и экскреции. Естественно, каждый из этих механизмов должен иметь свою контролирующую генетическую детерминанту. В связи с этим природу генетического контроля фармакологического ответа принято считать полигенной. Следовательно, ставшие традиционными модели полигенного наследования оказались приложимыми к анализу психофармакологических феноменов.

Один из важных общеклинических вопросов, возникших в результате фармакогенетических исследований, — природа различий индивидуальной чувствительности больных к психотропным препаратам. Особую актуальность ему придают следующие обстоятельства: огромное разнообразие психотропных препаратов; чрезвычайно широкий наследственный биохимический полиморфизм человеческих популяций и все увеличивающееся число лиц, принимающих психотропные лекарственные средства; эмпиризм в подборе препаратов, их доз и сочетаний для лечения психически больных.

Клиницисты пытаются создать инструмент предсказания в подборе лекарств, их доз и т. д. Предложен ряд клинических и биологических критериев предикции. Одной из основных трудностей на пути их практического использования является огромная индивидуальная вариабельность реакции на психотропные препараты. Она была показана и при определении содержания отдельных лечебных средств в крови.

Достаточно чувствительные методы определения психотропных препаратов в крови и других биологических жидкостях организма появились лишь в самое последнее время. Это прежде всего традиционные спектрофлюориметрические методы, различные варианты хроматографических методов, методы радиоиммунного анализа, а также масс-спектрометрические методы. Они позволяют проводить как фармакогенетические, так и фармакокинетические исследования.

Из фармакокинетических параметров обычно изучаются постоянное содержание препарата в крови, период полужизни препарата, клиренс плазмы и экскреция препарата.

Данные литературы относительно связи различных фармакокинетических параметров с клиническими проявлениями заболевания (терапевтическая эффективность, резистентность, побочные явления) весьма противоречивы. Для многих препаратов установлены определенные границы концентраций (верхние и нижние), в пределах которых достигается максимальная терапевтическая эффективность. Эти границы содержания препарата в крови были обозначены термином «терапевтическое окно».

Клиницисты пока не имеют в своем распоряжении конкретных фармакокинетических параметров — предикторов фармакологического ответа на введение психотропных препаратов. Однако клинические фармакологи пытаются подойти к решению этих вопросов, изучая метаболизм введенных в организм лекарств.

Судьба введенного в организм психотропного вещества довольно сложна. В метаболизировании поступающих в организм психотропных препаратов участвует ограниченный набор ферментов. В частности, для фенотиазиновых производных известны три главных пути метаболизирования — гидроксилирование, ацетилирование и сульфоксилирование, но число метаболитов очень велико. Например, для хлорпромазина насчитывается около 150 метаболитов, из которых приблизительно половина физиологически активны. Межиндивидуальные различия в спектрах различных метаболитов хлорпромазина в организме и их количественного распределения огромны. Эту вариабельность можно понять на основе гигантского биохимического и генетического полиморфизма человека. Достаточно сказать, что человек имеет приблизительно 106 генов, и в 20% из них он будет гетерозиготен. Однако при таком высоком биохимическом полиморфизме человека пока не описано соответствующего количества фармакологических реакций. Очевидно, это зависит от разработки соответствующих высокочувствительных методов и адекватных подходов к их использованию.

На этом пути возник совершенно новый раздел фармакогенетики, связанный с изучением генного контроля метаболических реакций на введение психотропных препаратов. В связи с этим главным становится вопрос о вкладе генетических факторов в фармакологическую вариабельность. Такой вклад составляет около 72% [Вартанян М.Е., 1978].

В механизмах генетической детерминации фармакологического ответа нужно принять во внимание несколько уровней. Первые два уровня — фармакологический и метаболический. Их мы коснулись выше. Третий уровень — уровень рецепторных механизмов, который с точки зрения фармакологических подходов в настоящее время представляется особенно перспективным. Этот вопрос рассмотрен ниже.

Цитогенетические исследования

В 1956 г. было установлено число хромосом у человека (46) и стало возможным изучать их количественные и структурные аномалии при различных болезнях, в том числе при психических заболеваниях. Однако надежды психиатров на

прогресс знаний об этиологии и патогенезе психозов, основанный на цитогенетических исследованиях, не оправдались. Многочисленные цитогенетические синдромы оказались связанными преимущественно с задержками психического развития.

Наиболее хорошо изученным вариантом аномального кариотипа (трисомия по 21-й хромосоме) является синдром Дауна, Второй вариант трисомии по аутосомам — синдром Эдвардса (трисомия по 18-й хромосоме). Третий вариант — синдром Патау, связанный с трисомией по одной из хромосом группы D. Однако последние два варианта крайне редки — один случай на несколько тысяч родов. Такие дети обычно умирают на первом году жизни.

Большинство аномальных форм поведения описано при изменениях числа половых хромосом, носители которых доживают до зрелого возраста, их можно клинически обследовать. Среди этих вариантов широкоизвестные синдромы — Клайнфелтера, Тернера, синдром XYY и др.

При синдроме Клайнфелтера (кариотип XXY, частота 2–3 на 1000 новорожденных мужского пола) не выявлено каких-либо характерных психопатологических нарушений. Многие из этих лиц имеют несколько сниженный интеллект, а также аномалии личности в диапазоне от психопатоподобных черт и антисоциальных форм поведения до шизофреноподобных расстройств. Цитогенетическое изучение большой выборки больных шизофренией показало некоторое накопление случаев синдрома Клайнфелтера среди больных шизофренией [Филиппов Ю.И., 1971]. Однако пока ответ на вопрос об истинной роли кариотипа XXY в этиологии указанных психопатологических расстройств представляется весьма затруднительным.

При синдроме Тернера (кариотип XO, частота менее 1 на 1000 новорожденных детей) психопатологические расстройства еще менее выражены, чем при синдроме Клайнфелтера. Заметных нарушений в аффективной и интеллектуальной сферах у этих больных нет. Единственный вид нарушений при синдроме Тернера — расстройство в сфере пространственного ощущения и структурного восприятия. Это, пожалуй, один из немногих характерных психопатологических феноменов, описанных при цитогенетических аномалиях.Синдром XYY (частота 1 на 1000 новорожденных) оказался в сфере пристального внимания не только психиатров и психологов, но и юристов в связи с сообщениями о том, что лица с таким кариотипом обнаруживают предрасположение к антисоциальным формам поведения. Детальное клиническое изучение носителей этой аномалии показало, что многие из них с детства отличаются агрессивностью, импульсивностью и несдержанностью в общении с окружающими. Нередко у лиц с кариотипом XYY отмечалось снижение интеллектуальных функций. При сочетании пониженного интеллекта с высоким ростом (180 см и более) обнаруживались выраженные черты антисоциального поведения. Такие находки сначала привели некоторых исследователей к выводу о том, что кариотип XYY детерминирует криминальное поведение человека. Однако более экстенсивные и углубленные исследования природы этой связи подтвердить ее полностью не смогли. Во-первых, оказалось. что существуют лица мужского пола с добавочной Y-хромосомой (XYY), не об-

наруживающие никаких аномальных форм поведения и остающиеся фенотипически абсолютно здоровыми. Во-вторых, множественность корреляций между данным кариотипом, высоким ростом, сниженным интеллектом и другими признаками затрудняет установление причинной связи между этим цитогенетическим феноменом и антисоциальными формами поведения. Решение этого вопроса — дело будущего. Сегодня можно сказать, что прямая причинная связь между криминальным поведением человека и кариотипом XYY не доказана.

В последние годы цитогенетика обогатилась рядом новейших методов анализа (дифференциальная окраска хромосом, клеточная гибридизация и др.), которые могут оказаться высокоэффективными при изучении проблемы аномальных форм психической деятельности человека.

Г.Ш. Бурбаева, Е. Цеце, М.Я. Цуцульковская,
С.Д. Зайко, С.А. Игнатов, И.И. Соколова,
Л.В. Андросова, В.И. Трубников, Г.И. Коляскина

Иммуноглобулины классов G, A и M в сыворотке крови больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985. Т. 85 № 6. С. 901–905.

Известно, что при ряде психических заболеваний, в том числе при шизофрении, происходят изменения различных иммунологических показателей, которые касаются реактивности лимфоцитов, соотношения популяций и субпопуляций лимфоцитов, появления аутоантител и др. [1–4]. Отражением указанных иммунологических нарушений у больных шизофренией является изменение у них уровня отдельных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови. Как известно, при развитии иммунного ответа любой антиген в организме усиливается синтез всех классов иммуноглобулинов: вначале M, затем G, при местных иммунных реакциях накапливается IgA. Параметром, отражающим изменения в синтезе иммуноглобулинов, является соотношение легких x- и λ-цепей иммуноглобулинов.

Поскольку данные, полученные в ряде работ при изучении уровня отдельных классов иммуноглобулинов сыворотки крови больных шизофренией, противоречивы [5–11], необходимы исследования, проведенные на больших выборках больных с учетом особенностей формы заболевания, влияния психотропной терапии, национальных, возрастных и половых факторов.

Одной из форм осуществления таких работ является создание международных программ, которые позволяют провести сравнительное исследование на различных популяциях с целью объективизации данных, в короткий срок получить большой материал и проанализировать его с учетом культуральных, климатических и этнических различий популяций. К числу двусторонних клинико-иммунологических программ относится международная программа по изучению некоторых иммунологических показателей у больных шизофренией, осуществляемая советскими и венгерскими учеными.

Задачей настоящего международного исследования явились изучение уровня иммуноглобулинов разных классов (G, M, A) в сыворотке крови больных шизофренией и здоровых и анализ соотношения у них легких *x*- и λ-цепей иммуноглобулинов с целью получения данных относительно участия изучаемого фактора в развитии иммунопатологических реакций при шизофрении и связи изучаемых параметров с клиническими проявлениями болезни.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп больных и здоровых

Группа обследованных	Число обследованных						Возраст, годы	Манифестный период, годы
	общее	женщины	мужчины	с непрерывной формой течения	с приступообразно-прогредиентной формой течения	с рекуррентной формой течения		
Больные: «будапештская» группа	37	26	11	19	16	2	34,5±1,6	11,3±1,1
«московская» группа	47	32	15	15	32	0	34,9±1,6	6,4±1,1
Здоровые: «будапештская» группа	35	15	20	—	—	—	32,0±0,6	—
«московская» группа	52	38	14	—	—	—	33,4±1,0	—

Таблица 2. Концентрация иммуноглобулинов G, A и M и отношение легких цепей иммуноглобулинов x/λ в сыворотке крови больных и здоровых («московская» и «будапештская» группы) (M±m)

Группа обследованных	Число обследованных	Концентрация иммуноглобулинов, мг/мл			x/λ
		G	**A**	M	
Больные: «московская» группа P_{1-2} P_{1-3}	47	13,8±0,4 <0,001 <0,001	2,8+0,1	2,3±0,2 <0,01 <0,01	1,38±0,07 <0,001 <0,001
«будапештская» группа P_{2-1}	37	11,5±0,4 <0,001	2,3±0,2	1,6+0,1 <0,01	1,04±0,05 <0,001
Доноры: «московская» группа P_{3-1}	52	10,6±0,4 <0,001	2,6±0,2	1,7±0,1<0,01	—
«будапештская» группа	35	11,3±0,4	2,4+0,2	1,8±0,1	—

Примечание. Здесь и в табл. 3–4 индекс при знаке P означает номер группы, с которой сравнивается данная группа.

Измерение концентрации иммуноглобулинов проводили во Всесоюзном научном центре психического здоровья АМН СССР нефелометрическим методом, используя иммунохимический анализатор фирмы «Бекман» (США). Соотношение легких *x*- и λ-цепей иммуноглобулинов определяли в Институте неврологии и психиатрии (Будапешт) методом Манчини. Образцы сыворотки крови больных

шизофренией и здоровых из страны в страну доставлялись в специальных контейнерах с сухим льдом. Проводили статистическую обработку результатов.

Таблица 3. Концентрация иммуноглобулинов G, A и M и отношение x/λ в сыворотке крови больных шизофренией и здоровых доноров в зависимости от пола (M±m)

Группа обследованных	Число обследованных	Концентрация иммуноглобулинов, мг/мл			x/λ
		G	**A**	M	
Больные: Мужчины P_{1-2} P_{1-3}	15	13,0±0,9 <0,05 <0,05	2,3+0,3	2,0±0,3	1,54±0,1
женщины P_{2-1} P_{2-4}	32	14,7±0,4 <0,05 <0,001	2,7±0,2	2,4+0,2 <0,01	1,34±0,07 <0,001
Доноры: мужчины P_{3-1}	34	11,2±0,3 <0,05	2,5±0,2	1,7±0,1<0,01	—
Женщины P_{4-2}	53	10,7±0,4 <0,001	2,3+0,2	1,7±0,1 <0,01	—

Всего был обследован 171 человек: 84 больных шизофренией и 87 здоровых доноров. В группу больных 47 человек были отобраны для исследования в клинике ВНЦПЗ АМН СССР до назначения им психотропной терапии и 37 человек, находившихся на лечении психотропными препаратами (хлорпромазин, галоперидол, мажептил и др.) в клинике НИИ неврологии и психиатрии (Будапешт, ВНР). Клиническая оценка и определение формы заболевания проводились совместно с клиницистами Института неврологии и психиатрии (ВНР) и НИИ клинической психиатрии ВНЦПЗ АМН СССР. Контрольная группа здоровых людей также состояла из доноров, проживающих в Москве (52 человека) и Будапеште (35 человек). В дальнейшем для удобства будем использовать термины «московская» и «будапештская» группы больных и здоровых.

Распределение всех обследованных по возрасту, полу, продолжительности манифестного периода и форме заболевания приведено в табл. 1.

На первом этапе анализа сравнивали иммунологические показатели всех обследованных больных шизофренией (84 человека) и всех доноров (87 человек). При этом было выявлено повышенное (P<0,001) содержание иммуноглобулина G в группе больных (12,8±0,4 мг/мл у больных и 11,0± ±0,3 мг/мл у здоровых). Концентрация иммуноглобулинов A и M у больных и здоровых не различается.

Дальнейший анализ предполагал сравнение изучаемых параметров, полученных в разных подгруппах обследуемых. Было продемонстрировано отсут-

ствие различий а уровне сывороточных иммуноглобулинов всех трех классов при обследовании здоровых из Москвы и Будапешта, что позволяет предположить отсутствие этнических особенностей по данным показателям (табл. 2).

Таблица 4. Концентрация иммуноглобулинов G, A и M и отношение x/λ в сыворотке крови больных шизофренией с учетом формы заболевания (M+m)

Группа обследованных	Число обследованных	Концентрация иммуноглобулинов, мг/мл			x/λ
		G	**A**	M	
Больные приступообразно-прогредиентной шизофренией: «московская» группа P_{1-2} P_{1-5}	32	13,9±0,4 <0,001	2,7+0,2	2,4±0,2 <0,001 <0,01	1,45±0,09 <0,01
«будапештская» группа P_{2-1}	16	12,3±0,8	2,5±0,4	1,4+0,1 <0,001	1,0±0,05 <0,01
Больные непрерывно текущей шизофренией: мужчины «московская» группа P_{3-4} P_{3-5}	15	14,3±0,7 <0,001 <0,001	2,4±0,3	3,8±1,0 <0,05	1,28±0,1
«будапештская» группа P_{4-3}	19	11,3±0,5 <0,001	2,2±0,2	1,9±0,2	1,07±0,05
Доноры «московская» группа P_{3-4} P_{3-5}	52	10,6±0,4 <0,001 <0,001	2,6±0,2	1,7±0,1 <0,01<0,05	—
«будапештская» группа	35	11,3±1,1	2,4±0,2	1,8±0,1	—

Значительные различия были обнаружены при сравнении уровня сывороточных иммуноглобулинов G и M у больных шизофренией, отобранных для обследования в клиниках Москвы и Будапешта: первые имели значительно более высокие показатели, чем последние, с высокой степенью достоверности различались они и по соотношению x-, λ-цепей иммуноглобулинов (см. табл. 2).

При анализе содержания иммуноглобулинов G, A и M у больных «будапештской» группы было показано, что они не отличаются ни по одному их этих показателей от здоровых доноров. Вместе с тем уровень IgG и IgM, а также отношение χ/λ у них достоверно ниже, чем у больных «московской» группы (см. табл. 2).

При сравнении концентрации IgG, IgA и IgM в сыворотке крови больных ши-

зофренией «московской» группы и соответствующей группы здоровых доноров из Москвы выявлено достоверно повышенное содержание у этих больных иммуноглобулинов G ($P<0,001$) и ($P<0,01$) (см. табл. 2), а также положительная корреляционная зависимость их концентрации ($r= =0,484$; $P<0,001$). Уровень IgA не различался у больных и здоровых, но в отличие от IgG и IgM повышался у больных в зависимости от возраста ($r=0,345$; $P<0,05$) и длительности манифестного периода ($r=0,43$; $P<0,001$). У здоровых доноров зависимости уровня IgA от возраста не выявлено.

Поскольку в литературе имеются указания на существование различий в уровне сывороточных иммуноглобулинов у мужчин и женщин [10, 12], проанализировали зависимость уровня концентрации иммуноглобулинов от пола. Для этого анализа были выбраны «московская» группа больных (так как она отличалась по изучаемым иммунологическим показателям от здоровых) и объединенная группа здоровых. Были отмечены следующие соотношения: между здоровыми мужчинами и женщинами ни по одному из показателей не установлены значимые различия; в то же время у больных женщин оказался более высокий уровень IgG ($P<0,05$), чем у больных мужчин, больные женщины отличаются от здоровых по уровню IgG ($P<0,001$) и IgM ($P<0,01$), а больные мужчины от здоровых мужчин различаются только по IgG ($P<0,05$) (табл. 3). Таким образом у больных женщин происходит более интенсивный синтез иммуноглобулинов, чем у больных мужчин, что согласуется с данными литературы [10]. Но эти обнаруженные различия не объясняют различия в уровне иммуноглобулинов между «московской» и «будапештской» группами больных, так как эти группы имеют одинаковое соотношение мужчин и женщин.

Однако указанные группы отличаются по соотношению больных с различной формой шизофрении (см. табл. 1). В связи с этим было проведено сравнение клинически однородных больных этих групп (табл. 4). Больные с приступообразно-прогредиентной формой шизофрении, отобранные в разных клиниках, различаются между собой по концентрации иммуноглобулина M ($P<0,001$) и соотношению легких χ/λ-цепей ($P<0,01$). Больные с непрерывно текущей формой различаются по IgG ($P<0,001$). Выделенные в «московской» группе больные приступообразно-прогредиентной (32 человека) и непрерывно текущей (15) формами шизофрении не различались между собой по уровню иммуноглобулинов, но в сравнении со здоровыми донорами имели более высокий уровень иммуноглобулинов G и M. Таким образом, различия в уровне иммуноглобулинов между «московской» и «будапештской» группами больных не обусловлены различиями в форме шизофрении у них.

Следует подчеркнуть, что больные «московской» группы были обследованы в момент поступления в клинику ВНЦПЗ АМН СССР, т. е. в период обострения заболевания, когда они не получали психотропной терапии. Соответственно эти больные имели более высокий уровень иммуноглобулинов и соотношение легких цепей χ/λ, характеризующее аномальный синтез иммуноглобулинов, в сравнении с больными, обследованными в Будапеште, находившимися на психотропной терапии и имевшими относительное улучшение клинического состояния.

Как уже отмечалось, данные литературы об изменении концентрации иммуноглобулинов у больных шизофренией носят противоречивый характер. Одни

авторы [5, 7, 8] указывают на увеличение, а другие [6, 9, 11] на уменьшение отдельных классов иммуноглобулинов (A, G или M) у больных шизофренией. Противоречивость этих результатов связана с рядом факторов, из которых следует упомянуть гетерогенность обследуемых групп больных по возрасту, полу, форме заболевания, проводимой терапии и клиническому состоянию на момент обследования.

Полученные в настоящей работе данные указывают на то, что у больных шизофренией синтез иммуноглобулина А увеличивается с возрастом и длительностью манифестного периода, уровень IgG и IgM зависит от пола, клинического состояния больных и влияния психотропной терапии. Таким образом, эти данные являются еще одним подтверждением необходимости тщательного подбора обследуемых групп и их однородности по многим факторам для получения адекватных результатов.

В результате проведенного исследования можно предположить, что у больных шизофренией в период обострения заболевания происходит повышенный синтез иммуноглобулинов G и M, концентрация которых не зависит от возраста и длительности манифестного периода. Уровень этих иммуноглобулинов у больных, находившихся на лечении психотропными препаратами, по сравнению с таковым у здоровых не изменяется. Следует, однако, помнить, что выявляемое понижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов может быть не отражением улучшения клинического состояния больных, а следствием ингибирующего влияния на синтез иммуноглобулинов психотропных препаратов, циркулирующих в кровяном русле больных. Для выяснения этого вопроса необходимо исследование большой группы больных в динамике без терапии и в период лечения с учетом остроты их состояния.

Литература

1. *Мазнина Т.П., Михеева Т.В., Лавров В.Ф. и др.* Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1984. № 7. С. 1065–1069.
2. *Вартанян М.Е., Бурбаева Г.Ш., Игнатов С.А. и др.* В кн.: Вопросы биохимии мозга. Ереван, 1978. Вып. 13. С. 144–151.
3. *Hirata-Hibi M., Higashi S., Tachibana T. et al.* Arch. gen. Psychiat. 1982. V. 39. P. 82–87.
4. *Jankovic B.D., Jakulic S., Horvat J.* Biol. Psychiat. 1982. V. 17. P. 687–697.
5. *Исмаилов Н.В.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1981. № 9. С. 1353–1355.
6. *Delisi L.E., Weinberger D.R., Potkin S. et al.* Brit. J. Psychiat. 1981. V. 139. P. 513–518.
7. *Pulkkinen E.* Acta psychiat. scand. 1977. V. 56. P. 173–178.
8. *Solomon G.F., Alansmith M., McClillan B. et al.* Arch. gen. Psychiat. 1969. V. 20. P. 272–277.
9. *Domino E.F., Krause R.P., Thiessen N.N. et al.* Ibid. 1975. V. 92. P. 717–721.
10. *Hendrie H.C., Paraskeves F., Varsaniis J.* Canad. psychit. Ass. J. 1972. V. 17. P. 93–97.
11. *Bock E.* In: Neurochemical and Immunological Components in Schizophrenia / Eds. D. Bergsma, A.L. Goldstein. New York, 1978. P. 283–295.
12. *Escobar V., Corey L.A., Bixler D. et al.* Clin. Genet. 1978. V. 15. P. 221–224.

О.С. Брусов, Б.С. Беляев, А.Б. Катасонов,
Г.П. Злобина, М.И. Фактор, Р.Р. Лидеман

Сопровождает ли сверхчувствительность к серотониновым рецепторам тромбоцитов эндогенную депрессию?

Biological Psychiatry. 1989; 25(4):375–381.

Есть некоторые свидетельства того, что рецепторы серотонина в мозге могут быть ненормальными при эндогенной депрессии. Так, в трех работах сообщалось, что количество рецепторов серотонина 2 типа (5-HT_2) увеличивается в лобной коре головного мозга жертв самоубийств (Owen F., 1983; Stanley M., 1983; Mann J.J., 1986). Поскольку значительная часть жертв самоубийств страдает от депрессивного заболевания (Winokur G., 1975), эти результаты могут также отражать нейрохимические изменения, связанные с депрессией (Van Praag H.M., 1982). Эти идеи согласуются с другими современными теориями, указывающими на аномальную активность серотонинергических нейронов в депрессивном состоянии (Aprison M.H., 1981; Takahashi R., 1981) из-за развития гиперчувствительных рецепторов серотонина в мозге. Это также подтверждается результатами Мельцер и соавторов (Meltzer H.Y., 1984), которые показали, что секреция кортизола после введения гидрокситриптофана увеличивается у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой без депрессии. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о том, что сверхчувствительность серотониновых рецепторов мозга может сопровождать депрессивное расстройство. С другой стороны, есть некоторые свидетельства того, что серотониновые рецепторы тромбоцитов проявляют фармакологические свойства, сходные с 5-HT_2-рецепторами нейронов головного мозга (De Clerck F., 1984; Leysen J.E., 1985). Основываясь на этих результатах, можно сделать вывод, что тромбоциты, по-видимому, являются полезной моделью для прогнозирования активности рецепторов 5-HT_2 и действия антидепрессантов на эти рецепторы в головном мозге пациентов с депрессией (Pletscher A., 1983).

В этом предварительном исследовании мы попытались определить, может ли быть обнаружена сверхчувствительность серотониновых рецепторов тромбоцитов у пациентов, страдающих эндогенной депрессией, по сравнению со здоровыми субъектами, и оценить влияние лечения антидепрессантами на чувствительность серотониновых рецепторов тромбоцитов.

Методы

Исследуемая группа состояла из 9 стационарных пациентов (женщин) в возрасте от 17 до 53 лет, средний возраст которых составил 36,9±5,2 года. Пациенты проходили обследование и лечение в психиатрическом отделении Отдела аффективных расстройств Института клинической психиатрии Всесоюзного научно-исследовательского центра психического здоровья, Москва. Все пациенты были направлены ко второму автору. На момент взятия образцов крови все пациенты находились в депрессивном состоянии, что подтверждается более чем 20 баллами по 24-балльной шкале депрессии Гамильтона (HDRS) (версия Национального института психического здоровья, 1967). Пациенты были классифицированы следующим образом, согласно МКБ-8 (МКБ 1975): 4 пациента страдали от биполярного депрессивного эпизода (МКБ 296,3; средний возраст 34,7±8,6 лет), а 5 — от униполярной депрессии (МКБ 296,1; средний возраст 38,6±7,2 года). Средний балл по шкале Гамильтона на момент первого взятия крови (перед лечением) составил 26,8±2,2 (n = 9; диапазон 20–40). Оценка по шкале тяжести общего клинического впечатления (CGI) для каждого пациента составила 13 баллов. Никто из них не получал никаких лекарств, за исключением небольших доз бензодиазепинов, по крайней мере в течение 10 дней до взятия какого-либо образца крови. Перед началом исследования пациенты имели хорошее физическое здоровье и дали добровольное согласие на участие. Контрольную группу составили 11 добровольцев (женщин), у которых не было клинических признаков депрессии или органической патологии и которые не принимали лекарств. Средний возраст этой группы составил 36,2±3,6 года (19–50 лет).

Все пациенты были переведены на стандартную диету без употребления алкоголя или кофеина. Испытуемые не принимали антидепрессанты, по крайней мере, в течение 10-дневного периода базового тестирования, после чего были проведены биохимические исследования. Лечение антидепрессантами было начато на 11-й день и включало мелипрамин (имипрамин) (Egit, Венгрия), Людомил (мапротилин) (Astra, Швеция) или Пиразидол (пирлиндол) (Pharmachim, СССР). После 1–3 месяцев лечения тяжесть депрессивных симптомов и терапевтическая эффективность были оценены с помощью шкалы оценки депрессии Гамильтона и шкалы тяжести CGI еще раз, а биохимические измерения были повторены. На второй день биохимических измерений (после лечения) средний балл по шкале HDR из 24 пунктов составил 4,0±1,6 (диапазон 0–14), а средний балл тяжести CGI составил 2,8±0,7 (диапазон 1–5).

Все образцы крови были взяты утром. Для контроля и для пациентов с депрессией готовили обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) и анализировали через 1–2 часа после отмены препарата. Образцы крови (30 мл) от доноров отбирали путем венепункции в пластиковые пробирки, содержащие антикоагулянтный раствор (лимонная кислота 1,37 г, цитрат натрия 2,5 г, безводная глюкоза 2,0 г в 100 мл дистиллированной воды). pH раствора составлял 7,4. На 9 мл крови в качестве антикоагулянта использовали 1 мл антикоагулянтного раствора. PRP

(350 × 10^3 тромбоцитов/мкл) получали центрифугированием (208 × g при комнатной температуре в течение 15 мин).

Агрегацию тромбоцитов контролировали по изменению светопропускания (Δ%T) при 535 нм через перемешиваемый PRP после добавления серотонина (конечная концентрация 0,05-50 мкм). Начальный наклон кривой индуцированной серотонином агрегации тромбоцитов при различных концентрациях серотонина сравнивали с таковым для соответствующих образцов без добавления серотонина и выражали в Δ%T/мин. Кривая зависимости концентрации была построена путем вычисления линии кубической регрессии (Magar M.E., 1972) в соответствии с уравнением:

$$V = a1\,f + a_2 f^2 + a3f3 \qquad (1)$$

где V — начальный наклон индуцированной серотонином агрегации тромбоцитов в Δ%T/мин, f — конечная концентрация серотонина в пробирке в мл/мин, а a_t, a_2 и a_3 — коэффициенты кубической регрессии кривой насыщения.

Значения EC_{50} (концентрация серотонина в мл/мин, вызывающая полумаксимальную скорость изменения формы тромбоцитов) были получены из соответствующих сгенерированных компьютером (IBM PC AT, США) кривых зависимости концентрации от реакции. Статистический анализ значимости различий проводился с использованием t-критерия Стьюдента (двухсторонний).

Результаты

Изменения чувствительности рецепторов в группе с депрессией показаны на рис. 1. Значения EC_{5O} в контрольной группе лежат в диапазоне 0,12–0,967 мкм (0,532±0,1, среднее значение ± стандартная ошибка среднего). Чувствительность серотониновых рецепторов значительно выше ($p < 0,001$) в группе без медикаментозной депрессии (до лечения) по сравнению с контрольной группой. Индивидуальные значения ES_{50} варьировались от 0,03 до 0,35 мкм (среднее значение 0,13±0,04 мкм).

Положительный клинический ответ был получен у 8 из 9 отобранных пациентов после приема вышеупомянутых антидепрессантов. В 8 случаях клиническое улучшение сопровождалось значительным снижением чувствительности серотониновых рецепторов на тромбоцитах (рис. 1) по сравнению с безмедикаментозной группой депрессии до лечения ($t_{paired} = 1,86$, $p = 0,05$). Значения EC_{50} в группе с депрессией, получавшей лечение, варьировались от 0,15 до 1,69 мкм. (среднее значение 0,47±0,16, ср. знач ± стандартная ошибка среднего). Изменение значений EC_{50} после длительного приема антидепрессантов варьировалось от 35,7% (снижение) до 55,3-кратного увеличения. Не было обнаружено значимой корреляции между различиями значений EC_{50} и баллами по шкалам HDRS или CGI у пациентов с депрессией до и после лечения ($r = 0,534$ и 0,38, $n = 9$, для показателей HDRS и CGI соответственно; $p > 0,05$).

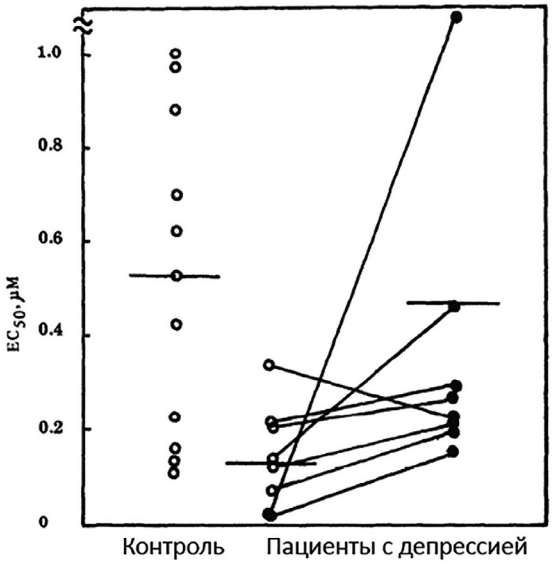


Рис. 1. Значения EC_{50} (мкм) для индуцированной серотонином агрегации тромбоцитов у пациентов с депрессией до (○) и после (•) лечения антидепрессантами и у контрольных субъектов

Обсуждение

Среднее значение EC_{50} для нашей контрольной группы несколько выше, чем 140±10 мкм, полученное Плетшером и Аффольтером (Pletscher A., 1983), и ближе к значению *Ki* (0,29 мкм) серотонина для связывания с участками рецептора 5-HT_2 тромбоцитов (Leysen J.E., 1985). Однако Плетшер и Аффольтер (Pletscher A., 1983) определили значение EC_{50} как концентрацию серотонина, вызывающую полумаксимальное изменение формы тромбоцитов. Мы определили значение EC_{50} как концентрацию серотонина, вызывающую половину максимальной скорости изменения формы тромбоцитов (см. Методы). Таким образом, эти два разных значения на самом деле несопоставимы.

Помимо этого нашего предварительного исследования, удивительно, что до сих пор не было проведено ни одного исследования для оценки эффективной концентрации серотонина, необходимой для того, чтобы вызвать полумаксимальную скорость изменения формы тромбоцитов (значение EC_{50}) у пациентов с депрессией. Интересно отметить два сообщения Хили и соавторов (Healy D., 1983; Healy D., 1985), которые продемонстрировали, что максимальная агрегация, индуцированная серотонином снижается у пациентов с депрессией, но увеличивается у тех, кто реагирует на медикаментозное лечение. Индуцированную серотонином агрегацию тромбоцитов Хили с соавторами определяли путем выражения скоро-

сти агрегации тромбоцитов в присутствии 50 мкг серотонина (насыщаемая концентрация) в процентах от максимальной реакции на аденозиндифосфат (АДФ). Это максимальное значение серотонин-опосредованной агрегации тромбоцитов не коррелирует с нашим значением EC_{50}.

Настоящее исследование показывает, что способность серотонина индуцировать агрегацию (изменение формы) тромбоцитов у пациентов с биполярной и униполярной депрессией, не страдающих лекарственными препаратами, значительно выше, чем у аналогичной контрольной популяции. Эта активность снижается в тромбоцитах, полученных от пациентов, получавших лечение антидепрессантами. Данные на животных указывают на то, что длительное применение антидепрессантов снижает связывание серотонина с $5\text{-}HT_2$ рецептором (Ogen S-O., 1985). Таким образом, наше обнаружение снижения чувствительности $5\text{-}HT_2$ рецептора тромбоцитов после лечения антидепрессантами согласуется с этими результатами.

Возникает соблазн порассуждать об основных биологических механизмах, которые могут быть причастны к нашим выводам. Во-первых, повышение эффективности серотонина в активации агрегации тромбоцитов у нелеченых пациентов с депрессией может быть связано с усилением апрегуляции $5\text{-}HT_2$ рецепторов (Mann et al., 1986) из-за изменения концентрации эндогенного пептида (или пептидов), что было предложено Коста (Costa E., 1985): сообщается, что этот пептид присутствует в переднем мозге крупного рогатого скота (Roth et al., 1985) и ингибирует связывание [^{3}H]миансерина или [^{3}H]кетансерина. Хотя для подтверждения этого предположения необходима дополнительная работа в этой области, идентификация этого эндогенного лиганда (или лигандов), действующего на сайт распознавания $5\text{-}HT_2$ рецепторов, представляла бы значительный интерес в исследованиях патофизиологии депрессии.

Во-вторых, наиболее вероятной причиной такой усиленной регуляции $5\text{-}HT_2$ рецепторов было бы снижение пресинаптической серотонинергической активности (Stockmeier and Kellar, 1986). Посмертные уровни серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в ткани головного мозга или ликворе, как правило, снижаются у пациентов, которые совершают самоубийство или предпринимали насильственные попытки самоубийства (Банки и Арато, 1983; Ван Праг, 1983). Эти данные следует рассматривать в сочетании с данными о снижении плотности связывания имипрамина в головном мозге (Perry E.K., 1983) и тромбоцитах (Langer S.Z., 1983) у пациентов с депрессией. Кроме того, наши собственные новые неопубликованные данные (Brusov O.S., 1988) показывают сниженный ингибирующий эффект имипрамина на поглощение [^{3}H] серотонина тромбоцитами у пациентов с депрессией, не получавших лечения. Это может отражать меньшее количество функционирующих пресинаптических серотонинергических нервных окончаний и согласуется с предположением, что сниженная серотонинергическая передача может вызывать компенсаторную апрегуляцию связывающих участков $5\text{-}HT_2$ рецепторов, проявляющуюся повышенной плотностью $5\text{-}HT_2$ рецепторов в лобной коре (Mann et al., 1986) и сверхчувствительностью $5\text{-}HT_2$ рецепторов тромбоцитов (настоящая работа).

Третий момент заключается в том, что есть некоторые свидетельства того, что эффект антидепрессантов на серотонин-опосредованный ответ тромбоцитов может проявляться не на уровне мембранного рецептора, а скорее на «пострецепторном» уровне, возможно, путем взаимодействия между рецептором и эффекторными механизмами (обмен фосфатидной кислоты и фосфатидилинозитола). В соответствии с этим предположением проникшие антидепрессантные амины можно представить как генерирующие свои катионные формы (Lullman H., 1980) в количествах, способных (1) взаимодействовать с анионными фосфолипидами и снижать чувствительность к ответной реакции, тем самым (2) стабилизируя мембранные комплексы плотной канальцевой системы и других мест хранения, изолирующих кальций в тромбоцитах, и, следовательно, (3) препятствуя или блокируя мобилизацию дополнительного Ca^{2+} в цитозоль с помощью обычных стимулов (Lasslo A., 1984). Это, в свою очередь, повысило бы порог для запуска или поддержания агрегации тромбоцитов, и только стимулы значительно большей интенсивности могли бы запустить этот процесс (Quintana R.P., 1982). Риттенхаус-Симмонс и Дейкин (Rittenhouse-Simmons S., 1978), комментируя свои исследования, ссылались на сопоставимый набор условий в терминах «закрепление Ca^{2+} *in situ*... в местах его мембранного хранения». Гласс и соавторы (Glass F., 1980) охарактеризовали соответствующее состояние как «иммобилизация кальция».

Наконец, сообщалось, что третичные или вторичные психотропные амины препятствуют агрегации тромбоцитов, блокируя активацию кальмодулином циклической аденозинмонофосфатфосфодиэстеразы (цАМФ ФДЭ) (Lasslo A., 1984). Основываясь на исследовании с цАМФ ФДЭ, Вайс и Левин (Weiss B., 1978) объяснили действие психотропных аминов их способностью превращать активатор Ca^{2+} кальмодулина в неэффективный тройной комплекс.

Значительная разница, наблюдаемая между нашими испытуемыми с депрессией (как биполярной, так и униполярной) и здоровыми контрольными группами подтверждает гипотезу о том, что аномалия серотониновых рецепторов играет определенную роль в развитии депрессии. Мы признаем необходимость в гомогенных группах безлекарственной терапии и близко подобранных контрольных группах. Ведется дальнейшая работа по дополнению этих предварительных результатов.

Список литературы

Aprison M.H., Hingten I.N. (1981). Hypersensitive serotonergic receptors: A new hypothesis for one subgroup of unipolar depression derived from an animal model. In Haber B., Gabay S., Issidorides M.R., Alivisatos G.A. (eds), Serotonin. Current Aspects of Neurochemistry and Function. New York: Plenum Press. P. 627.

Banki C.M., Arato M. (1983). Amine metabolites and neuroendocrine responses related to depression and suicide. J Affect Disord 5:223–232.

Brusov O.S., Beliaev B.S., Katasonov A.B., Zlobina G.P., Factor M.I., Lideman R.R. (1988). Inhibitory effect of imipramine on [^{3}H]serotonin uptake is decreased in platelets of untreated depressed patients: Changes following treatment. Biol Psychiatry (submitted for publication).

Costa E. (1985). Profile of a Neuroscience Research Program at the National Institute of Mental Health, 1968 thru 1985. Vicenza: Tipolitografia Campisi. P. 177.

De Clerck F., Xhonneaux B., Leysen J., Janssen PAJ (1984). Evidence for functional 5-HT_2 receptor sites on human blood platelets. Biochem Pharmacol 17:2807–2811.

Glass F., Lippon H., Kadowitz P.J. (1980). Differential effects of local anesthetics and propranolol on arachidonic acid and adenosine 5'-diphosphate-induced aggregation in rabbit platelets. Prostagland Med 5:85–92.

Healy D., Carney P.A., Leonard B.E. (1983). Monoamine-related markers of depression: Changes following treatment. J Psychiat Res 17:251–260.

Healy D., Carney P.A., O'Halloran A., Leonard B.E. (1985). Peripheral adrenoceptors and serotonin receptors in depression. Changes associated with response to treatment with trazodone or amitriptyline. J Affect Disord 9:285–296.

International Classification of Diseases, 8th revision (1975). WHO publication no. 8921. Berlin: Springer Verlag.

Langer S.Z., Raisman R. (1983). Binding of ^{3}H-imipramine and ^{3}H-desipramine as biochemical tools for studies in depression. Neuropharmacology 22:407–413.

Lasslo A. (1984). Blood platelet function, medicinal agents, and other chemical entities. Fed Proc 43:1382–1389.

Leysen J.E. (1985). Characterization of serotonin receptor binding sites. In Green AR (ed), Neuropharmacology of Serotonin. Oxford: Oxford University Press. P. 79–116.

Lullman H., Plosch H., Ziegler A. (1980). Ca^{2+} replacement by cationic amphiphilic drugs from lipid monolayers. Biochem Pharmacol 29:2969–2974.

Magar M.E. (1972). Data Analysis in Biochemistry and Biophysics. Orlando, FL: Academic Press. P. 144–146.

Mann J.J., Stanley M., McBride A., McEwen B.S. (1986). Increased serotonin$_2$ and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 43:954–959.

Meltzer H.Y., Umberkoman-Wiita B., Robertson A., Tricou B.J., Lowy M., Perline R. (1984). Effect of 5-hydroxytryptophan on serum cortisol levels in major affective disorders. 1. Enhanced response in depression and mania. Arch Gen Psychiatry 41:365–374.

Ogen S-O., Fuxe K. (1985). Effects of antidepressant drug on serotonin receptor mechanisms. In Green AR (ed). Neuropharmacology of Serotonin. Oxford: Oxford University Press. P. 131–180.

Owen F., Cross A.J., Crow T.J., Deakin JFW, Ferrier I.N., Lofthouse R., Poulmer M. (1983). Brain 5-HT_2 receptors and suicide. Lancet I: 1256.

Perry E.K., Marshall E.F., Blessed G., Tomlinson B.E., Perry R.H. (1983). Decreased imipramine binding in brains of patients with depressive illness. Br J Psychiatry 142:188–193.

Pletscher A., Affolter H. (1983). The 5-hydroxytryptamine receptor of blood platelets. J Neural Transmiss 57:233–242.

Quintana R.P., Lasslo A., Queen G. (1982). Surface activity and human blood platelet aggregation- inhibitory potency. Chern Biol Interact 38:135–144.

Rittenhouse-Simmons S., Deykin D. (1978). The activation by Ca^{2+} of platelet

phospholipase A_2. Effect of dibutyryl cyclic adenosine monophosphate and 8-(A,A-diethylamino)octyl 3,4,5-tri-methoxybenzoate. Biochem Biophys Acta 543:409–1422.

Roth B.L., Nakaki T., Chuang D.M., Costa E. (1985). Evidence for an endocoid for the 5-HT_2 recognition site. Prog Clin Biol Res 192:473–476.

Stanley M., Mann J.J. (1983). Serotonin-2 binding sites are increased in the frontal cortex of suicide victims. Lancet I:214–216.

Stockmeier C.A., Kellar K.J. (1986). In vivo regulation of the serotonin$_2$ receptor in rat brain. Life Sci 38:117–127.

Takahashi R., Tateishi T., Yoshida H., Nagayama H., Tachiki L. (1981). Serotonin metabolism of animal model of depression. In Haber B, Gabay S, Issidorides MR, Alivisatos GA (eds). Serotonin. Current Aspects of Neurochemistry and Function. New York: Plenum Press. P. 603.

Van Praag H.M. (1982). Depression, suicide and the metabolism of serotonin in the brain. J Affective Disord 4:275–290.

Van Praag H.M. (1983). CSF 5-HIAA and suicide in nondepressed schizophrenics. Lancet II:977–978.

Weiss B., Levin R.M. (1978). Mechanism for selectively inhibiting the activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase and adenylate cyclase by antipsychotic agents. Adv Cyclic Nucleotide Res 9:285–303*Winokur G., Tsuang M.* (1975). The Iowa 500: Suicide in mania, depression and schizophrenia. Am J Psychiatry 132:650–651..

А.И. Ойфа, Н.А. Уранова

Электронно-микроскопический анализ цитоархитектонических нарушений в коре головного мозга при шизофрении

Журнал невропатологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. 1991. № 10. С. 48–52.

Несмотря на то что микроочаговые выпадения клеток в коре головного мозга, которые в нейроморфологической литературе часто называются «плешинами», при шизофрении известны очень давно (со времен А. Альцгеймера и К. Вернике [6]), их существование до сих пор некоторыми исследователями подвергается сомнению, а внутренняя структура, особенно ультраструктура, остается недостаточно изученной. Между тем наш опыт показывает, что, несмотря на терапевтический патоморфоз заболевания [2], очаги выпадения нервных клеток являются одним из наиболее устойчивых признаков в комплексе гистологических изменений, характеризующих шизофреническую энцефалопатию. Эти очаги с наибольшим постоянством могут быть обнаружены при изучении мозга лиц, умерших в молодом и зрелом возрасте. Такие очаги встречаются в разных структурах мозга. В коре чаще всего их обнаруживают в слоях II и III, хотя они имеются и в других слоях. В случаях смерти лиц пожилого и старческого возраста свойственные шизофрении микроочаговые выпадения клеток могут перекрываться более диффузными изменениями, свойственными процессу старения.

Задачей настоящей работы было уточнение морфологического строения очагов выпадения нервных клеток в мозгу больных шизофренией. Изучая внутреннюю структуру очагов выпадения нейтронов, особое внимание мы обращали на состояние глии, которая при многих патологических процессах в нервной системе замещает погибшие нейроны (заместительный глиоз). Шизофрения в этом отношении всегда считалась исключением, ибо она характеризуется ареактивностью глии. Но в последние годы, вопреки таким представлениям, J. Stevens [12] был поднят вопрос о наличии глиоза при шизофрении. Большинством других исследователей [5, 7–11] ее данные подтверждены не были, в том числе и при использовании таких высокочувствительных и специфичных методов, каким является иммуноцитохимическая реакция на глиальный фибриллярный кислый белок.

Основную группу наблюдений составил 21 случай шизофрении. В 13 из этих случаев мозг был получен в патологоанатомическом отделении НИИ клинической психиатрии ВНЦ психического здоровья АМН СССР через 6–12 ч. после смерти больных, а в 8 — в патологоанатомическом отделении (зав. О.И. Левитэ) Московской городской психиатрической больницы № 1 им. П.П. Кащенко (главный врач В.Н. Козырев) через 4–6 ч. после смерти.

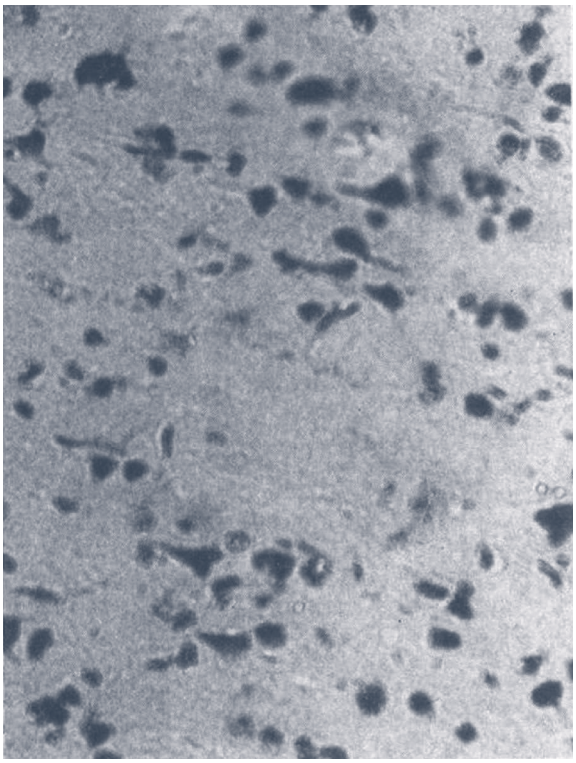


Рис. 1. Очаг выпадения нейронов в слое III лобной коры при шизофрении
Окраска по Нисслю. Ув. 400.

6 ч. после смерти. Кроме того, мы изучали 50 наблюдений из архива лаборатории клинической нейроморфологии НИИ клинической психиатрии ВНЦ психического здоровья АМН СССР. При этом сроки от момента смерти до аутопсии были 4–12 ч. В контрольную группу вошли 8 случаев смерти лиц без психической патологии (из патологоанатомических отделений разных московских соматических больниц). Причины смерти в основной и контрольной группах были сходными: сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии и другие соматические заболевания.

Возраст больных к моменту смерти был от 28 до 77 лет (в соответствии с задачами работы основное внимание было сосредоточено на возрастной группе до 60 лет — 12 случаев).

При световой микроскопии изучались слои II–III лобной, височной, теменной и лимбической коры. Препараты были окрашены по Нисслю и черным Суданом по Лизону (для выявления миелина). Помимо обычной световой микроскопии, применялась фазово-контрастная и поляризационно- оптическая микроскопия.

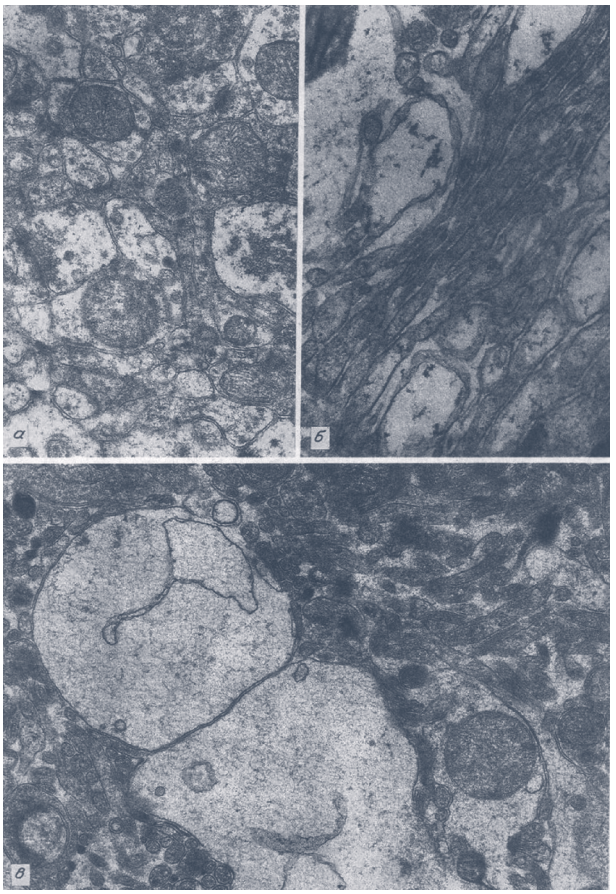


Рис. 2. Ультраструктура нейропиля слоя II лобной коры в контроле (а) и при шизофрении (б, в)
Ув.: а — 36 000, 6 — 45 000, в — 25 000. Объяснение в тексте.

Электронной микроскопии также подвергались слои II–III лобной коры (поле 10). Ориентация на очажки выпадения нейронов в этих слоях осуществлялась с помощью световой микроскопии полутонких срезов (толщиной 1–2 мкм), полученных с фиксированных в глутаральдегиде блоков для стандартной электронной микроскопии и окрашенных метиленовым синим (обязательным в этих случаях было и изучение окрашенных по Нисслю парафиновых срезов). Материал для электронной микроскопии обрабатывали по стандартной методике, ультратонкие срезы получали на ультратоме фирмы ЛКБ (Швеция) и просматривали в электронном микроскопе ЕМ-420 фирмы «Philips» (Голландия).

Электронная микроскопия была проведена только в 8 случаях, когда время от момента смерти до взятия материала для исследования не превышало 4–6 ч.

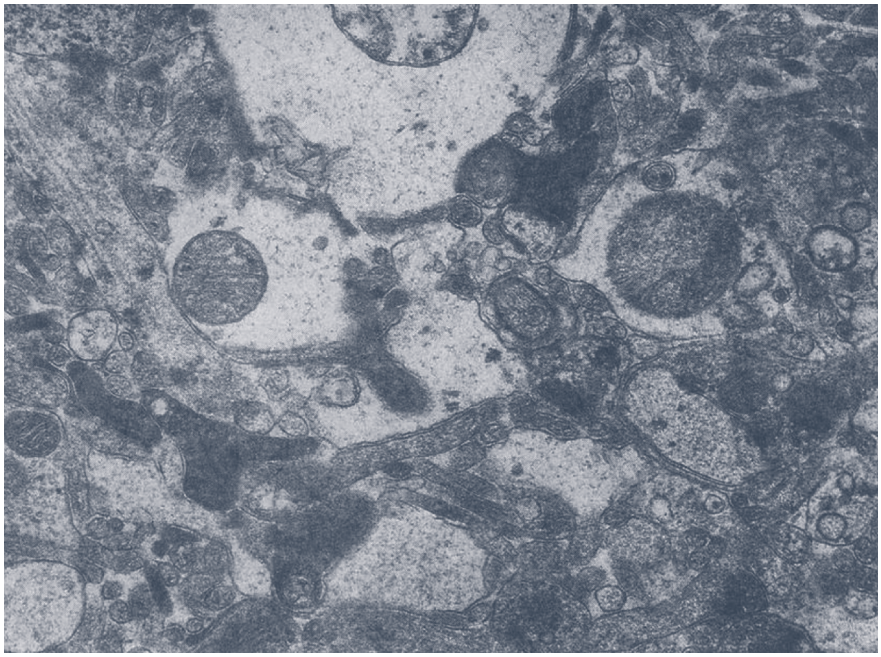


Рис. 3. Сморщенные темные терминалии в области синаптических контактов в очажке выпадения нейронов слоя II лобной коры при шизофрении
Здесь и на рис. 4 ув. 25 000.

При световой микроскопии прежде всего подтверждалось наличие многочисленных очаговых выпадений клеток, преимущественно пирамидных нейронов. Величина таких очагов колебалась в пределах одного гистологического препарата, в разных полях коры и тем более от одного наблюдения к другому. В некоторых случаях особенно большие очаги выпадения клеток были в лимбической коре островка. Отдельные из них выходили за пределы одного слоя, захватывая выше- и нижележащие слои. На препаратах, окрашенных по Нисслю, очаги запустения выглядели «пустыми» (рис. 1). Лишь изредка в них можно было встретить ядро олигодендроглии, еще реже — фрагменты нейрона. В связи с тем, что существует мнение о возможной «недоокраске» клеток в очаге запустения, мы соответствующие препараты изучили также в фазовом контрасте. Но и в этом случае нейронов или их фрагментов, а также других клеток обнаружено не было.

Изучение препаратов, окрашенных по Нисслю и Лизону, а также применение микроскопии в поляризованном свете показало полное отсутствие в очаге запустения признаков демиелинизации, а также образования каких-либо волокнистых структур (коллагеновых или глиальных фибрилл), т. е. признаков рубцевания и глиоза.

Данные светооптического исследования в целом позволили предположить, что электронномикроскопически в очаге запустения мы должны прежде все-

го увидеть структуры, составляющие нейропиль, который в норме заполнен в основном профилями отростков близлежащих нейронов с разными типами синапсов и отростков глиальных клеток, что характерно для нормы (рис. 2а*).* Оказалось, что основным субстратом очажков выпадения нейронов при шизофрении являются многочисленные пучки идущих в разных направлениях безмиелиновых волокон (рис. 2б). В контроле в поверхностных слоях поля 10 мы также иногда обнаруживали отдельные пучки безмиелиновых волокон, однако при шизофрении они занимали значительно большую площадь, и часть из них была истончена. Часто резко истонченные волокна находились рядом с набухшими отростками астроцитов или нейронов — аксонами, терминалями, дендритами (рис. 2в*).* На некоторых срезах можно видеть, что подобные безмиелиновые волокна являются претерминальной частью аксона. Терминали таких волокон, как правило, были сморщены, отличались повышенной плотностью расположения и набуханием синаптических пузырьков, повышенной осмиофилией аксоплазмы, митохондрии в них имели темный матрикс (рис. 3). Это создавало резкий контраст в области синапсов на шипиках дендритов по сравнению с контролем.

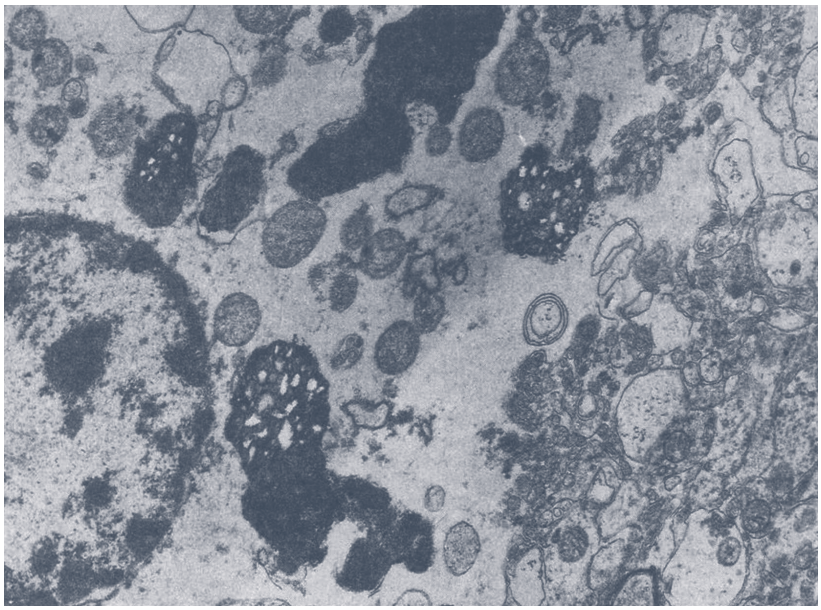


Рис. 4. Дистрофически измененный астроцит в очажке выпадения нейронов в слое II лобной коры при шизофрении

Такие аксонные терминали, измененные по типу темной валлеровской дегенерации, вместе с синапсами, которые они образуют, нередко были окружены отростками астроцитов (см. рис. 3). В этих случаях, однако, мы не наблюдали поглощения таких аксонных терминалей астроцитами и их лизиса, которые харак-

терны для темной валлеровской дегенерации, когда гибнет и исчезает пресинаптическая темная терминаль.

В нейропиле исследованных очажков встречаются отечные дендриты с редкими синапсами на них. Характерным признаком дендритов этих зон нейропиля при шизофрении является отсутствие или почти полное исчезновение микротрубочек. Митохондрии дендритов немногочисленные, набухшие, часто отсутствуют вообще (см. рис. 2в).

Как и в норме, в исследованных зонах нейропиля миелиновые волокна почти не встречаются либо же имеются редкие, единичные профили.

Что касается ультраструктуры синаптических контактов в исследованных зонах нейропиля в целом, то по сравнению с контролем изменения касались в основном пресинаптических терминалей и заключались в набухании одних и сморщивании других терминалей вплоть до потемнения их аксоплазмы. Необходимо также отметить, что часть синапсов была без изменений (см. рис. 3).

Среди структур нейропиля в исследованных очагах изредка можно было видеть отдельные глиальные клетки. Прежде чем охарактеризовать их состояние, следует отметить, что в сером веществе большинство астроцитов относится к числу так называемых протоплазматических и что лишь при различных, в том числе повреждающих, воздействиях появляются астроциты с большим количеством глиофибрилл. В контрольных случаях, когда возраст больных был 70 лет и более, мы наблюдали отростки астроцитов с большим числом глиофибрилл. Это, по-видимому, отражает процесс старения. Что касается шизофрении, то характерным для нее было наличие ряда признаков дистрофии цитоплазмы и отростков астроцитов. Дистрофические изменения астроцитов заключались в резко выраженном набухании цитоплазмы тела и клетки и ее отростков, снижении числа рибосом и митохондрий, вакуолизации цитоплазмы, обилии мембранных структур, появлении многочисленных гранул липофусцина и пузырчатых тел (рис. 4). В некоторых случаях такие астроциты и их отростки были резко отечны. Сходные дистрофические изменения со стороны глии выявлены при электронно-микроскопическом исследовании шизофрении в различных структурах мозга [1].

В связи с вопросом о глиозе необходимо отметить, что мы в исследованных зонах нейропиля при шизофрении не могли отметить ни признаков увеличения числа астроцитов, ни каких-либо других пролиферативных изменений или трансформации протоплазматических астроцитов в фиброзные. По нашему мнению, описанное состояние астроцитарной глии подтверждает мнение об ареактивности глии при шизофрении. Этому соответствует отсутствие в изучавшихся очагах клеток микроглии и олигодендроглии.

Поскольку все наши наблюдения относились к лицам, которые в процессе болезни лечились различными психофармакологическими средствами, то можно сделать вывод о том, что последние не меняют существенным образом глиальные реакции (не активируют их).

Из сказанного видно, что в случаях шизофрении при исчезновении нейронов с образованием микроочагов выпадения в области последних сохраняется структура нейропиля со всеми свойственными ему элементами. Но особенно-

стью нейропиля в этих случаях являются скопления тонких отростков безмиелиновых волокон, представляющих собой аксоны нейронов, в том числе измененных по темному (в виде сморщивания) или по светлому (в виде набухания) типу. Выявленные в участках выпадения нейронов нарушения ультраструктуры аксонных пресинаптических окончаний отражают общий характер изменений синапсов при шизофрении [3, 4]. Увеличение количества безмиелиновых волокон в виде пучков в исследованных очагах может отражать своего рода компенсаторное явление, возможно, возникающее в периоде развития мозга (признак дизонтогенеза).

Литература

1. *Глезер И.И., Сухорукова Л.И.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1966. Т. 66. № 10. С. 1521–1529.
2. *Кузнецова В.И.* Там же. 1979. Т. 79. №7. С. 929–933.
3. *Уранова Н.А., Левитэ О.И.* Там же. 1987.Т. 87. № 7. С. 1017–1024.
4. *Уранова Н.А.* Там же. 1988. Т. 88. №7. С. 52–58.
5. *Casanova M.F., Stevens J.R., Bigelow L.B.* Biol. Psychiat. 1987. Vol. 22. P. 1172–1173.
6. *David G.B*. Sch. somatische Gesichtipunkte. Stuttgart, 1957. S. 85–120.
7. *Laine M.S., Ascholfi A.M., Fisher R.S. et al*. Brain Res. 1988. Vol. 440. P. 267–279.
8. *Mathewson A.J., Berry M*. Ibid. 1985. Vol. 327. P. 61–69.
9. *Nieto D., Escobar A*. Pathology of the Nervous System / Ed. J. Minckler. New York. P. 2654–2665.
10. *Roberts G.U., Colter N., Lofthouse R. et al*. Biol. Psychiat. 1986. Vol. 21. P. 1043–1050.
11. *Roberts G.W., Colter N., Lofthouse R.* Ibid. 1987.Vol. 22. P. 1459–1468.
12. *Stevens J.R.* Arch. gen. Psychiat. 1982. Vol. 39. P. 1131–1139.

Е.С. Михайлова, Т.В. Владимирова,
А.Ф. Изнак, М.Я. Цуцульковская

Распознавание выражения эмоций на лице больными эндогенной депрессией (клинико-психофизиологическое исследование)

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1994. № 4. С. 55–59.

Известно, что эмоциональные нарушения при депрессиях, помимо собственно расстройств настроения, включают в себя идеомоторную заторможенность, изменения восприятия и оценки эмоционально значимых внешних сигналов [3, 7]. Одним из важных звеньев этой дисфункции являются нарушения восприятия и идентификации (эмоциональной) состояния другого объекта, вследствие чего нарушаются функции межличностной коммуникации. В литературе последнего десятилетия можно найти ряд работ по проблеме изменения функции лицевого гнозиса у психически больных, в том числе у пациентов с депрессией [1, 3, 10, 12, 18, 19]. Однако представленные данные неоднозначны, и поэтому ряд вопросов остается невыясненным. В частности, недостаточно исследована связь между характером перцептивных нарушений и такими клиническими особенностями, как тип, стадия и нозологическая принадлежность депрессии. Неясен до конца и вопрос о роли правого и левого полушарий мозга в восприятии и идентификации лицевой экспрессии у больных депрессией; этот процесс большинством современных авторов признан латерализованным [4, 21]. Интерес к данной проблеме определяется не только сведениями о нарушении межполушарных отношений при депрессии (15, 22), но и указаниями на связь типа депрессии с преимущественной вовлеченностью в патологический процесс правого и левого полушария мозга [26].

Целью настоящей работы являлось исследование распознавания эмоциональной лицевой экспрессии разного знака (положительной, отрицательной, нейтральной), а также роли правого и левого полушарий в этом процессе у больных эндогенной депрессией.

Обследовано 27 больных эндогенной депрессией (все мужчины), находившихся на лечении в клинике психозов среднего возраста НИИ клинической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, и 16 психически здоровых мужчин контрольной группы.

Нозологически группа больных депрессией была неоднородной: у 14 пациентов депрессивный синдром сформировался в рамках маниакально-депрессивного психоза (МДП), что по МКБ-10 соответствует рубрикам «биполярное аффектив-

ное расстройство, текущий эпизод умеренной и тяжелой депрессии без психотических симптомов» (F31.3; F31.4), «рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод умеренной и тяжелой депрессии без психотических симптомов» (F33.1; F33.2), «депрессивный эпизод» (F32.1; F32.2). У 13 больных была диагностирована вялотекущая шизофрения (ВШ), протекающая с преобладанием неврозоподобных и аффективных расстройств, что по МКБ-10 соответствовало рубрике «шизотипическое расстройство» (F21).

Средний возраст в группе больных МДП составил 24,8±3,6 года, в группе больных ВШ — 21,0±1,04 года, в группе здоровых — 25,4±2,2 года. Все обследованные не страдали сопутствующими органическими поражениями мозга и соматическими заболеваниями.

Обследование больных проводили дважды: при поступлении в стационар на фоне максимальной выраженности депрессии, а также на стадии терапевтической ремиссии. При первом обследовании больные не получали терапии, при втором — принимали сниженные дозы препаратов (дневная доза трициклических антидепрессантов не превышала 75–100 мг, стелазина — 15 мг, аминазина — 50 мг).

Все обследованные были правшами. Индекс мануальной асимметрии определяли с помощью специального опросника [2]. Среднее значение индекса мануальной асимметрии у больных МДП составило 75,1±5,4%, у больных ВШ — 70,6±7,8%, у здоровых — 76,3±5,9%. Глубину депрессии оценивали с помощью шкалы Гамильтона, включающей в себя 24 пункта [17]. Анализ результатов не выявил достоверных различий между группами больных по показателю тяжести депрессии как в остром состоянии, так и в ремиссии, а также по выраженности отдельных симптомов. Исключение составил показатель дневных колебаний настроения, который у больных МДП был достоверно ($p<0,05$) выше, чем у больных ВШ.

Группы больных с МДП и шизофренией не различались по таким показателям, как длительность текущего депрессивного эпизода и число предшествующих госпитализаций, но пациенты с ВШ отличались от больных МДП большей выраженностью деперсонализационных расстройств (/X0,05), навязчивостей и параноидных симптомов.

В психическом состоянии больных шизофренией отмечался также ряд симптомов неэффективного круга, таких, как дереализационные, обсессивно-компульсивные, дисморфофобические расстройства, сочетающиеся с элементами бредового настроения, рудиментарными сенситивными идеями отношения, черты эмоциональной дефицитарности и социальной отгороженности.

Во время обследования испытуемые находились в звукозаглушенной комнате на расстоянии 70–80 см от экрана монитора компьютера IBM PC/AT-286. Стимулами являлись рисунки мужских и женских лиц с разными эмоциональными выражениями — улыбающиеся, печальные и эмоционально нейтральные. Стимулы предъявлялись на экране дисплея компьютера в случайном порядке в левое и правое полуполя зрения (соответственно ЛПЗ и ППЗ) в условиях обратной маскировки. В центре экрана постоянно присутствовала фиксационная

точка в виде креста, на которой испытуемый в ходе обследования должен был фиксировать свой взор. Размер лицевого стимула — 6 угловых градусов, расстояние от центра поля зрения до середины латерализованного стимула — 9 градусов. Это обеспечивало проекцию стимулов в одно из полуполей зрения, откуда информация первично попадает только в одно полушарие мозга. Освещенность экрана — 14 лк. При предъявлении стимулов не происходило существенного изменения средней освещенности экрана. Длительность каждою стимула — 80 мс, число стимулов в одном опыте — 70. Количество мужских и женских лиц, а также лиц с положительными, отрицательными и нейтральными эмоциональными выражениями, предъявляемых в ЛПЗ и ППЗ, уравнивалось. Перед началом обследования испытуемый получал инструкцию опознать характер эмоциональной экспрессии и ответить нажатием на трехпозиционный манипулятор (джойстик). С каждым субъектом проводили по 3 опыта, при дальнейшей обработке их результаты усреднили. Каждому обследованию для адаптации предшествовала предварительная тренировочная процедура.

Статистическому анализу (парный и непарный критерий *t* Стьюдента) подвергали данные по вероятности (в %) ошибочного распознавания положительных и отрицательных эмоций и нейтральных состояний отдельно по ППЗ и ЛПЗ.

Выявлено значительное нарушение распознавания эмоциональной лицевой экспрессии в обеих группах больных в стадии острой депрессии. Это нарушение было статистически достоверным для распознавания эмоционально полярных, но не нейтральных выражений лица, и оказалось более выраженным у больных МДП. Обнаружены различия в опознавании эмоций при стимуляции ППЗ и ЛПЗ, а также различия между больными МДП и ВШ по динамике восстановления нарушенной функции.

Рассмотрим результаты соответствующих экспериментов.

Предъявление стимулов в ЛПЗ. Данные по средним ошибкам распознавания эмоций в 2 группах больных и в группе здоровых, а также значения вероятности межгрупповых различий приведены в табл. 1 и 2 и на рис. 1а. Ухудшение распознавания наблюдалось в обеих группах больных, однако более резкие различия с нормой обнаружены в группе больных МДП. Так, среднее значение ошибок распознавания эмоции печали в группе больных МДП равнялось 37,77±7,84%, в группе больных шизофренией — 26,66±6,26%, в группе здоровых — 19,02±4,27%. Статистически достоверные различия с контрольной группой обнаружены только для группы больных МДП ($p<0,05$). Разница между больными ВШ и здоровыми и между двумя группами больных была недостоверной.

Распознавание положительных эмоций у больных депрессией было более точным по сравнению с распознаванием отрицательных эмоций, но оставалось хуже, чем в норме: средние значения ошибок в группах больных МДП, ВШ и в контроле составляли соответственно 28,59±6,70, 20,23±5,42 и 9,62±1,75%. Различия со здоровыми были статистически достоверными для больных МДП ($p<0,005$), а в группе больных ВШ имели характер тенденции ($p=0,06$).

Различия между больными МДП и ВШ обнаружены и при анализе распознавания эмоционально нейтральной экспрессии. У больных МДП оно оказалось

хуже, чем в норме, но недостоверно. Больные ВШ, наоборот, распознавали нейтральные состояния лучше здоровых испытуемых (p=0,01).

Предъявление стимулов в ППЗ. Результаты, полученные при стимуляции ППЗ, позволили обнаружить различия между больными депрессией и здоровыми лицами только по распознаванию отрицательных эмоций. Данные по средней вероятности ошибочного распознавания эмоциональной экспрессии в группах больных и здоровых и вероятности межгрупповых различий приведены в табл.1 и 2 и на рис 1б. Бальные МДП распознавали отрицательные эмоции достоверно хуже, чем бальные ВШ, а последние в свою очередь хуже, чем здоровые испытуемые. Средняя вероятность ошибок распознавания в двух группах больных и в группе здоровых испытуемых составляла соответственно 46,45±8,53, 30,14±4,73 и 16,21 ±4,34%. Различия с нормой были статистически достоверными для обеих групп бальных, но имели более высокую достоверность для больных МДП (для МДП — $p < 0,002$, для ВШ — $p<0,05$).

При распознавании положительных эмоций и эмоционально нейтральной мимики достоверных различий между бальными обеих групп и нормой не обнаружено, для положительных эмоций наблюдалась тенденция к ухудшению их распознавания.

Межполушарные различия в распознавании эмоций. У здоровых испытуемых обнаружено правополушарное (стимуляция ЛПЗ) доминирование в распознавании лицевой экспрессии, которое было достоверным ($p<0,02$) для положительных эмоций и имело характер тенденции для отрицательных и эмоционально нейтральных состояний. В обеих группах больных межполушарных различий в распознавании эмоций не выявлено.

Следует отмстить, что различия между больными МДП и нормой и больными вялотекущей шизофренией и нормой были разными для условий стимуляции ППЗ и ЛПЗ. Пациенты с депрессией в рамках МДП обнаруживали большие отличия от нормы при преимущественном функционировании правого полушария (стимуляция ЛПЗ), где достоверное ухудшение наблюдалось для распознавания положительных и отрицательных эмоций ($0,05<p<0,005$). При стимуляции ППЗ достоверные различия обнаружены лишь для отрицательных эмоций ($p<0,002$). В группе больных ВШ достоверное ухудшение распознавания наблюдалось только для левого полушария (стимуляция ППЗ; $p<0,05$ для распознавания отрицательных эмоций).

Распознавание эмоций больными депрессией в стадии ремиссии. Результаты анализа распознавания эмоциональной экспрессии больными, находящимися в стадии ремиссии, приведены в табл. 1 и 2 и на рис.2. У больных депрессией в рамках МДП выход в ремиссию сопровождался существенным улучшением распознавания эмоций. Это улучшение было более отчетливым и статистически достоверным для левого полушария (стимуляция ППЗ) и относится к распознаванию как отрицательных, так и положительных эмоций ($p<0,05$). Что касается распознавания эмоционально нейтральной экспрессии, то наблюдалась тенденция к его ухудшению по сравнению с данными первого обследования. У больных депрессией, наблюдавшейся в рамках ВШ, какой-либо отчетливой положитель-

ной динамики не отмечено. Напротив, при втором обследовании по некоторым показателям наблюдалось даже некоторое ухудшение результатов (не достигающее уровня значимости).

Таблица 1. Ошибки опознания (в %) выражения различных эмоций на лице больными депрессией и здоровыми лицами при стимуляции ЛИЗ и ППЗ (M±m)

Группа обследованных	ЛПЗ			ППЗ		
	печаль	нейтральное выражение лица	радость	печаль	нейтральное выражение лица	радость
Здоровые (n=16)	19,2±4,27	39,54±5,56	9,62±1,75	16,2±4,34	37,25±6,63	19,9±6,24
Больные МДП 1-е обследование (n=14)	37,77±7,84	38,08±7,93	28,59±6,70	46,45±8,53	33,99±6,30	29,04±3,95
Ремиссия (n=12)	27,74±5,82	48,18±8,27	19,62±6,06	25,68±4,89	65,31 ±6,39	14,15±4,42
Больные ВШ 1-е обследование (n=13)	26,66±6,26	17,35±5,17	20,23±5,42	30,14±4,73	34,04±6,76	27,53±3,18
Ремиссия (n=10)	18,35±9,07	37,50±7,00	22,82±7,50	35,12±5,44	34,00±9,80	36,47± 10,38

Проведенное нами исследование с применением метода латерализованного предъявления эмоциональных лицевых стимулов показало значительное ухудшение функции распознавания лицевой эмоциональной экспрессии у больных эндогенной депрессией по сравнению со здоровыми. В целом эти результаты соответствуют данным других авторов о резком ухудшении у больных депрессией способности распознавать эмоции по невербальной экспрессии [3, 10, 13, 16, 24]. Однако следует отмстить, что в указанных работах авторы предъявляли стимулы только в центр поля зрения, а при исследовании роли полушарий в процессе распознавания эмоций не соблюдали условий, необходимых для строгой полушарной стимуляции (латерализованное короткое предъявление стимула, использование фиксационной точки и маскирующего стимула и т. п.). Эффективность использованной нами методики стимуляции для изучения восприятия и распознавания эмоций и их полушарной специфики была показана одним из нас ранее [6].

Таблица 2. Межгрупповые различия в опознании мимического выражения эмоций

Группа сравнения	ЛПЗ			ППЗ		
	печаль	нейтральное выражение лица	радость	печаль	нейтральное выражение лица	радость
Больные МДП: 1-е обследование по сравнению с нормой	$p<0,05$	н.д.	$p<0,005$	$p<0,002$	н.д.	н.д.
1-е обследование по сравнению с ремиссией	н.д.	н.д.	н.д.	$p<0,05$	$p<0,005$	$p<0,05$
Больные ВШ 1-е обследование по сравнению с нормой	н.д.	$p<0,01$	н.д.	$p<0,05$	н.д.	н.д.
1-е обследование с МДП при 1-м обследовании	н.д.	$p<0,05$	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
1-е обследование по сравнению с ремиссией	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

Примечание: н.д. — недостоверно ($p>0,05$).

В группе больных МДП особый интерес, как нам кажется, представляют следующие результаты. Во-первых, у этих больных распознавание эмоций в большей степени нарушено в правом полушарии, что еще раз указывает на его функциональную недостаточность [8, 10, 11, 15, 23]. Во-вторых, наши данные свидетельствуют о том, что нарушения распознавания лицевой экспрессии относятся в основном к идентификации базальных эмоций и существенно меньше — к идентификации эмоционально нейтральных состояний. Представляет интерес тот факт, что ранее в литературе подчеркивалась связь нарушений функции лицевого гнозиса у больных депрессией именно с распознаванием лицевого аффекта, в то время как другие задачи, а именно — дискриминация и идентификация лиц, определение пола и возраста по лицу выполняются этими больными значительно лучше [13, 24]. В-третьих, представляет интерес обнаруженный нами факт более выраженного нарушения у больных МДП распознавания отрицательных эмоций (печали) по сравнению с распознаванием положительных эмоций (радости). Распознавание печали ухудшалось в обоих полушариях, тогда как распознавание эмоции радости — только в правом. Ранее одним из нас [6] было описано более грубое повреждение распознавания эмоции печали, чем эмоции радости, в условиях стимуляции центра поля зрения и правого, и левого полуполей у больных депрессией смешанной группы. Эти результаты кажутся несколько неожиданны-

ми, так как не согласуются с утвердившимися представлениями о так называемом «негативном сдвиге» — ошибочной оценке больными депрессией эмоционально нейтральных лиц как негативных, а положительных как нейтральных [10]. В пользу наших наблюдений говорит то, что некоторые авторы также описали ухудшение распознавания эмоции печали у больных с глубокой депрессией [16, 24]. И, наконец, в-четвертых, больные МДП в отличие от больных депрессией при ВШ продемонстрировали достоверное восстановление функции распознавания в период терапевтической ремиссии.

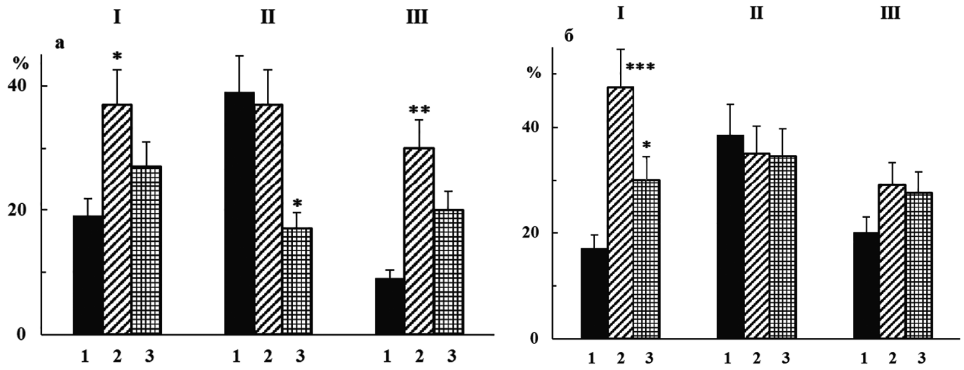


Рис. 1. Средняя вероятность (в %) ошибочного опознания мимической экспрессии больными депрессией и здоровыми при стимуляции ЛПЗ (а) и ППЗ (б)

По оси абсцисс: I — негативные эмоции (печаль), II — эмоционально нейтральная мимика, III — положительные эмоции (радость). 1 — здоровые, 2 — больные МДП, 3 — больные ВШ. Одна звездочка — p<0,05, две — p<0,005, три — p<0,002 по сравнению со здоровыми.

У больных депрессией в рамках ВШ достоверное ухудшение функции распознавания эмоции обнаружено в левом полушарии и только для отрицательных эмоций. В современной литературе нарушения функции распознавания эмоций по мимике описаны только для больных с манифестной шизофренией [10, 14, 19, 20]. По сравнению с этими данными у обследованных нами больных ВШ были обнаружены значительно более мягкие нарушения. Это может быть обусловлено существенными различиями в тяжести заболевания, поскольку ранее было установлено, что острая психотическая симптоматика резко ухудшает распознавание эмоций.

Выявленное нами у больных ВШ преимущественное повреждение функции распознавания эмоций в левом полушарии хорошо согласуется с утвердившимися представлениями о левополушарной дисфункции при шизофрении [22]. К «шизофреническому» происхождению депрессии можно отнести тот факт, что в этой группе больных ухудшается распознавание базальных эмоций, а эмоционально

нейтральные выражения распознаются ими даже лучше, чем здоровыми испытуемыми. Возможно, в определенной степени этот факт «родствен» ранее описанному у больных шизофренией снижению точности распознавания эмоций по невербальной экспрессии (позе, жестам и мимике) и склонности к неэмоциональной интерпретации [5]. В то же время больные ВШ близки к обследованным нами больным МДП, характеризуясь в период развернутого депрессивного эпизода большей степенью повреждения распознавания отрицательных эмоций, чем положительных.

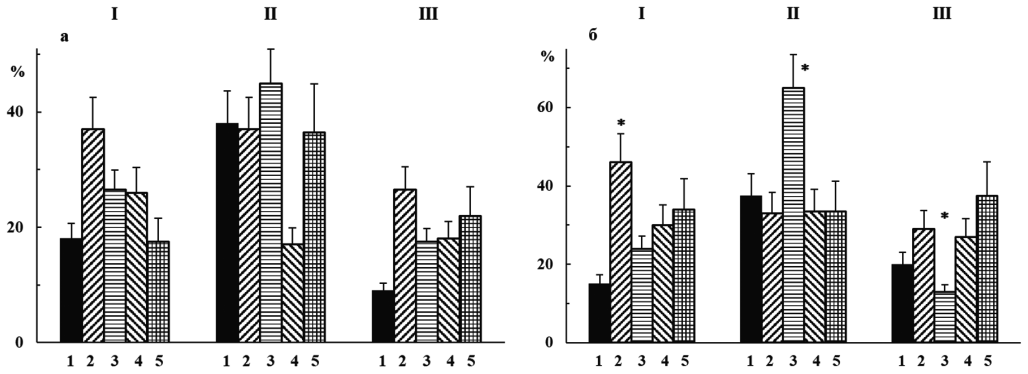


Рис. 2. Ошибочное опознание эмоций (в %) больными депрессией в остром состоянии и в ремиссии по сравнению со здоровыми при стимуляции ЛПЗ (а) и ППЗ (б)

1 — здоровые, 2 — больные МДП в остром состоянии, 3 — больные МДП в ремиссии, 4 — больные ВШ в остром состоянии, 5 — больные ВШ в ремиссии. Звездочка — $p<0,05$ при сравнении больных, находившихся в остром состоянии и в ремиссии. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Таким образом, в настоящей работе впервые обнаружено, что степень нарушения функции распознавания эмоций (чувствительность к тому, в каком полуполе зрения предъявляется стимул, отношение к его эмоциональному содержанию, а также восстановление функции в период ремиссии) зависит от нозологической принадлежности депрессии. Показано, что у больных МДП функция распознавания эмоций повреждена в значительно большей степени, чем у пациентов с депрессией в рамках ВШ, хотя по структуре и тяжести самого депрессивного синдрома группы обследованных больных существенно не различались. Кроме того, при МДП установлено достоверное (для левого полушария) восстановление этой функции в стадии ремиссии, чего не наблюдалось у больных ВШ. Важным моментом в обсуждении различий между больными МДП и ВШ является отсутствие у последних положительной динамики и, наоборот, даже некоторое ухудшение функции распознавания эмоций в период ремиссии. Полученные данные о динамике нарушений функции распознавания эмоций, на наш взгляд, имеют непосредственное отношение к проблеме их происхождения и помогают понять, являются ли они

динамической характеристикой или базисной чертой болезни (см. дискуссию по этому вопросу в литературе [10, 24]). Можно думать, что достоверное восстановление функции распознавания эмоций у больных МДП свидетельствует о принадлежности описанных нарушений к динамическим характеристикам состояния. У больных ВШ с депрессивными расстройствами изменение распознавания эмоций является более стойким и носит характер дефицитарной личностной черты.

Литература

1. *Беляев Б.С., Курек II.С., Борисова О.А., Гаранян Н.Г.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1990. Т. 90. № 4. С. 80–86.
2. *Брагина П.Н., Доброхотова Т.Л.* Функциональная асимметрия человека. М., 1988. С. 203–219.
3. *Ганина Н.А., Корнева Т.Н.* Труды Ленинград. науч.-исслед. психоневролог. ин-та. 1980. Т. 93. С. 64–67.
4. *Зальцман А.Г.* Физиология человека. 1982. Т. 8, № 1. С. 80–92.
5. *Курек II.С.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1986. Т. 86. № 12. С. 1831–1837.
6. *Михайлова Е.С., Сушко И.В.* Журнал высшей нервной деятельности. 1993. Т. 43. С. 1059–1066.
7. *Поляков Ю.Ф., Курек Н.С., Гаранян Н.Г.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1986. Т. 86. № 1. С. 1819–1824.
8. *Bruder J.E., Stewart J.W., Towey J.P. et al.* Biol. Psychiat. 1992. Vol. 3. P. 33–47.
9. *Cutting J.* Brit. Psychiat. 1981. Vol. 139. P. 1–6.
10. *David A.S., Cutting J.C.* Ibid. 1990. Vol. 156. P. 491–495.
11. *Davidson R.I., Chapman J.P., Chapman J.L. P*sychophysiology. 1987. Vol. 24. P. 585.
12. *Erwin R.J., Gur R.C., Gur R.E. et al.* Psychiat. Res. 1992. Vol. 42. P. 231–240.
13. *Feinberg T.E., Rifkin Л., Schaffer C., Walker E.* Arch. gen. Psychiat. 1986. Vol. 43. P. 276–279.
14. *Grussen O.G., Kirhhoff N., Naumann A.* Vision and Brain / Eds. B. Cohen, I. Bodis-Wollncr. New York, 1990. P. 165–193.
15. *Gruzelier J., Scumour K., Wilson L. et al.* Arch. gen. Psychiat. 1988. Vol. 45. P. 623–629.
16. *Gur R.C., Erwin R.J., Gur R.E. et al.* Psychiat. Res. 1992. Vol. 42. P. 241–251.
17. *Hamilton M.A., Neurol J.* Neurosurg. Psychiat. I960. Vol. 23. P. 56–62.
17. *Humsher K., Levin H., Benton A.* Arch. Neurol. (Chic.). 1979. Vol. 86. P. 838–839.
19. *Harrington A., Oepen G., Spitzer M.* Comprehens. Psychiat. 1989. Vol. 30. P. 376–384.
20. *Heimberg* C., *Gur R.E., Erwin R.G. et al.* Psychiat. Res. 1992. Vol. 42. P. 253–265.
21. *Hugdahle K., Iversen P.M., Ness H.-M.* J. Neurosci. 1989. Vol. 45. P. 205–213.
22. *Kendler K.S.* Schizophrcn. Bull. 1985. Vol. II. P. 538–553.
23. *Otto M.W., Yeo R.A., Doughes M.J.* Biol. Psychiat. 1987. Vol. 22. P. 1201–1215.
24. *Rubinov D.R., Post R.M.* Ibid. 1992. Vol. 31. P. 947–953.
25. *Walker E., McGuire M., Bettes B.* Brit. J. clin. Psychol. 1982. Vol. 43. P. 111–122.
26. *Wave J., Carr V.* J. Affect. Disord. 1990. Vol. 18. № 1. P. 1–9.

Т.В. Щербатых, С.А. Кирьянов, Г.И. Коровайцева, Н.Д. Селезнева, Н.И. Воскресенская, В.Е. Голимбет, Л. Фаррер, С.И. Гаврилова, Е.И. Рогаев

Ген ангиотензинпревращающего фермента как возможный фактор риска или протектирующий фактор при болезни Альцгеймера

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. № 9. С. 51–55.

В настоящее время определены еще не все генетические факторы, участвующие в развитии болезни Альцгеймера (БА). С мутациями в генах предшественника амилоида [7], пресенилина I (15] и пресенилина 2 (9, 14] связано менее 70% семейных и 2% всех случаев БА [6], а значит, необходим поиск новых генов-кандидатов, особенно для наиболее распространенных поздних форм БА. Ангиотензинпреврашаюший фермент (ACE) катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II [17]. Он является нормальным компонентом спинномозговой жидкости человека. В одном из исследований обнаружено снижение ACE в спинномозговой жидкости при БА на 47% по сравнению с контролем соответствующего пола и возраста [19], в то время как в других исследованиях отмечена его повышенная активность при БА [1]. Генотипы DD, ID и I/I обусловлены инсерцией/делецией Alu-повторяющейся последовательности в 1-м интроне гена ACE. Гомозиготы DD имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда и кардиомиопатии [2, 4, 18]. Поскольку сосудистые нарушения являются фактором риска развития БА и влияют на степень ее тяжести [16], мы рассмотрели ACE как возможный фактор риска БА.

Методы

Обследовали 151 пациента (27 мужчин, 124 женщины, средний возраст 75,2±7,6 года) с диагнозом деменции альцгеймеровского типа, или БА. Диагноз определяли в соответствии с критериями МКБ-10 и NINCDS-ADRDA [11]. 95% пациентов были москвичами, русской национальности (по паспорту и опросу). Все больные прошли стандартное неврологическое, психиатрическое и нейропсихологическое обследование. В контрольную группу вошли 204 здоровых (76 мужчин и 128 женщин) в возрасте от 40 лет до 91 года (средний возраст 70,2±10,2 года) того же этнического происхождения.

Геномную ДПК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенолхло-

роформным методом. ACE-полиморфизм выявляли с помощью полимеразной цепной реакции с использованием олигонуклеотидных праймеров [13].

Для сравнения частот аллелей и генотипов в группах БА и контрольных группах использовали метод Σ^2 и другие статистические методы, более чувствительные для анализа сравнительно низких популяционных частот генотипов [3, 8]. С целью анализа генетической ассоциации были выделены две группы больных с ранней формой заболевания — БА-1 (начало болезни до 65 лет) и с поздней формой — БА-2 (начало заболевания после 65 лет).

Результаты

Частоты распределения аллелей и генотипов ACE при БА-1 и БА-2 категориях представлены в табл. 1.

Значительных различий в частотах аллелей и генотипов ACE у больных и лиц контрольной группы не было обнаружено. Соответствующих различий не было и при разделении обследованных на группы по принципу наличия или отсутствия аллеля ApoE e4 ($p > 0,05$). Регрессионный анализ не выявил значимой роли генотипа DD как фактора риска БА в зависимости от возраста, пола и наличия аллеля ApoE e4. Однако среди лиц старше 65 лет риск развития БА был несколько выше у носителей генотипов DD и DI по сравнению с носителями генотипа I/I. Наиболее значительный вклад аллеля D в развитие БА наблюдается у больных с началом развития БА в узком возрастном интервале — от 65 до 70 лет. В группе больных БА данной возрастной категории частота аллеля I равна 0.37, аллеля D — 0,63, генотипов ID + DD — 0,95, в то время как в контрольной группе (65–70 лет) — соответственно 0,48, 0,52 и 0,78 ($p < 0,05$). При этом выявляется значительное снижение частоты генотипа I/I в группе с поздним началом БА: в группе с возрастом начала БА 65–70 лет она составляет 0,05 при соответствующем возрастном контроле 0,22 ($p < 0,05$).

Обсуждение

Полученные результаты позволяют предположить, что риск развития некоторых форм БА может зависеть от генотипа *ACE*. При этом аллель *D* является потенциальным фактором риска БА, характеризующейся началом болезни в возрастном периоде 65–70 лет. Интересно, что гомозигота DD была отмечена раньше как фактор риска при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и инсульте (хотя последнее не было подтверждено в ряде исследований, включая собственные [5, 10]). Напротив, частота генотипа I/I в группе БА с началом заболевания в возрасте старше 65 лет снижена по сравнению с соответствующим возрастным контролем. Это позволяет предположить, что гомозигота I/I может вызывать некоторый протектируюший эффект, который способствует предотвращению развития поздней БА или задержке развития БА в данном возрастном периоде.

Таблица 1. Частота генотипов ACE и аллелей в группах пациентов с ранним (БА-1) и поздним (БА-2) началом заболевания и в контрольной групп

Обследованные	Число обследованных	Частота аллеля, %		Частота генотипа, %		
		D	I	DD	ID	I/I
БА (все больные)	151	55,0	45,0	27,8	54,3	17,9
Контроль	204	51,5	48,5	28,9	45,1	25,9
БА-1	74	51,4	48,6	28,4	45,9	25,7
Контроль	82	45,8	54,2	24,4	42,7	32,9
БА-2	77	58,4	41,6	27,3	62,3	10,4
Контроль	122	55,4	44,6	32,0	46,7	21,3

Примечание. БА-l — больные с началом болезни до 65 лет. БА-2 — от 65 лет и старше.

Приведенные результаты являются первыми наблюдениями возможной протектируюшей роли генотипа I/I гена ACE при определенных возрастных формах БА. Так как генетические ассоциации находятся в значительной зависимости от неконтролируемой ассортативности и этнической гетерогенности сравниваемых групп контрольных индивидов и больных, для дальнейшего тестирования гена ACE и определенного вывода о роли ACE при БА потребуются значительно большие выборки больных БА из популяций разного этнического происхождения. Аллель I ассоциирован с пониженной активностью ACE [5] и, следовательно, у гомозиготных носителей I/I активность этого фермента понижена [12]. Таким образом, полученные данные позволяют высказать два новых предположения для исследований БА. Во-первых, полиморфизм гена на хромосоме 17q/12–23 может оказывать модифицирующее генетическое влияние на развитие БА в пожилом возрасте (фактор, модифицирующий риск или начало патогенетических событий, приводящих к развитию БА). Нельзя, однако, исключить того, что полиморфизм в гене ACE находится в неравновесии по сцеплению с другим геном (или генами) на участке 17q, ответственным за поздние формы БА. Таким образом, полиморфизмы в генах, тесно сцепленных с геном ACE, также должны быть проверены на возможную ассоциацию с БА. Во-вторых, ингибиторы активности ACE фермента могут быть предложены для тестирования как потенциальные препараты, оказывающие модифицирующее влияние на возраст начала или риск развития БА в позднем возрасте.

Литература

1. *Arregui A., Perry E.K., Rossor N. et al.* J Neurochem. 1982; 38:1490–1492.
2. *Beohar N., Damaraju S., Prather A. et al.* J Invest Med. 1995; 43:275–280.
3. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical methods in cancer research. Vol. I. The analysis of case-control studies. Lyon (France), IARC (scientific publications. № 32). 1980.
4. *Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et al.* Nature. 1992; 359:641–644.
5. *Doi Y., Yoshinari N., Yoshizumi M. et al.* Arthcrosclerosis 1997; 132: :145–150.

6. *Farrer L.A.* Neurologist. 1997; 3:13–30.
7. *Goate A., Chartier-Harlin M.-C., Mullan J. et al.* Nature. 1991; 349:704–706.
8. *Korovaitseva G.L., Bukina A., Farrer L., Rogaev E.L.* Lancet. 1997; 350:958–959.
9. *Levy-Lahad E., Wasco B., Poorkaj P. et al.* Science. 1995; 269:973–977.
10. *Margaghone N., Celentano E., Grandone E. et al.* Arterioscler Thromb Vase Biol. 1996; 16(2):304–309.
11. *McKhann G., Drachmae D., Folstein N. et al.* Neurology. 1984; 34:939–945.
12. *Rigat B., Hubert C.V., Alhenc-Gelas F. et al.* J Clin Invest. 1990; 86:1343–1346.
13. *Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al.* PCR detection of the insertion/ deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCPI) (dipeptidyl carboxypeptidase l) // Nuc Acid Res. 1992; 20:1433.
14. *Rogaev E.L., Sherrington R., Rogaeva E.A. et al.* Nature. 1995; 376:775–778.
15. *Sherrington R., Rogaev E.L., Liang Y. et al.* Nature. 1995; 375:754–760.
16. *Snowdon D.A., Greiner L.H., Mortimer J.A. et al.* JAMA. 1997; 277:813–817.
17. *Softer R.L.* Ann Rev Biochcm. 1976; 45:73–94.
18. *Tiret L., Kee F., Poirier O. et al.* Lancet. 1993; 341:991–992.
19. *Zubenko G.S.. Volicer L., Direnfeld L.K. et al.* Brain Res. 1985; 328:215–222.

Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова

Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики

Вестник РАМН. 2001. № 7. С. 26–31.

Достижения молекулярной цитогенетики связаны с принципиально новыми подходами к диагностике наследственно обусловленной патологии, прежде всего психоневрологической, вызванной хромосомными аномалиями и нарушениями [1, 2, 4]. Это стало возможным в результате разработки и внедрения в клиническую цитогенетику комплекса современных технологий — анализа особенностей репликации хромосом, ДНК-диагностики, гибридизации нуклеиновых кислот in situ и использования компьютерных систем для идентификации хромосом и их участков. ДНК-диагностика основана на применении рекомбинантных молекул ДНК и специальных ДНК-проб для выявления и молекулярного анализа генетических дефектов [4]. В настоящее время разработан метод анализа особенности репликации хромосом для исследования паттерна поздно реплицирующейся хромосомы X в диагностике отдельных нервно-психических синдромов [3, 5]. Флюоресцентная гибридизация in situ (FISH) включает в себя применение специально подготовленных (флюоресцирующих) ДНК-проб для выявления генетических дефектов на хромосомном уровне и проведения процедуры молекулярно-цитогенетической диагностики с использованием современной флюоресцентной микроскопии. Компьютерные системы для анализа хромосом включают в себя специальные телекамеры для выявления сверхслабых сигналов, возникающих при FISH, а также компьютерные программы автоматического анализа хромосом и высокоэффективную многоцветную детекцию ДНК-зондов для диагностики хромосомных и генных нарушений, связанных с нервно-психическими заболеваниями, на микроскопическом уровне [4, 7].

Идентификация хромосомной патологии базируется на использовании различных типов ДНК-зондов, позволяющих маркировать хромосомы или их отдельные участки. ДНК-зонды обычно представляют собой клонированные фрагменты ДНК генома человека, при гибридизации которых с метафазными хромосомами или интерфазными клетками можно определить особенности хромосомного набора и наличие хромосомных нарушений [2, 35]. Наиболее часто

в клинической цитогенетике используются хромосомоспецифичные центромерные ДНК-зонды, позволяющие эффективно выявлять наиболее частые хромосомные синдромы, такие, как синдромы Дауна, Патау, Эдвардса, Клайнфелтера, Тернера и др. Используя молекулярно-цитогенетический метод, можно выявлять и анализировать нормальные и аномальные хромосомы и их число в любых типах клеток человека [2, 4, 31], находящихся на разных стадиях клеточного цикла, в том числе и в интерфазе (например, в дифференцированных клетках мозга). Для успешной диагностики хромосомных синдромов необходимо располагать большой коллекцией ДНК-зондов. В результате исследований, проведенных в Научном центре психического здоровья РАМН и Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, были клонированы и обнаружены хромосомоспецифичные центромерные ДНК-зонды всех хромосом человека и создана оригинальная коллекция проб, не уступающая по качеству и количеству ДНК-зондам мировой коллекции [30, 32, 38]. В последние годы в дополнение к центромерным зондам получены новые типы ДНК-проб для различных хромосом и их отдельных сегментов, представляющие практический интерес. Новая коллекция включает в себя оптимизированные ДНК-зонды на основе космидных, YAC-клонов [30] и PAC-клонов (всего 600 новых ДНК-зондов) [32].

Коллекция новых клонов использовалась нами для исследования сложных форм хромосомной патологии при различных видах умственной отсталости. Для повышения эффективности молекулярно-цитогенетической диагностики были разработаны также оригинальные методы флюоресцентной гибридизации in situ — «быстрая» FISH (в течение 15–20 мин), специально адаптированная для ускоренной идентификации хромосом и их нарушений в клинической практике [29].

Оригинальные молекулярные исследования были проведены по постнатальной диагностике у детей с недифференцированными формами умственной отсталости и врожденными пороками развития (ВПР). Среди 3964 детей с умственной отсталостью и ВПР на культивируемых клетках лимфоцитов периферической крови было выявлено 413 (10,4%) хромосомных аномалий, в том числе структурных хромосомных аномалий 163 (39,5%), численных хромосомных аномалий 250 (60,5%): аномалий гоносом 118 (28,6%) и аутосом 132 (31,9%).

Молекулярно-цитогенетическая диагностика использовалась в 99 (24%) из 413 случаев. Одним из оснований для использования молекулярно-цитогенетической диагностики у детей с задержкой умственного развития и ВПР является тот факт, что в таком анализе нуждаются более 20% случаев всех хромосомных аномалий (см. табл. 1). Это принципиально новое положение, так как у многих больных ранее не был поставлен диагноз.

В результате наших исследований впервые были разработаны показания к применению молекулярно-цитогенетических методов диагностики детей с недифференцированными формами умственной отсталости и множественными ВПР. Эти показания включают в себя: 1) анализ случаев сложного хромосомного мозаицизма с небольшим клоном аномальных клеток; 2) определение происхождения и генетического состава дополнительных маркерных хромосом;

3) идентификацию хромосом, вовлеченных в сложные перестройки при участии 3 хромосом и более; 4) уточнение точек разрыва на хромосомах и потерь генетического материала в случае сложных хромосомных аномалий (сбалансированные и несбалансированные транслокации, особенно семейные случаи) или теломерных (субтеломерных) хромосомных делеций.

Таблица 1. Молекулярно-цитогенетическая и цитогенетическая диагностика недифференцированных форм умственной отсталости с ВПР

Исследования	Число исследований
Цитогенетические	3964
хромосомные аномалии	413 (10,4%)
структурные хромосомные перестройки	163 (39,5%)
аутосомные анеуплоидии	132 (31,9%)
гоносомные анеуплоидии	118 (28,6%)
Молекулярно-цитогенетические	99 (24,0%)

Таким образом, молекулярно-цитогенетическую или FISH-диагностику хромосомной патологии у детей с умственной отсталостью и ВПР применяли в наших исследованиях в тех случаях, когда классические цитогенетические методы были малоэффективны: постнатальные трисомии аутосом; гоносомные анеуплоидии, включая мозаичные формы; маркерные хромосомы; структурные хромосомные аномалии. Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что молекулярно-цитогенетическая диагностика представляет собой новый и эффективный комплекс методов для выявления различных хромосомных аномалий у детей с недифференцированными формами умственной отсталости и ВПР. Следует также отметить, что FISH-анализ является важным дополнительным методом определения различных форм хромосомных аберраций (маркерные хромосомы, различные формы хромосомных анеуплоидий и др.) и в комплексе с классической цитогенетической диагностикой позволяет резко повысить эффективность выявления хромосомной патологии у умственно отсталых детей. Молекулярные исследования хромосомопатий имеют как прикладное, так и теоретическое значение, поскольку позволяют выделять специфические хромосомные синдромы среди обширной группы детей с недифференцированными формами умственной отсталости и ВПР.

В настоящее время феномены нарушения хромосом при отдельных психоневрологических синдромах используются для разработки методов их диагностики, в том числе доклинической. Примером такого синдрома может служить синдром Ретта (RTT).

RTT — одна из наиболее распространенных наследственных форм умственной отсталости у девочек. А. Ретт в 1966 г. сообщил о 31 девочке с регрессом психического развития, аутичным поведением, утратой целенаправленных и появлением особых стереотипных движений в виде «сжимания рук». Широкую известность синдром получил благодаря исследованиям B. Hagberg, который

сформировал диагностические критерии заболевания, продемонстрировав его нозологическую самостоятельность [20, 21]. Частота RTT варьирует от 0,72:10000 в Австралии до 22:10000 в Северной Италии [5]. Во многих европейских странах она составляет 1:10000–1:15000, являясь наиболее частой после синдрома Дауна причиной тяжелой умственной отсталости [21]. В России удельный вес RTT среди умственно отсталых девочек составляет 2,48% [5]. Жизненный прогноз при RTT остается недостаточно ясным. Некоторые пациенты погибают в детском и юношеском возрасте обычно в результате дистрофии, нарушения вентиляции легких и иногда во время судорог. Однако ряд больных достигают возраста 20–30 лет и старше. Многие из них прикованы к инвалидным коляскам и кроватям. Другие имеют сохранные двигательные функции, и их состояние остается относительно стабильным в течение продолжительного времени. Иногда наблюдается небольшая положительная динамика ряда признаков. Таким образом, характер течения RTT широко варьирует, высказывается предположение о связи этих вариаций с поражением мозга.

При морфологических исследованиях аутопсийного материала умерших больных обнаружено снижение массы головного мозга на 12–34%, небольшое уменьшение числа нейронов и глиальных клеток в коре больших полушарий и мозжечке, передних рогах спинного мозга и спинальных ганглиях [26]. Анализ морфологических изменений при RTT указывает на замедление развития мозга после рождения, а к 4-летнему возрасту — на остановку его роста в целом и дендритного дерева нейронов в частности. Наблюдается также замедление роста тела и отдельных органов (сердца, печени, почек, селезенки), выявляемое к 4–6 годам. Кроме того, отмечена незрелость проводящей системы сердца, напоминающей проводящую систему новорожденных. На основании перечисленных признаков была предложена гипотеза «прерванного развития», в основе которой, возможно, лежит дефицит нейротрофических факторов. Исследования в области нейрохимии RTT подтверждают правомерность этой концепции. Так, в ликворе больных с RTT обнаружено снижение уровня фактора роста нервов. В то же время при RTT наблюдаются селективный дефицит ряда белков, регулирующих рост дендритов, снижение плотности глутаминовых рецепторов в базальных ганглиях, дофаминергических рецепторов в хвостатом ядре, снижение холинергической функции [26].

Диагноз RTT основывается на характерной клинической картине. Для этого Международной ассоциацией по изучению RTT предложена группа диагностических критериев [33]. Они разделены на необходимые, дополнительные и исключающие. Классическая форма RTT определяется при наличии всех необходимых критериев у пациента. У ряда больных клинические признаки не полностью соответствуют классическому течению синдрома. Эти случаи классифицируют либо как неполные, либо как атипичные формы заболевания. При неполной форме («forme fruste») у больного присутствуют многие, но не все необходимые симптомы. Атипичными формами RTT считаются те, которые соответствуют всем необходимым критериям диагностики, не имеют отклонения от типичного течения.

В последнее время накоплено достаточно доказательств наследственной природы RTT. Лишь в нескольких случаях RTT регистрировался у мальчиков [3,

13]. Два ребенка мужского пола с кариотипом 46,XY/47,XXY, страдающих RTT, были выявлены в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ [34], причем мозаичная форма синдрома Клайнфелтера была выявлена методами молекулярно-цитогенетической диагностики. Подобные наблюдения являются скорее исключением из общего правила. Наследственная природа заболевания показана в эпидемиологических и генеалогических исследованиях последних лет. Так, установлена географическая концентрация RTT. В ряде работ отмечен повышенный уровень кровнородственных браков в родословных больных RTT (2,4% против 0,5% в популяции [8]).

При RTT предполагалось X-сцепленное доминантное наследование с летальностью у мальчиков. Однако появились описания семейных случаев RTT, которые не укладываются в рамки данной гипотезы: заболевание у двоюродных сестер по материнской линии, у пробанда и ее тети по материнской линии, у пациентки и ее двоюродной прабабушки по линии отца и др. [5]. Ограничения по полу встречаются и при аутосомных болезнях. Кроме того, нет исследований, которые доказали бы внутриутробную гибель плодов мужского пола или дефицит мальчиков среди сибсов в семьях с RTT. Предполагается [14], что мужская летальность не заметна, поскольку каждая мутация при RTT возникает de novo. Наконец, в хромосомные аномалии, ассоциированные с RTT, также вовлечены и аутосомы [19]. На основании обширных исследований унипарентальная дисомия по хромосоме X как причина возникновения RTT была отвергнута [11, 27]. G. Gericke [17] предложил новую модель сцепления нейропсихических генов в связи с выявленной повышенной хромосомной ломкостью, которая описана также у больных с синдромом Туретта, шизофренией, и психически нормальных женщин — облигатных носительниц fra (X). Хромосомная ломкость может быть связана с формированием нестабильных участков повторяющихся последовательностей ДНК, что сопровождается рядом эффектов, начиная от благоприятных эволюционных изменений до серьезных нейропсихических заболеваний с нейродегенеративными состояниями. Автор считает, что предложенный им унифицированный подход к изменениям поведения, рассматриваемым в антропогенетическом контексте, более пригоден для прояснения дестабилизирующих психику генетических изменений. Однако и эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

На основании генеалогических данных было предложено несколько гипотез. Гипотеза X-сцепленного доминантного наследования с внутриутриутробной летальностью у гомозиготных мальчиков появилась, когда были известны лишь спорадические случаи RTT у девочек и несколько семейных случаев у сибсов. При этом почти каждый случай RTT является как бы новой мутацией, поэтому среди сибсов пробандов наблюдается нормальное соотношение полов, а также нормальный уровень спонтанных абортов среди их матерей. Пораженные женщины не имеют потомства из-за тяжести своего состояния. Возникновение семейных случаев у сибсов и полусибсов можно объяснить гонадным мозаицизмом или смещением X-инактивации, которая позволяет носителю мутации выжить, поскольку поврежденная копия гена в соответствующих тканях преимущественно инактивирована [14, 23].

В пользу Х-сцепленного наследования свидетельствует то, что RTT встречается почти исключительно у девочек. Кроме того, среди хромосомных аномалий у больных довольно часто обнаруживается патология хромосомы Х. Еще в первых цитогенетических работах, посвященных RTT, у части больных был выявлен ломкий участок в коротком плече хромосомы Х–Х(p22) [18]. Однако результаты дальнейших исследований в этом направлении показали недостаточную корреляцию между Fra X(p22) и RTT, а также отсутствие диагностической значимости данного признака [5, 28]. J. Wahlstrom и N. Anvret [36] обнаружили делецию X(p22(pter) в 10% клеток культуры фибробластов больной с RTT. Транслокация t(X;22) (p11.22;p11) выявлена у девочки с классической формой RTT, ее клинически здоровой матери и полусибса со стертой формой заболевания [22]. H. Zoghbi и соавт. [39] сообщили о пациентке с RTT-фенотипом, имевшей de novo транслокацию — t(X;3) (p22.11; q13.31). Отсюда было сделано предположение о том, что ген, ответственный за развитие синдрома, располагается в коротком плече хромосомы Х.

Интересные наблюдения представлены в работе Y. Alembic и соавт. [9], которые описали девочку с клиническими проявлениями RTT, имеющую мутацию в гене FMR1, вызывающую синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой Х. Вероятность того, что одна и та же девочка заболеет RTT и синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой Х одновременно, крайне мала: 1/15 000 1/2000 = 1/30 000 000. Это позволяет поставить вопрос о возможности принадлежности некоторых девочек с синдромом fra(X) и признаками RTT к определенному субфенотипу синдрома умственной отсталости. Для ответа на этот вопрос необходимо изучение семейных случаев.

G. Romeo и соавт. [28] предложили стратегию картирования локуса RTT в семьях с более чем одной больной девочкой с помощью маркеров по всей длине хромосомы Х для определения фрагментов, наследованных девочками от матери. Однако попытки таким образом картировать ген RTT на хромосоме Х не увенчались успехом. Небольшое количество семейных случаев ограничивает возможности проведения анализа сцепления. Тем не менее исследования сегрегации Х-хромосомных маркеров в изучаемых семьях позволили исключить локализацию гена из большей части короткого плеча и нескольких регионов длинного плеча хромосомы Х [15, 27]. Они подтвердили, что ген RTT лежит вне участка Xp21.2-Xq21.1-q23.

В 1999 г. R. Amir и соавт. идентифицировали ген MECP2, локализованный в хромосоме Х (в участке q28) и контролирующий метилирование, а также связанный с RTT в 70% случаев. В гене определено около 70 различных мутаций, которые не коррелируют с клиническим полиморфизмом синдрома [10]. Однако до настоящего времени не существует эффективного метода доклинической и пренатальной диагностики RTT [16].

Предположение о роли неслучайной инактивации хромосомы Х в патогенезе RTT было впервые сделано H. Zoghbi [39] и основывалось на 100% селективной Х-инактивации, наблюдавшейся у фенотипически нормальной матери, имевшей двух дочерей с RTT от разных браков. Эти исследования были продолжены

T. Webb и соавт. [37], которые провели исследования локуса DXS255 на хромосоме X с применением пробы M27B у 10 пробандов с RTT и 8 матерей методом полимеразной цепной реакции (с помощью данного метода выявляют метилирование или неметилирование ДНК в специфических локусах, а следовательно, активное или неактивное состояние гена). Обнаружено некоторое изменение X-инактивации с предпочтением в пользу материнского аллеля у 2 пробандов. Случайная X-инактивация наблюдалась у всех матерей и 2 здоровых сестер. В дальнейшем эти авторы исследовали X-инактивацию в группах монозиготных близнецов-девочек и их родственниц в локусах DX21 (Xq12) и DX24 (Xq24) с применением различных методов. Анализ X-инактивации у девочек с RTT и их матерей не показал прямой связи между неслучайной инактивацией хромосомы X и наличием заболевания. Незначительные изменения, выявленные у 6 пробандов, вели к предпочтительной инактивации отцовской хромосомы X.

P. Camus и соавт. [12] наблюдали статистически значимую предпочтительную инактивацию отцовской хромосомы X у детей с RTT. Более 65% хромосом X отцовского происхождения было инактивировано в лимфоцитах большинства обследованных девочек. Несмотря на статистическую значимость, это наблюдение не может объяснить патогенез RTT, но, по-видимому, указывает на вовлечение хромосомы X отцовского происхождения в механизмы возникновения заболевания.

Ранее было показано, что возможным механизмом развития RTT может быть нарушение последовательности репликации инактивируемой хромосомы X [5, 24, 25, 34], а присутствие аномальной поздно реплицирующейся хромосомы X в клетках пробандов может иметь диагностическое значение [5, 34]. Нами были получены данные о том, что некоторое нарушение репликации поздно реплицирующейся хромосомы X может играть определенную роль в возникновении RTT. У всех обследованных пациентов был обнаружен особый вариант поздно реплицирующейся хромосомы X (тип C) в дополнение к 2 вариантам (типы A и B), представленным в лимфоцитах нормальных женщин. Вероятно, этот аномальный тип поздно реплицируюшейся хромосомы X возник вследствие нарушения последовательности репликации в одном из двух уже описанных ранее типов, а гены, активные в нормальных типах поздно реплицирующейся хромосомы X, в этом типе инактивируются (или наоборот). Согласно данной гипотезе, мужчины не должны болеть, так как они не имеют поздно реплицирующейся хромосомы X.

Критические сегменты в поздно реплицирующихся хромосомах X ассоциировались с полосами Xp21, Xq21, Xq23, Xq25, Xq27. Сегменты в аномальном типе поздно реплицирующейся хромосомы X были расположены проксимальнее Xp21, Xq21 Xq23. Схема и название различных типов поздно реплицирующихся хромосом X, а также панель хромосом X с этим рисунком у девочек с RTT представлены на рис. 1. Частота аномального типа C поздно реплицирующейся хромосомы X колебалась в пределах 11–43%. Особого внимания заслуживает тот факт, что у 3 детей на фоне регресса нервно-психического развития отмечена самая высокая частота аномального типа C хромосомы X. Естественно, на основании 3 наблюдений невозможно сделать определенный вывод. Однако применение данного

метода в доклиническом периоде развития заболевания имеет, вероятно, диагностическое значение. Выявленный аномальный тип поздно реплицирующейся хромосомы X, не встречающийся у здоровых детей, по всей вероятности, свидетельствует о нарушении у больных с RTT последовательности репликации ДНК в гетерохроматизированной хромосоме X. Это приводит к инактивации (или, наоборот, к гиперактивации) определенного критического сегмента хромосомы X, который в свою очередь связан с механизмами развития заболевания. В настоящее время данный метод эффективно применяется в диагностике RTT, в том числе и доклинической.



Рис. 1. Панель поздно реплицирующихся хромосом X с аномальным рисунком репликации (тип C) при синдроме Ретта

Исследования последних лет направлены на обнаружение биологических маркеров, которые можно использовать в доклинической и пренатальной диагностике RTT. Одним из таких маркеров и является особый тип рисунка сегментов (или полос) на поздно реплицирующейся хромосоме X. Этот феномен положил начало дальнейшим молекулярно-цитогенетическим исследованиям. Нами проведен молекулярно-цитогенетический анализ асинхронности репликации ДНК хромосомы X при RTT. При окрашивании хромосом 12 больных (по 20 клеток от каждого пациента) и 5 здоровых девочек применяли BrdU (бромдезоксиуридин) + флюорофор (Hoechst 33258). Предварительный анализ показал возможность определения репликационного паттерна для специфических локусов хромосомы X в интерфазных клетках больных с RTT по сравнению с контролем. В работе использовали быструю FISH [29], теломерные PAC-клоны для участков Xptel и Xqtel, псевдоаутосомных локусов и центромерные альфоидные ДНК-пробы. Результаты свидетельствуют о том, что определенные участки хромосомы X у больных с RTT отличаются по временным параметрам репликации от контроля (в частности, это относится к некоторым интерстициальным теломерным районам длинного плеча хромосомы X).

На рис. 2 представлены аномальные типы поздно реплицирующейся хромосомы X в клетках больной девочки с RTT. Аномальный тип репликации поздно реплицирующейся хромосомы X при RTT характеризуется ранней активацией репликации сегментов Xq23 и Xq28 примерно в 10–15% клеток больных. Обнаруженный феномен может быть использован при диагностике синдрома.

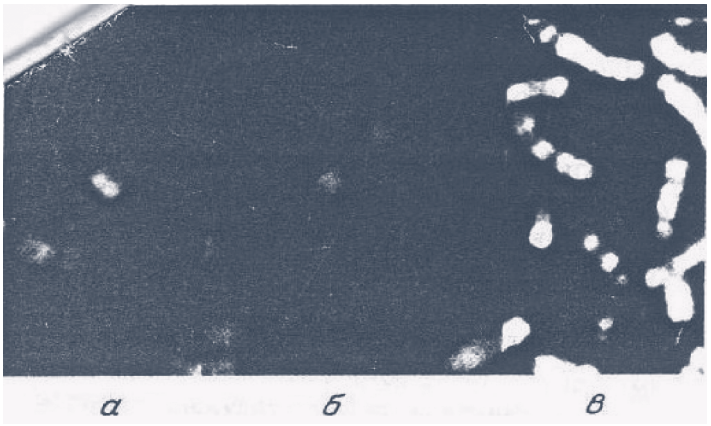


Рис. 2. Типы поздно реплицирующихся хромосом X в клетках девочки с синдромом Ретта при окрашивании BrdU + Hoechst 33258 (аномальный тип поздно реплицирующейся хромосомы X при RTT, характеризующийся ранней активацией репликации сегментов Xq23 — а, б и Xq28 — в)

В последние годы нами разработаны методы определения различных хромосом в клетках мозга с помощью многоцветовой FISH. Для этого была разработана специальная компьютерная программа [7] анализа изображений применительно к срезам или выделенным фракциям клеток разных отделов мозга. FISH-анализ в 4 контрольных образцах и 6 образцах от пациентов с шизофренией был проведен с ДНК-пробами для разных хромосом, в частности хромосом 1, 7, 8, 13, 21, 18, X и Y. Установлено, что во всех случаях изучаемые хромосомы имели определенное положение в ядрышкообразующих районах нейронов коры головного мозга. Глиальные клетки мозга у пациентов с шизофренией имели более высокую степень гетерохроматинизации ядерной ДНК по сравнению с контролем. Исследования нейронов коры головного мозга у больных шизофренией выявили повышение частоты клеток с аномальным кариотипом. До 4% нейронов содержат добавочные хромосомы X и 18, т. е. являются анеуплоидными (рис. 3).

Таким образом, за последнее десятилетие нами разработаны молекулярно-цитогенетические методы диагностики недифференцированных форм умственной отсталости с ВПР и возможного выделения новых хромосомных синдромов, а также синдрома Ретта (в том числе и его доклинической диагностики). Разработаны методы FISH-диагностики различных анеуплоидий в постмортальных образцах клеток мозга у больных шизофренией. Эти методы уже успешно используются в клинической практике.

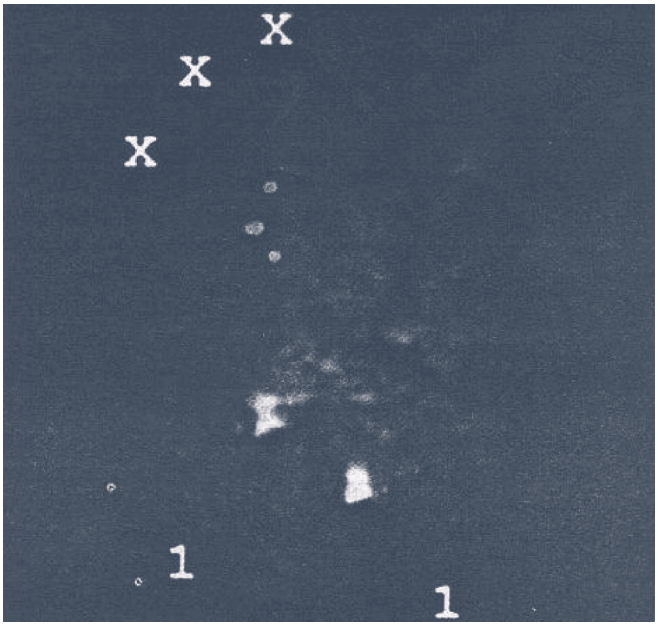


Рис. 3. Пример многоцветовой гибридизации in situ на постмортальных клетках мозга (нейрон коры больших полушарий) больного шизофренией (применение оригинальных ДНК-зондов для одновременной идентификации хромосом X и 1. Хромосома X в нейроне представлена в трех копиях — трисомия хромосомы X, хромосома 1 — в двух копиях)

Литература

1. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Александров И.А. и др.* // Педиатрия. 1989. № 1. С. 76–80.
2. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Соловьев И.В. и др.* Рос. вестник перинатол. и педиатр. 1998. Т. 43. № 1. С. 31–36.
3. *Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Соловьев И.В. и др.* Журнал неврологии и психиатрии. 1998. № 4. С. 53–56.
4. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н.* Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Ростов н/Д., 1999.
5. *Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А. и др.* Журнал неврологии и психиатрии. 1999. № 3. С. 61–68.
6. *Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г.* Компьютер. технол. мед. 1998. № 2. С. 81–83.
7. *Юров Ю.Б., Хазацкий И.А., Акиндинов В.А. и др.* Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 8. С. 34–36.
8. *Akesson H.O., Wahlstrom J., Witt-Engerstrom I., Hagberg B.* Clin. Genet. 1995. Vol. 48. P. 169–172.
9. *Alembik Y., Dott B., Stoll C.* Genet. Counsel. 1995. Vol. 6. № 3. P. 207–210.

10. *Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al.* Nature Genet. 1999. Vol. 23. P. 185–188.
11. *Benedetti L., Munnich A., Melki J. et al.* Am. J. Med. Genet. 1992. Vol. 44. P. 121–122.
12. *Camus P., Abbadi M., Perrier M.-C.* Hum. Genet. 1996. Vol. 97. P. 247–250.
13. *Coleman M.* Brain Dev. 1990. Vol. 12. P. 31–33.
14. *Comings D.E.* Am. J. Med. Genet. 1986. Vol. 24. Suppl. 1. P. 383–388.
15. *Ellison K.A., Fill C.P., Terwilliger J. et al.* Am. J. Hum. Genet. 1992. Vol. 50. P. 278–287.
16. *Franke U.* Abstracts of World Congress on Rett Syndrome. Karuizawa; Nagano, 2000. P. 9.
17. *Gericke G.S.* Med. Hypothes. 1995. Vol. 45. P. 517–522.
18. *Gilberg C., Vahlstrom J., Hagberg B.* Brain Dev. 1985. Vol. 7. P. 365–367.
19. *Gordon K., Sie V.M., Sergovich F., Jung J.* Am. J. Med. Genet. 1993. Vol. 46. P.142–144.
20. *Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O.* Ann. Neurol. 1983. Vol. 14. P. 471–479.
21. *Hagberg B.* Trends in Child Neurology / Eds A. Animanoglou, F. Goutieres. Paris, 1996. P. 143–146.
22. *Journel H., Melki J., Turleau C. et al.* Am. J. Med. Genet. 1990. Vol. 35. P. 142–147.
23. *Killian W.* Ibid. 1986. Vol. 24. Suppl. 1. P. 369–376.
24. *Kormann-Bortolotto M.H., Woods C.G., Green S.H., Webb T.* Clin. Genet. 1992. Vol. 42. P. 296–301.
25. *Martinho P.S., Otto P.G., Kok F. et al.* Hum. Genet. 1990. Vol. 86. P. 131–134.
26. *Percy A.K.* Curr. Opin. Neurol. 1995. Vol. 8. P. 156–160.
27. *Bivkin M.J., Ye Z., Mannheim G.B., Barras B.T.* Brain Dev. 1992. Vol. 14. P. 273–275.
28. *Romeo G., Archidiacono N., Ferlini A., Rocci M.* Am. J. Med. Genet. 1986. Vol. 24. Suppl. 1. P. 355–359.
29. *Soloviev V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Malet P.* Focus. 1994. Vol. 16. P. 155–156.
30. *Soloviev I.V., Yurov Y.B., Malet P. et al.* Life Sci. Advanc. Council Sci. Res. Integrat. 1995. Vol. 14. P. 1–9.
31. *Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. et al.* Prenat. Diagn. 1995. Vol. 15. № 3. P. 237–248.
32. *Soloviev I.V., Yuroy Yu.B., Ioannou P. et al.* Cs. Pediatr. 1997. Vol. 52. № 7. P. 529–538.
33. *Trevathan E., Moser H.W., Opitz J.M. et al.* Ann. Neurol. 1988. Vol. 23. P. 425–428.
34. *Vorsanova S.G., Demidova I.A., Soloviev I.V. et al.* Neuroreport. 1996. Vol. 8. P. 187–189.
35. *Vorsanova S.G., Yurov Yu.B, Soloviev I.V. et al.* Cs. Pediatr. 1997. Vol. 52. № 7. P. 538–544.
36. *Vahlstrom J., Anvret M.* Am. J. Med. Genet. 1986. Vol. 24. Suppl. l. P. 361–368.
37. *Webb T., Watkiss E.* Clin. Genet. 1996. Vol. 49. P. 189–195.
38. *Yurov Yu.B., Soloviev I.V., Vorsanova S.G. et al.* Hum. Genet. 1996. Vol. 97. P. 390–398.
39. *Zoghbi H.Y., Ledbetter D.H., Schultz R. et al.* Am. J. Med. Genet. 1990. Vol. 35. P. 148–151.

В.Е. Голимбет, Н.С. Демидова, М.В. Алфимова,
Л.Г. Уварова, Т.В. Лежейко, А.Ю. Асанов

Опыт медико-генетического консультирования в Научном центре психического здоровья РАМН

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 11. С. 49–53.

Изложены современные представления о роли генетических факторов в развитии эндогенных психозов и данные по величинам относительного риска развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра. Анализ результатов медико-генетического консультирования 120 человек показал, что наиболее частой причиной обращения является диагноз шизофрении у самого обратившегося или у его родственника, чаще всего у одного из родителей (40%) или у супруга (25%). Образовательный уровень лиц, обращающихся в медико-генетическую консультацию, достаточно высокий. В процессе проведения консультирования у родственников больных были выявлены психические нарушения, в основном в виде расстройств личности (9%) и депрессивных состояний (7%). Психологическое обследование показало, что у 43% кровных родственников больных, обратившихся в медико-генетическую консультацию, имелись психометрически выявляемые аномалии личности: особенности шизоидного круга (22%), гипертимные (16%) и тревожно-мнительные (4%) черты. Методика консультирования по поводу психических заболеваний, проводимая в медико-генетической консультации НЦПЗ, основывается на обобщении всех полученных при обследовании данных (психиатрических, психологических, нейрофизиологических и др.). Такой комплексный подход повышает точность консультирования и обеспечивает семье возможность принятия оправданного и приемлемого решения.

Результаты многочисленных исследований, проведенных на материалах семей, близнецовых пар, а также семей, которые усыновили детей с наследственным отягощением, указывают на существенный вклад генетических факторов в развитие психических расстройств, в том числе шизофрении. В этой связи остро встает проблема прогноза этих заболеваний у родственников больных и будущего потомства больных.

Исследования, связанные с оценкой риска эндогенных психозов, проводятся уже несколько десятилетий, при этом рассчитаны значения риска не только для отдельных заболеваний, но и для различных их форм. Однако представления практикующих врачей о роли наследственности в развитии этих расстройств часто не соответствуют реальному положению вещей, в ряде случаев прогноз для

больного основан на завышенных величинах риска. В определенной степени это касается и неспециализированных медико-генетических учреждений. Врачи-генетики в этом случае чаще всего оперируют лишь эмпирически полученными оценками риска без учета данных психиатрического и психологического тестирования, нейрофизиологического и неврологического обследований. При этом, как правило, не учитываются состояние психического здоровья и личностные особенности обращающихся за консультацией родственников больного.

Настоящая публикация направлена на ознакомление широкого круга психиатров и медицинских генетиков с опытом медико-генетического консультирования, которое проводится на основе многопрофильного обследования в лаборатории клинической генетики (рук. — В.Е. Голимбет) Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук (НЦПЗ РАМН) с 1988 г. Тема статьи потребовала также краткого изложения современных представлений о роли генетических факторов в развитии эндогенных психозов и данных по величинам относительного риска развития шизофрении и расстройств шизофренического спектра.

В рамках современных представлений большинство психических расстройств, в том числе и шизофрения, рассматриваются как заболевания, имеющие наследственную предрасположенность, которая реализуется при взаимодействии генетических факторов с влиянием окружающей среды. Самые последние данные [25], полученные путем обобщения близнецовых исследований, показали, что вклад генетических факторов в развитие шизофрении составляет 81%, при этом окружающая среда вносит 11%.

В настоящее время становится все более очевидным, что поиски так называемого главного гена, ответственного за возникновение шизофрении и аффективных психозов, не могут привести к однозначным результатам, поскольку эти гетерогенные с клинической точки зрения заболевания могут быть обусловлены действием многих генов с их вовлечением в функционирование различных метаболических путей. Поиски этих генов на уровне хромосомной локализации проводятся на основе анализа сцепления с молекулярно-генетическими маркерами с использованием больших родословных, для которых характерно «накопление» заболевания. Выявлены предполагаемые участки хромосом, на которых могут быть расположены гены, связанные с эндогенными психозами: это хромосомы 1, 6, 8, 10, 13, 22 для шизофрении и хромосомы 9, 16, 18 — для маниакально-депрессивного (биполярного) психоза.

Кроме того, большое внимание уделяется и выявлению генов предрасположения или генов с небольшим эффектом, вклад которых в развитие заболевания составляет несколько процентов, но в сочетании с факторами окружающей среды и при взаимодействии с другими генами может оказывать значимое влияние на особенности его течения и исход. Исследования последних лет показали, что в качестве основных кандидатов могут рассматриваться гены моноаминергических систем, в основном гены, участвующие в метаболизме дофамина и серотонина [5, 6], а также гены, связанные с пластичностью нейронов, и гены, регулирующие транскрипцию белков [19, 24]. Следует отметить, что основанием для рассмотре-

ния какого-либо гена как кандидата психического заболевания является обнаруженная ассоциация определенного его варианта, представленного в виде аллеля или генотипа, с этим заболеванием. Однако очень часто найденная ассоциация не подтверждается в последующих исследованиях. В связи с тем, что результаты анализа ассоциаций не представляются до сих пор однозначными, молекулярно-генетическое тестирование пока не применяется в практике прогноза и оценке риска эндогенных психозов.

Что касается оценки величин риска, то нужно отметить, что они во многом относительны, что связано с популяционными особенностями, трудностями классификации и диагностики, а также методами расчета. Общепринятые в мире величины риска [20] без учета результатов индивидуального обследования родственников и формы шизофрении у пробанда находятся в пределах 3–13%, при этом величина риска зависит от степени родства больного: минимальный риск (3–5%) относится к случаям, когда больны родственники 2-й степени родства, а максимальный (9–13%) — при болезни одного из сибсов или родителя. Однако применение современного математического аппарата для расчета риска позволило уточнить некоторые величины. Так, если раньше считали, что риск развития шизофрении у ребенка с двумя пораженными родителями составляет 46%, то в настоящее время предлагается оценивать его в 36%, для монозиготных близнецов величину риска также предлагается снизить с 48 до 28% [27].

По данным отечественных исследований 70-х годов [8, 14], риск для родителей, сибсов и близнецовых пар превышает аналогичные значения, приведенные выше. Так, риск развития шизофрении в случае болезни одного из родителей оценивался в 6–17%, а сибсов — в 10–18% в зависимости от формы течения болезни. В работах, проведенных в последние годы, приведены эмпирические оценки риска, основанные на определении семейной частоты разных форм шизофрении у родственников 1-й степени родства. По данным, приведенным в работе В.А. Орловой [9], риск составляет в среднем 4% для манифестных и 13,8% для малопрогредиентных форм среди родственников больных малопрогредиентной и рекуррентной шизофренией; 5,5% для манифестных и 4,6% для малопрогредиентных форм среди родственников больных приступообразной шизофренией; 6,6% и 19,7% соответственно для родственников больных параноидной шизофренией; 13,9% для малопрогредиентных форм среди родственников из семей, в которых пробанд страдает злокачественной шизофренией. Согласно данным Е.В. Гуткевич [7], частота возникновения шизофрении как непрерывной, так и приступообразной ее форм, составляет 2,6–3,2% у родственников первой степени родства, со снижением до 1–1,5% у родственников второй и третьей степени родства. В зависимости от степени прогредиентности заболевания эта величина оценивается для родственников первой степени родства 6% в случае тяжелой степени, 2,5% при средней и легкой, а для более дальних родственников — в среднем 1,5% и 1% соответственно степени тяжести.

Что касается оценки риска возникновения расстройств шизофренического спектра в семьях с отягощением по этим расстройствам или шизофрении, то следует отметить, что данные о частоте шизотипических и личностных параноидных

и шизоидных расстройств у лиц с наследственным предрасположением весьма неоднозначны. Риск возникновения этих заболеваний у родственников больных шизофренией пробандов варьирует, по данным разных исследователей, от 3 до 30% [21, 26], достигая 85% в случае, если оба родителя больны шизофренией [16]. Очевидно, что при проведении медико-генетического консультирования необходимо информировать родственников и о величинах риска возникновения расстройств шизофренического спектра.

Весьма важным как с научной, так и с практической точек зрения представляются данные о связи психических заболеваний и наркоманий [2]. Семейные исследования, направленные на выявление ассоциаций психических заболеваний (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, нарушения поведения) и наркоманий выявили повышенную частоту различных видов зависимости у родственников пробандов [15, 18]. Семейная предрасположенность к развитию психических заболеваний и расстройств, связанных со злоупотреблением наркотическими веществами может способствовать развитию у одного пациента указанных болезней одновременно (двойной диагноз). Возможность такого сочетания недавно нашла подтверждение в молекулярно-генетических исследованиях психических заболеваний и наркоманий, при которых были обнаружены некоторые общие варианты структурной организации генов дофаминергической и серотонинергической систем, обусловливающие рассматриваемое наследственное предрасположение. Таким образом, при медико-генетическом консультировании родственников больного необходимо учитывать и указанную сочетанную патологию.

Как правило, для оценки риска возникновения психического заболевания у будущих или имеющихся детей в медико-генетическую консультацию НЦПЗ РАМН обращаются больные эндогенными психическими расстройствами или психически здоровые лица, близкие или дальние родственники которых имеют эти заболевания. В случае обращения больного уточняется его диагноз, а также проводится психиатрическое обследование и психологическое: тестирование супруга, а в ряде случаев — нейрофизиологический и неврологический анализ. При обращении мужа или жены больного осуществляют их комплексное обследование, а также их ребенка, если целью обращения является оценка риска для последующих детей. Научные данные о предикторах риска психических заболеваний, выявляемых при комплексном подходе с использованием различных методов анализа, были изложены ранее [3, 4, 10, 13].

Ниже представлены результаты медико-генетического консультирования 120 человек.

Анализ контингента проконсультированных по нозологии показал, что наиболее частой причиной обращения является диагноз шизофрении у самого обратившегося или у его родственника (более 90%). Оценка риска возникновения аффективных расстройств была предметом консультирования только в 4–5% случаев, при этом униполярные психозы встречались чаще, чем биполярные. Единичные обращения были вызваны необходимостью постановки или исключения диагноза психического заболевания (как правило, больные, направляемые из дру-

гих консультаций), уточнения прогноза при аутизме, синдроме Туретта, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью и некоторых других заболеваниях.

Чаще всего за консультацией по вопросам планирования семьи, т. е. расчета риска для будущего ребенка, обращались лица, у которых шизофренией болен один из родителей (40% из всех обратившихся) или супруг (25%). Среди обратившихся за консультацией родители больных детей составляли 12%, а сибсы больных — 10%; лица с отягощением по шизофрении по линии второй степени родства — 2%. При этом, как правило, у больных родственников наблюдается тяжелая форма заболевания (92%), оказывающая стрессовое воздействие на всех членов семьи. В большинстве случаев (70%) в родословной выявлен только один случай шизофрении, в 30% семей обнаружены два или более больных родственника.

Образовательный уровень лиц, обращающихся в медико-генетическую консультацию, достаточно высокий: 70% имели высшее образование, 30% — среднее и среднее специальное. В 90% случаев обращались кровные родственники больных, и только в 10% инициаторами консультации были супруги, узнавшие о наследственном отягощении по шизофрении у мужа или жены.

Как правило, заинтересованные в консультации лица обращались для ее получения по своей инициативе (94%), реже направление давали психиатры клинических отделений НЦПЗ РАМН (4%), еще реже — врачи-психиатры других психиатрических стационаров и врачи-генетики неспециализированных учреждений (2%).

Результаты психиатрического обследования показывают, что у обратившихся за консультацией родственников больных могут быть выявлены психические нарушения, хотя они ранее не обращались за психиатрической помощью. Наиболее часто выявляются расстройства личности: шизоидное (7%), эмоционально-неустойчивое (1%) и истерическое (1%). Депрессивные состояния различного генеза обнаружены у 7% обратившихся за консультацией, а акцентуация личности, в основном шизоидного типа, — в 6% случаев. В одной из наших отягощенных шизофренией семей наличие расстройств шизофренического спектра — шизотипическое расстройство личности было диагностировано как у мужа, родной брат которого страдал шизофренией, так и у жены, не имевшей психически больных родственников. В результате врач-генетик вынес заключение о повышении риска возникновения эндогенного психического заболевания для будущего потомства этой пары.

Большую информацию в рамках медико-генетического консультирования дает и психологическое обследование, которое носит вспомогательный характер и направлено на индивидуализацию прогноза и способов взаимодействия врача-консультанта с клиентами. Его основная задача — выявление у родственников больных отклонений в психической деятельности, которые могут свидетельствовать о наличии наследственной предрасположенности к заболеванию или о носительстве патологических генов. Такие нарушения познавательных процессов и аффективно-волевой сферы выявлены в многочисленных исследованиях групп высокого риска по шизофрении и включают в себя снижение показателей устой-

чивости внимания, вербальной памяти, некоторых исполнительских функций, а также шизоидные черты в структуре личности [17, 22, 23]. В некоторых случаях, например, при атипично дебютирующем шизофреническом процессе, психологические данные необходимы для решения дифференциально-диагностических вопросов, касающихся психического здоровья родственников молодого возраста. Помимо этого, сведения о характерологических особенностях личности консультирующихся и особенностях их эмоционального реагирования используются при выборе тактики и манеры разъяснения вероятности заболевания того или иного члена семьи или будущего потомства, а также для выбора и объяснения приемлемых форм решения семейных проблем.

Для решения задач медико-генетического консультирования, как правило, используются общеизвестные психологические методики, которые можно реализовать в амбулаторных условиях [11]. Их применение позволяет, например, выявить такое расстройство психической деятельности, как снижение продуктивности опосредованной памяти (методика пиктограммы), которое является одной из наиболее распространенных особенностей лиц из групп высокого риска по шизофрении и нередко оказывается единственным выявляемым у обследуемого маркером предрасположения [1]. При свободном ассоциировании и сравнении понятий на фоне сохранной мыслительной деятельности может проявиться своеобразие ассоциаций и/или их некоторая разорванность и деформация семантической структуры. Целесообразно использовать и методику отсчитывания определенных цифр из 100, но в более усложненном варианте (например, вычитание не 7, а по очереди 2 и 5, начиная с 200). У родственников больных при этом могут обнаружиться трудности сосредоточения и удержания программы. Хотя наличие описанных нарушений не может служить строгим доказательством носительства патологических генов, эта информация в совокупности с данными об аномалиях характера учитывается врачом-генетиком при оценке риска.

Важные сведения о личности обследуемых дает Миннесотский многоаспектный личностный опросник (MMPI). Его применение в практике медико-генетического консультирования показало, что у 43% кровных родственников больных, обратившихся в медико-генетическую консультацию, имелись психометрически выявляемые аномалии личности. Из них в 22% случаев наблюдались особенности шизоидного круга, в 16% — гипертимные черты, в 4% — тревожно-мнительные. Среди родственников с шизоидными аномалиями примерно у половины имела место значительная выраженность этих особенностей. Гипертимные и тревожно-мнительные черты были выражены в небольшой степени — на уровне акцентуации. Следует отметить, что акцентуации личности обнаружили также около 1/3 супругов консультирующихся, хотя супруги в подавляющем большинстве случаев не имели родственников 1-й или 2-й степени родства, больных психозами. Чаще других у супругов наблюдались гипертимные и параноидные черты (по 13%), в 9% случаев выявлен шизоидный радикал в структуре личности. Следует отметить, что статистический анализ сходства супругов не выявил тенденции к ассортативности по шизоидным чертам. Оказалось, однако, что отличающиеся тревожностью родственники больных склонны выбирать себе более социально

интровертированных супругов, а эмоционально устойчивые — общительных, экстравертированных.

Относительно электроэнцефалографического обследования следует отметить, что к настоящему времени обнаружен ряд отличий больных и их родственников от лиц без наследственной отягощенности шизофренией по биоэлектрической активности мозга. Эти отличия (повышение спектральной мощности медленных и быстрых ритмов ЭЭГ покоя, снижение амплитуды и увеличение латентности компонента П300 вызванных потенциалов) носят статистический характер и поэтому не могут быть применены для анализа индивидуальной ЭЭГ и выявления носителей патологических генов непосредственно. Однако данные ЭЭГ могут быть использованы для уточнения цифр риска в виде предикторов, вычисленных на основе методов многомерной статистики [12]. Кроме того, электроэнцефалографическое исследование помогает выявить (или исключить) у родственников больных не связанную с эндогенными психозами патологию, влияющую на результаты клинического и экспериментально-психологического обследования. Наконец, как известно, регулярный прием ряда фармакологических средств может вызывать определенные характерные изменения ЭЭГ. Информация о наличии в ЭЭГ клиента особенностей, предположительно связанных с действием психофармакотерапии, может быть полезна врачу для того, чтобы в ходе клинической беседы получить от обследуемого достоверные сведения об употреблении им психоактивных веществ, что особенно важно в свете данных о связи эндогенных психозов с наркоманиями.

Методика консультирования семей по поводу психических заболеваний, проводимая в НЦПЗ РАМН, основанная на обобщении всех данных, полученных при обследовании, позволяет уточнить оценку риска. Такая оценка могла быть как более высокой, так и более низкой по сравнению с предполагаемой родственниками больного или самим больным. В этих случаях врач-генетик объяснял указанное расхождение и проводил разъяснительную работу с учетом индивидуальных психологических особенностей консультирующихся, обеспечивая семье возможность принятия более оправданного и приемлемого решения.

Таким образом, опыт работы медико-генетической консультации НЦПЗ РАМН свидетельствует о том, что генетическое консультирование больных психическими заболеваниями и членов их семей может наиболее эффективно осуществляться в крупных научно-практических центрах, имеющих в своем составе высококвалифицированных специалистов разного профиля (психиатров, медицинских генетиков, медицинских психологов, а также нейрофизиологов и др.).

Литература

1. *Алфимова М.В., Трубников В.И.* Межиндивидуальные различия в особенностях познавательной деятельности больных и лиц высокого риска по шизофрении // Соц. и клин. психиат. 1999; 9: 2: 5–13.
2. *Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксенова М.Г. и др.* Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркомании // Наркология. 2003; 1: 7–14.

3. *Голимбет В.Е.. Трубников В.И.* Этические проблемы молекулярно-генетических исследований в психиатрии: семейный анализ // Соц. и клин. психиат. 1993: 4: 48–52.
4. *Голимбет В.Е., Трубников В.И., Алфимова М.В. и д*р. Медико-генетическое консультирование в психиатрии: предикторы риска психических заболеваний // Соц. и клин. психиат. 1994; 4: 46–50.
5. *Голимбет В.Е.* Генетика шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. 2003: 103: 3: 58–61.
6. *Голимбет В.Е., Лафимова М.В. Митюшина Н.Г., Асанов А.Ю.* Гены серотонинергической системы, особенности поведения и психические нарушения // Мед. ген. 2003; 7: 297–304.
7. *Гуткевич Е.В.* Превенция нервно-психических расстройств (клинико-генетические и организационные аспекты): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2003; 22 с.
8. *Москаленко В.Д.* Клинические аспекты взаимодействия наследственности и среды при шизофрении: исследование близнецов и их семей: Дис. ... д-ра биол. наук. М., 1980; 375.
9. *Орлова В.А.* Клинико-генетические подходы к оценке риска проявления шизофрении в семьях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000; 36.
10. *Поляков Ю.Ф., Трубников В.И., Алфимова М.В. и др.* Построение психологических предикторов генетического риска возникновения шизофрении в отягощенных семьях // Соц. и клин. психиат. 1993; 3: 2: 6–12.
11. *Рубинштейн С.Я.* Экспериментальные методики патопсихологии. М.: Медицина, 1970; 215.
12. *Трубников В.И., Уварова Л.Г., Орлова В.А.* Генетический анализ ЭЭГ покоя больных шизофренией и их родственников // Генетика. 1993; 29: 1519–1525.
13. *Трубников В.И., Алфимова М.В.* Наследуемость психологических признаков в семьях больных шизофренией и их использование для оценки риска заболевания // Генетика. 1994; 30: 5: 695–701.
14. *Шахматова-Павлова И.С.* Генеалогические исследования. В кн: Шизофрения / Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972; 160–184.
15. *Biederman J., Faraone S.V., Worniak J., Monuteaux M.C.* The association between bipolar, conduct, and substance use disorders: a familial risk analysis // Biol. Psychiat. 2000; 48: 11: 1037–1044.
16. *Carter J.W., Schlusinger F., Parnas J. et al.* A multivariate prediction model of schizophrenia // Schi Bull. 2002; 28: 4: 649–682.
17. *Cornblatt B., Obuchowski M.* Update of high-risk research: 1987–1997 // Int Rev. Psychiat. 1997; 9: 437–447.
18. *Dinwiddie S.H., Reich T.* Genetic and family studies in psychiatric illness and alcohol and drug dependence // J Addict. Dis. 1993; 12: 3: 17–27.
19. *Elkin A., Kalidindi S., MeGuffin P.* Linkage and association studies of schizophrenia // Curr Psychiat Rep. 2003; 5: 2: 121–127.
20. *Gottesman I.I., Shields J.* Schizophrenia The Epigenetic Puzzle. Cambridge UK: Cambridge University Press, 1982.

21. *Kendler K.S., Diel R.* The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspectives // Schi Bull. 1993; 19: 2: 261–285.
22. *Kremen W.S., Seidman L.J., Pepple J.R. et al.* Neuropsychological risk indicators for schizophrenia: a review of family studies // Schi. Bull. 1994; 20: 1: 103–119.
23. *Mirsky A.F., Kugelmass S., Ingraham L.J. et al.* Overview and summary: twenty-five-year follow up of high-risk children // Schi. Bull. 1995; 21: 2: 227–239.
24. *Owen M.J., Williams N.M., O'Donovan M.C.* The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights // Mol Psychiat. 2004; 9: 1: 14–27.
25. *Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C.* Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // Arch. Gen. Psychiat. 2003; 60: 12: 1187–1192.
26. *Tienari P., Wynne L.C., Laksy K. et al.* Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: evidence from the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia // Am J Psychiat. 2003; 160: 9: 1587–1594.
27. *Torrey E.F.* Surviving schizophrenia. A manual for families, consumers, and providers. New-York: Quill, 2001; 363–365.

И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров

Умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, эпигенетические феномены и аутизм

Психиатрия. 2005. № 1(13). С. 55–65.

Изучение генетических аномалий при различных психических заболеваниях является одним из наиболее актуальных направлений в современной психиатрической генетике. В данном контексте особый интерес представляет поиск различных генетических отклонений, связанных с психическими заболеваниями у детей. Это обусловлено тем, что большинство наследственных болезней характеризуется наличием психических расстройств у детей.

Одним из наиболее распространенных заболеваний в детской психиатрии является аутизм. Большинство исследователей рассматривают аутизм как обобщающий термин для целой группы болезней (аутистические расстройства или первазивные болезни развития нервной системы), в которую входят классическая форма аутизма, болезнь Аспергера, недифференцированные формы аутизма, недифференцированные формы нервно-психической регрессии и синдром Ретта (RTT) [33]. В связи с неоднозначными подходами к оценке аутистических расстройств, частота аутизма у детей в разных странах колеблется от 4 до 26 случаев на 10 000 детского населения [1]. Следует отметить, что данные о суммарной частоте аутизма в мире значительно изменялись в течение последних 20 лет, так, в 1986 г. эта величина в составляла 1:5000 детского населения, в 1998 г. — 1:1000, в 2000 г. — 1:250. В настоящее время частота аутизма составляет 3–6 случаев на 1000, а в некоторых регионах США она достигает 1:138 и 1:125. Многие авторы связывают разные данные о частоте с изменением диагностических критериев аутистических расстройств, а также с ухудшением экологической обстановки в мире за последние 20 лет. Генетические факторы являются определяющими в патогенезе аутистических расстройств и X-сцепленной умственной отсталости. Среди генетических аномалий, связанных с различными проявлениями аутизма, наиболее типичными являются синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (до 15% описанных случаев) и хромосомные аномалии (от 5 до 10% обнаруженных случаев, среди которых преобладают аберрации хромосом 7, 15 и X) [24, 31]. Одной из характерных особенностей аутизма является соотношение больных девочек и мальчиков, оцениваемое как 1:3 или 1:4 [29, 31]. Причины преобладания мальчиков в настоящее время не выяснены. Предполагалось, что это соотношение полов может быть связано с аномалиями хромосомы Y. Однако описаны лишь единичные случаи подобных аномалий при аутизме, и подтверждения этому предположению в настоящее время нет [24]. Для объяснения преобладания мальчиков можно предположить, что определенное число

случаев аутизма связано с аномалиями хромосомы X, так как большинство болезней, сцепленных с хромосомой X, являются рецессивными и наблюдаются преимущественно у лиц мужского пола. Наиболее обширной группой X-сцепленных болезней является умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, примечательно также, что все формы этой патологии характеризуются психическими и неврологическими отклонениями разной тяжести. Данное предположение также подтверждается тем, что у некоторых больных аутизмом были обнаружены мутации в X-сцепленных генах — NLGN3 и NLGN4 [35]. Следует также отметить, что RTT, который выделяется из общей группы аутистических расстройств тем, что встречается преимущественно у девочек, связан с мутациями в X-сцепленном гене MECP2 и является одним из немногих доминантных заболеваний, сцепленных с хромосомой X. Таким образом, представляет особый интерес обзор современных представлений об умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, для понимания возможных генетических механизмов, связанных как с аутизмом, так и с другими заболеваниями, исследуемыми в детской психиатрии.

Частота и классификация X-сцепленных форм умственной отсталости

Умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, насчитывает более 200 форм, основным симптомом которых является аутизм. Суммарная частота заболеваний, связанных с различными формами умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, оценивается как 1:500–1:1000. Известно также, что вклад всех X-сцепленных форм в общую эпидемиологическую картину умственной отсталости среди мужчин оценивается как 13–21%, и, таким образом, они являются наиболее распространенными среди мужчин с умственной отсталостью и одной из наиболее социально значимых групп наследственных болезней [11]. Самым частым заболеванием в этой группе является синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X — FRAXA (частота 1:3000–1:4000 у мужчин и 1:6000–1:8000 у женщин), затем — синдром Ретта (RTT) (1:10000–1:15000 у девочек) и несиндромальная умственная отсталость, связанная с мутациями в гене MECP2 (1:6000–1:20000 у мужчин) [6, 14, 39]. На *рис. 1* представлено распределение различных форм умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, среди мужчин.

По последней классификации насчитывается 202 синдромальных и несиндромальных форм умственной отсталости, сцепленных с хромосомой X, среди которых 136 синдромальных форм (заболевания, имеющие характерные фенотипические проявления) и 66 несиндромальных форм (болезни, связанные с мутациями в генах хромосомы X, но не имеющие характерные фенотипические проявления). По международной классификации аббревиатурой MRXS (Mental retardation, X-linked, syndromic) принято обозначать синдромальные формы X-сцепленной умственной отсталости. Несиндромальные формы X-сцепленной умственной отсталости обозначаются аббревиатурой MRX (Mental retardation,

X-linked). Необходимо отметить, что при некоторых картированных формах MRXS в единичных случаях были обнаружены мутации в генах, выявленные ранее при несиндромальных формах. В связи с тем, что данные мутации обнаруживаются исключительно в рамках одной семьи, они не включены в общепринятую классификацию MRXS как болезни, связанные с мутациями в определенном гене хромосомы X [13]. Современная классификация MRXS представлена в *табл. 1.*

Таблица 1. Современная классификация синдромальных форм Х-сцепленной умственной отсталости (MRXS), по данным Chiurazzi et al., (2001) [13]

Класс заболеваний	Общее количество нозологий	Картированные болезни	Болезни, связанные с мутациями в определенном гене хромосомы X
Пороки развития	79	34	7
Нейромышечные заболевания	37	18	6
Метаболические отклонения	12	10	2
Х-сцепленные доминантные заболевания	8	3	4
Всего	136	65	19

Под «пороками развития» в классификации MRXS подразумеваются заболевания, характеризующиеся умственной отсталостью и различными врожденными аномалиями. «Нейромышечные заболевания» включают в себя целый ряд болезней, связанных с сочетанными аномалиями нервной и мышечной системы. Метаболические отклонения представляют собой группу форм MRXS, связанных с функциональными аномалиями определенных ферментов, кодируемых генами хромосомы X. Х-сцепленные доминантно наследуемые заболевания поражают преимущественно девочек, поскольку мутации, приводящие к этим болезням, часто являются причиной внутриутробной летальности среди плодов мужского пола [37]. Среди Х-сцепленных доминантных заболеваний самым распространенным является синдром Ретта. В России среди девочек с умственной отсталостью примерно 2,5% страдают RTT [3]. Данная патология является второй по распространенности причиной умственной отсталости среди девочек после синдрома Дауна [4]. Особого внимания RTT заслуживает тем, что имеет тенденцию к прогрессированию и стадийному течению, характерному для большинства психических заболеваний.

У каждой формы MRX (за исключением несиндромальной умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, — FRAXE) имеется определенный

порядковый номер (например, MRX1 или MRX79), который определяется хронологическим порядком картирования несиндромальной формы Х-сцепленной умственной отсталости. Среди MRX (общее количество 66) картировано 56 болезней, а для 10 из них определен ген, мутации в котором приводят к соответствующей клинической картине [12, 34]. Необходимо также отметить, что для 83% описанных случаев MRX не определены гены, мутации в которых связаны с этими болезнями [34].

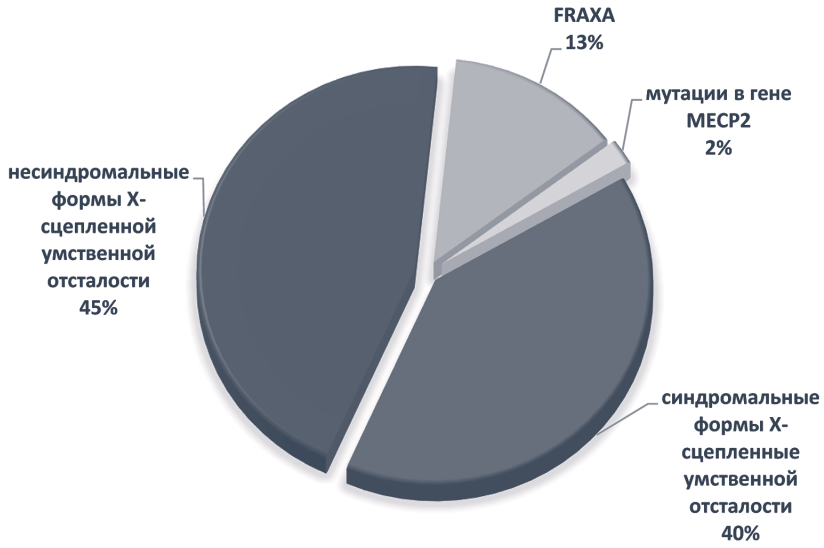


Рис. 1. Распределение различных форм умственной отсталости, сцепленной с хромосомой Х, среди мужчин

В связи с вышесказанным, исследования RTT, а также MRX известной этиологии могут расцениваться как необходимые для поиска генетической причины различных психических заболеваний у детей и определения молекулярных процессов, приводящих к психическим расстройствам.

Синдром умственной отсталости, сцепленный с ломкой хромосомой Х (FRAXA)

Синдром умственной отсталости, сцепленный с ломкой хромосомой Х (FRAXA), как уже упоминалось, является самой частой формой MRXS, на которой следует остановиться более подробно. FRAXA представляет собой самую частую генетическую форму, связанную с умственной отсталостью и экспансией тринуклеотидных повторов. Это заболевание связано с увеличением нестабильных CGG-повторов в гене FMR1 (Fragile X mental retardation 1). Считается, что больные

FRAXA характеризуются наличием более 200 тринуклеотидных CGG-повторов [40]. В результате экспансии CGG-повторы, также как и CpG островок, расположенный далее по длине последовательности, метилируются, что приводит к отсутствию экспрессии гена FMR1. Отсутствие продукта транскрипции гена FMR1 — белка FMRP — приводит к умственной отсталости в сочетании с различными когнитивными отклонениями. FMRP является РНК-связывающим белком, участвующем в транспорте РНК в дендритах. Он имеет 5 функциональных доменов: 2 РНК-связывающих KH-домена, RGG-box (также участвующий в связывании с РНК), домен сигнала выведения РНК из ядра, сигнал ядерной локализации, а также двухспиральные белковые последовательности, участвующие во взаимодействии белок–белок. Белок FMRP обнаруживается практически во всех тканях организма с преимущественной экспрессией в нейронах, а также в сперматогониях [45].

Из фенотипических проявлений синдрома FRAXA необходимо отметить также неадекватные движения рук (в 60% случаев); уменьшенный ответный глазной контакт (в 90% случаев); характерные изменения речи (быстрое повторение целых фраз, окончаний, звуков, бормотание); у 50% больных девочек наблюдается умственная отсталость средней тяжести, приводящая к когнитивным отклонениям; макроцефалия (в раннем детстве). В ряде случаев наблюдается внезапная смерть. Психопатологические отклонения, в основном присутствующие у мальчиков, характеризуются выраженным полиморфизмом: от разной степени олигофрении до ранней злокачественной детской шизофрении со спонтанно возникающими тревожно-депрессивными состояниями и бредоподобным фантазированием. У нормальных индивидов число CGG-повторов варьирует от 6 до 52, известно также так называемое «премутационное состояние», которое характеризуется увеличением CGG-повторов от 54 до 200 [2]. Частота носителей премутации в общей популяции оценивается как 1:250 женщин и 1:800 мужчин [15]. У 30% мужчин с премутацией в гене FMR1 наблюдаются характерные фенотипические отклонения — синдром FXTAS (синдром тремора и атаксии, сцепленный с ломкой хромосомой X), кроме тремора и атаксии у этих больных наблюдаются также социопатия, уменьшенный ответный глазной контакт, депрессия, когнитивные расстройства; отмечается также синдром гиперактивности с дефицитом внимания, легкая умственная отсталость и аутистические проявления. Среди женщин с премутацией в гене FMR1 частота фенотипических отклонений пока не выяснена. Это может быть связано с компенсирующим эффектом присутствия второй хромосомы X в женском кариотипе. Однако известно, что у женщин с премутацией в 16–24% случаев наблюдается повышенная частота рекуррентных спонтанных абортусов, причина которых в настоящее время неизвестна. Следует также отметить, что при премутациях в гене FMR1, помимо экспансии CGG-повторов, наблюдается повышенная концентрация FMR1-мРНК. Этот факт позволил выдвинуть предположение о том, что повышенное содержание аномальной (премутационной) FMR1-мРНК в клетке имеет так называемый токсичный эффект, приводящий к нестабильности экспрессии гена FMR1. Однако данное предположение пока еще не нашло экспериментального подтверждения [22]. До середины 1990-х годов наиболее распространенным методом диагностики синдрома

FRAXA являлся цитогенетический анализ экспрессии ломкости хромосомы X в фолат-чувствительном сайте, расположенном в Xq27.3. Необходимо отметить, что экспрессия ломкости также может присутствовать при синдроме FRAXE [2]. Впоследствии, учитывая особенности изменения последовательности гена FMR1 при синдроме FRAXA, были предложены методы количественной оценки экспансии CGG-повторов помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако данные методы имели ряд ограничений, связанных со сложностью применения ПЦР для исследования данной экспансии тринуклеотидных повторов. В настоящее время при диагностике FRAXA используются преимущественно методы анализа экспрессии гена FMR1 (определение статуса метилирования экспансии CGG-повторов) или белка FMRP (качественный иммуно-флюоресцентный анализ белка клетке). Эти методы также имеют свои ограничения, среди которых основным, помимо методических, является вариация экспрессии гена FMR1 в различных тканях. Таким образом, можно сделать вывод о том, что вопрос о комплексном подходе к диагностике умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, остается открытым.

X-сцепленные формы умственной отсталости, связанные с мутациями в генах, участвующих в эпигенетическом контроле экспрессии

Мутации в гене MECP2 (RTT, MRX16 и 79, PPM-X) являются второй по частоте причиной умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, у мужчин. Известно также, что ген MECP2 является регулятором транскрипции, участвующим в эпигенетическом контроле экспрессии генов (ремоделировании хроматина). Наряду с MECP2 в ремоделировании хроматина участвуют также X-сцепленные гены ATRX (синдром ATRX) и RSK2 (синдром Коффин-Лоури).

Синдром Ретта (RTT), MRX16 и 79, синдром PPM-X

Мутации в гене MECP2, кодирующем метил-CpG-связывающий белок 2, являются одной из основных причин RTT [8]. Они наблюдаются от 70 до 90% случаев при классической и от 25 до 44% при атипичных формах RTT. RTT представляет собой X-сцепленное доминантное заболевание, встречающееся преимущественно у девочек (частота 1:10 000–1:15 000), которое характеризуется нарушениями нервного и психического развития. Основными клиническими проявлениями болезни являются остановка психомоторного развития в возрасте 6–18 месяцев с последующей утратой ранее приобретенных навыков самообслуживания и типичными стереотипными движениями рук [4, 6]. Помимо вышеуказанных симптомов при классической форме RTT наблюдается задержка роста и микроцефалия, наличие судорог, утрата речи, нарушение навыков ходьбы, аутичное поведение, тяжелая умственная отсталость, сколиоз, дизритмия дыхания. При атипичных формах RTT, среди которых описаны как более легкие, так и более тяжелые, на-

блюдается неполное соответствие обязательным диагностическим критериям RTT. Так, более тяжелые формы чаще всего связаны с врожденными проявлениями болезни, тогда как для более легких форм характерно позднее начало регресса, отсутствие судорог (как правило), относительно сохранная речь и отсутствие аномалий позвоночника [6]. Особый интерес представляют исследования мутаций гена MECP2 у мальчиков, поскольку они могут приводить к исключительно гетерогенным психическим отклонениям. Классическая и атипичные формы RTT наблюдаются у мальчиков с мутациями в гене MECP2 при наличии дополнительной хромосомы X при мужском кариотипе или соматическому мозаицизму по мутации (в организме присутствуют два клона: с мутацией и без нее) [7, 42, 44].

В настоящее время в мире описано не менее 30 случаев мутаций гена MECP2 у мальчиков при таких заболеваниях, как различные формы MRX (включая MRX16 и 72), синдром PPM-X, шизофрения с аномальной речью, врожденная энцефалопатия. Гетерогенность клинических проявлений мутаций гена MECP2 у мальчиков до настоящего времени не нашла определенного объяснения. Однако предполагается, что различия фенотипических проявлений при однотипных мутациях могут быть объяснены наличием низкопроцентного мозаицизма по клону с дополнительной хромосомой X. Изучение мутаций гена MECP2 у детей с различными формами аутизма и недифференцированной умственной отсталости показали противоречивые результаты. В ряде работ отмечается, что мутации гена MECP2 являются второй по частоте (после синдрома FRAXA) причиной умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, тогда как в работах по исследованию мутаций гена MECP2 у детей с аутизмом отмечается, что данная генетическая аномалия имеет очень низкую частоту (до ее полного отсутствия) в этой группе больных [7, 11, 14]. Последовательность гена MECP2 чрезвычайно консервативна, он состоит из четырех экзонов и транскрибируется по направлению от теломеры к центромере с кодирующей областью в экзонах 2–4. Белок MeCP2 состоит из 485 аминокислотных остатков и содержит два основных функциональных домена: 1) метил-CpG-связывающий домен; 2) домен транскрипционной репрессии. Он осуществляет две основные функции: связывание с изолированными метилированными CpG сайтами, а также подавление транскрипции [4]. Отличительной особенностью белка MeCP2 является способность связываться непосредственно с одним CpG сайтом. Известно также, что белок MeCP2 связывается с метилированной ДНК и не связывается с неметилированной ДНК. Когда белок MeCP2 связывается с метилированными CpG сайтами, он инициирует комплекс, содержащий гистондеацетилазы и ко-репрессор Sin3A. Это в конечном итоге приводит к компактизации хроматина, делая его недоступным для РНК-полимеразного комплекса, приводя к стабильной репрессии [6]. При изучении российской когорты больных RTT было показано, что мутации гена MECP2 влияют на экспрессию генов хромосомы X [23]. Учитывая частоту RTT, а также нервных и психических заболеваний, связанных с мутациями гена MECP2 у мальчиков, можно сделать вывод о том, что данная генетическая аномалия имеет исключительное значение для проявления психических болезней у детей. Однако следует отметить, что для изучения форм умственной отсталости, связанных с мутациями этого гена, необ-

ходимо применение комплекса клинических, молекулярных, цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов исследования [7]. Исследование мутаций гена MECP2 при различных формах аутизма и недифференцированных наследственных психических отклонений у детей представляется целесообразным с учетом клинических характеристик подобных, в основном, картине RTT.

Синдром ATRX

Мутации в гене ATRX (альфа-талассемия/умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X) связаны преимущественно с тяжелой формой умственной отсталости, при которой обнаруживается альфа-талассемия (присутствие гемоглобина H в красных клетках) в сочетании с характерными выраженными аномалиями лица, микроцефалией, грубой задержкой психического развития, отсутствием речи и аномалиями гениталий — синдромом ATRX [19]. Следует отметить, что мутации в гене ATRX также были обнаружены при редких MRXS, таких, как синдромы Юберга-Марзиди, Карпентера-Уазири, Холмса-Ганга и Смита-Финемана-Майерса [41]. Известно также, что мутации этого гена наблюдались у детей с MRX, характеризующимся когнитивными расстройствами и эпилептиформными проявлениями [21]. Примечательно, что при прочих заболеваниях (кроме синдрома ATRX) альфа-талассемия не наблюдалась. Однако по последней классификации мутации в данном гене не рассматриваются как основная причина вышеуказанных форм MRXS [12, 13]. Ген ATRX состоит из 35 экзонов и имеет два продукта транскрипции (2492 и 2454 аминокислотных остатков). Это связано с тем, что один из участков кодирующей области гена (экзон 6) не транскрибируется при альтернативном сплайсинге. Примечательно, что форма без потери продукта транскрипции экзона 6 имеет высокий уровень экспрессии в эмбриогенезе (на 12-й неделе). Белок, кодируемый геном ATRX, рассматривается как ATP-зависимая ДНК-хеликаза из семейства SNF2/SW12 белков и имеет три домена «цинковых пальцев» C2-C2 типа в NH2-терминальном участке, ответственных за связывание с ДНК [41]. Основной функцией белка ATRX считается связывание с перицентромерным гетерохроматином коротких плеч акроцентрических хромосом (хромосомы 13–15, 21 и 22) при митозе [27]. Известно также, что мутантный белок ATRX связан с аномалиями метилирования рибосомной ДНК хромосомы Y, что приводит к отклонениям экспрессии данной последовательности у больных с этим синдромом [20]. Широкий спектр различных симптомов у больных с мутациями в гене ATRX позволил выдвинуть предположение о том, что фенотип в данном случае является следствием нарушения структуры хроматина, приводящего к аномальной экспрессии определенного числа генов [12]. Учитывая клиническую гетерогенность фенотипических проявлений мутаций гена ATRX, а также известные функции белка, кодируемого этим геном, обосновано предположить, что данная генетическая аномалия может наблюдаться при различных психических заболеваниях у детей, в связи с чем необходимо учитывать возможность мутаций гена ATRX у детей с нарушенной психикой при последующих поисках генетических причин недифференцированных форм умственной отсталости и психических заболеваний у детей.

Синдром Коффин-Лоури

Мутации гена RSK2 (рибосомальная S6 киназа 2) обнаруживается примерно у 50% больных синдромом Коффина-Лоури [17, 38]. Основными фенотипическими проявлениями синдрома являются тяжелая задержка психомоторного развития, лицевые аномалии и деформация костей. Корреляции генотипфенотип у пациентов с мутациями гена RSK2 показали, что они могут приводить к различным клиническим проявлениям. В связи с этим были исследованы все формы MRX, сцепленные с участком Xp22.2-p22.1, на определение мутаций в данном гене. В результате этого у нескольких больных были идентифицированы мутации в гене RSK2. Однако считается, что вклад мутаций гена RSK2 при MRX незначителен. Белок RSK2 является представителем группы митогенов (соединения, стимулирующие митоз) MAPK (mitaogen activated protein kinase), он непосредственно связан с процессами, происходящими в проводящих путях нервной системы. В настоящее время известно, что данный белок участвует в фосфорилировании CREB-подобных белков (CPB-коактиваторы, синдром Рубейнштейна-Тэйби) и таким образом, влияет на эпигенетический процесс регуляции экспрессии генов — гипоацетилировании гистона H3 [12, 30]. Несмотря на достаточно низкую частоту мутаций гена RSK2, психические отклонения, связанные с этой аномалией, имеют несомненный интерес для фундаментальных исследований причинно-следственной связи эпигенетических процессов и когнитивных способностей [30].

X-сцепленные формы умственной отсталости, связанные с мутациями в генах, преимущественно экспрессирующихся в нейронах

MRX и MRXS, связанные с мутациями в гене ARX

Изучение одного из критических участков хромосомы X для X-сцепленной умственной отсталости (Xp22.1) позволило идентифицировать новый ген ARX (aristaless related homeobox), мутации в котором приводят к MRX. Основными фенотипическими характеристиками этих форм являются умственная отсталость (тяжелая и средней тяжести) и отклонения психики (агрессивное поведение, депрессия, аномальная речь). Примечательно, что данный ген преимущественно экспрессируется в тканях конечного мозга (telencephalon). Было обнаружено, что 10 из 197 случаев MRX (7 из 9, картированных в участке Xp22.1) связаны с мутациями в гене ARX, в связи с чем исследователи пришли к выводу о том, что мутации в этом гене являются третьей по частоте генетической аномалией при X-сцепленной умственной отсталости (после мутаций в генах FMR1 и MECP2) [10]. Другой группой исследователей было показано, что мутации гена ARX являются причиной ряда MRXS, таких, как синдром Партингтона, Синдром Уэста (ISSX), а также миоклонической эпилепсии в сочетании с умственной отстало-

стью [36]. Известно также, что мутации в этом гене связаны с синдромом XLAG (X-сцепленная лиссенцефалия и аномалии гениталий), характеризующимся постнатальной микроцефалией, лиссенцефалией, агенезией мозолистого тела, эпилептиформными проявлениями и аномальными гениталиями [25]. Функции продукта транскрипции гена ARX в настоящее время достоверно неизвестны. Однако предполагается, что белок ARX участвует в транскрипции генов, ответственных за процессы развития когнитивных способностей [10]. Разнообразие психических отклонений, связанных с мутациями в гене ARX, позволяет рассматривать его как ген-мишень при поиске причин недифференцированных форм X-сцепленной умственной отсталости и других психических заболеваний у детей, что необходимо учитывать при последующих исследованиях в этой области.

Несиндромальная умственная отсталость, сцепленная с ломкой хромосомой X (FRAXE)

При цитогенетических исследованиях детей с недифференцированными формами умственной отсталости у ряда больных обнаруживается экспрессия ломкости хромосомы X в фолат-чувствительном сайте Xq27.3-Xq28 без экспансии тринуклеотидных повторов в гене FMR1 [2]. Подробное изучение этого феномена позволило определить ген, связанный с MRX — FMR2. Было показано, что у больных FRAXE может наблюдаться экспансия тринуклеотидных CGG-повторов в гене FMR2, приводя к отсутствию экспрессии этого гена [18]. Частота данной патологии оценивается как 1:23 000 и меньше. Описаны случаи делеций в данном гене, приводящих также к отсутствию экспрессии. Фенотипические проявления мутаций гена FMR2 в значительной степени варьируют: основными из них являются умственная отсталость (легкая или средней тяжести), сложности в обучении, аномальная речь и проблемы чтения и письма. Функции белка FMR2 в настоящее время неизвестны, но в ряде работ показано, что он экспрессируется преимущественно в нейронах и принадлежит к небольшой группе белков, способных связываться с ДНК. В связи с этим предполагается, что белок FMR2 может быть регулятором транскрипции генов, участвующих в процессах развития нервной системы [12, 30].

Несиндромальная умственная отсталость, связанная с мутациями в гене GDI1

В литературе описаны случаи несиндромальных форм X-сцепленной умственной отсталости, характеризующихся такими фенотипическими проявлениями, как функциональные отклонения развития нейронов головного мозга, умственная отсталость и когнитивные расстройства. Последующие картирование и поиск мутаций у детей с подобными формами MRX позволили обнаружить в 3 из 7 семей мутации в гене GDI1 [16]. Особенностью данного гена является то, что он экспрессируется исключительно в нейронах. GDI1 представляет собой регулятор белка Rab3A (ГТФ-аза), который является внутриклеточным транспортным белком в нейротрансмиттерах. Продукт транскрипции GDI1 выводит неактивную форму Rab3A через синаптическую мембрану и затем активирует Rab3A. Таким

образом, GDI1 является одним из необходимых элементов передачи нервных импульсов в синапсе, в связи с чем определение мутаций гена GDI1 имеет большое значение для исследований в области поиска молекулярных механизмов, приводящих к психическим отклонениям [17].

Эпигенетические процессы, связанные с Х-сцепленной умственной отсталостью

Эпигенетические процессы представляют собой наследуемые изменения в экспрессии генов, нарушающие менделевские принципы наследования, без количественного или качественного изменения последовательности ДНК. В настоящее время описан целый ряд эпигенетических феноменов и процессов, таких, как инактивация хромосомы Х, геномный импринтинг, изменение порядка репликации ДНК, метилирование ДНК, гипоацетилирование и метилирование гистонов и другие. Многие из вышеперечисленных эпигенетических феноменов, по-видимому, непосредственно связаны с этиологией и патогенезом Х-сцепленной умственной отсталости. Однако следует отметить, что только в отношении определенной связи эпигенетического процесса инактивации хромосомы Х и Х-сцепленной умственной отсталости получены четкие экспериментальные данные.

Полноценная клиническая и лабораторная диагностика умственной отсталости, сцепленной с хромосомой Х (в особенности MRX), в настоящее время не представляется возможной. Это связано преимущественно с тем, что, теоретически, разнообразные мутации в любом из генов хромосомы Х могут привести к Х-сцепленной умственной отсталости. Молекулярно-генетическая диагностика эффективна исключительно для MRXS, связанной с мутациями в определенных генах хромосомы Х. Клиническая диагностика подобных заболеваний также в значительной степени затруднена, поскольку мутации в одном гене могут приводить к исключительно гетерогенным фенотипическим отклонениям. В связи с этим современные генетические исследования этой группы заболеваний направлены на обнаружение биологических маркеров и феноменов, которые можно использовать для лабораторной диагностики и медико-генетического консультирования [5, 17]. В качестве такого феномена может быть использован эпигенетический процесс инактивации хромосомы Х. Эпигенетический феномен инактивации хромосомы Х представляет собой транскрипционное «молчание!» одной из хромосом Х у женских особей, что обеспечивает компенсацию дозы генов хромосомы Х.

Известно, что у женских особей вклад экспрессии генов каждой родительской хромосомы Х в организме составляет 50%. Однако поскольку процесс инактивации носит случайный характер, он, теоретически, может приводить к неравной инактивации хромосомы Х. Принято считать, что сдвиг Х-инактивации практически всегда наблюдается у матерей — носительниц мутаций с такими Х-сцепленными заболеваниями у детей, как адренолейкодистрофия, синдром Леша-Нихана, врожденный дискератоз [9]. При синдроме ATRX у всех матерей — носительниц мутаций, описанных в литературе, была обнаружена полная инактивация хромосомы Х с мутацией [26]. В ходе исследования этого феномена

у женщин, имеющих детей с различными формами MRXS, было обнаружено, что среди матерей детей с Х-сцепленной умственной отсталостью около 50% имеют значительный сдвиг Х-инактивации. Кроме того, отмечено, что 4 из 20 форм этой патологии имеют непосредственную связь с неравной Х-инактивацией, так как все матери — носительницы мутаций имели сдвиг инактивации хромосомы Х. Следовательно, можно обосновано предположить, что неравная инактивация хромосомы Х у женщин без фенотипических проявлений может указывать на асимптоматическое носительство Х-сцепленных мутаций, приводящих к умственной отсталости [32]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что Х-инактивация играет значительную роль в этиологии Х-сцепленных форм умственной отсталости: подобные исследования могут иметь как теоретическую, так и диагностическую ценность. В связи с этим при исследовании у детей психических заболеваний, предположительно сцепленных с хромосомой Х, необходимо исследовать особенности Х-инактивации у матерей этих больных. Учитывая вышеуказанное, можно сделать также вывод о том, что анализ инактивации хромосомы Х следует рассматривать как эффективный метод поиска генетических причин клинически и генетически гетерогенной группы психических заболеваний у детей, таких, например, как аутизм.

Особое значение феномен неравной Х-инактивации имеет при Х-сцепленных доминантных заболеваниях, в особенности при RTT, поскольку данный феномен является детерминирующим для фенотипических проявлений болезни за счет вариации экспрессии гена MECP2 с мутацией [23]. Изучение особенностей инактивации хромосомы Х при RTT представляет интерес для изучения влияния эпигенетических процессов на тяжесть психических отклонений у девочек с Х-сцепленными мутациями. Примечательно также, что у детей с RTT может преимущественно инактивироваться хромосома Х как с мутацией, так и без мутации в гене MECP2 [23, 46]. Изучение особенностей репликации хромосомы Х (другого эпигенетического феномена, непосредственно связанного с Х-инактивацией) выявило у всех больных RTT особый вариант поздно реплицирующейся хромосомы Х (тип С) и легло в основу предположения о том, что тип С возник за счет нарушения последовательности репликации и, таким образом, гены, которые активны при других типах репликации, в этой аномальной хромосоме Х инактивируются. В связи с этим была выдвинута гипотеза том, что RTT является уникальным заболеванием, вызванным мутациями в генах неактивной хромосомы Х, регулирующих репликацию и транскрипцию [4]. В поддержку данной гипотезы свидетельствует тот факт, что у детей с RTT обнаружен тип репликации (тип С), который не определяется в контрольной группе [42]. Молекулярно-цитогенетические исследования методом флюоресцентной гибридизации in situ с ДНК пробами, специфичными для хромосомы Х, показали асинхронную репликацию большинства участков хромосомы Х, тогда как участок Xq28, где локализован ген MECP2, демонстрировал синхронную репликацию. Вследствие этого была предложена гипотеза о том, что ген MECP2 в некоторых клетках не подвержен Х-инактивации, что приводит к компенсации экспрессии мутированного гена MECP2 [43]. Данный феномен в настоящее время находит широкое применение в диагностической практике. Поскольку тип позд-

ней репликации наблюдается почти у 90% девочек с RTT, а мутации гена MECP2 обнаруживаются у 65–90% из них, изучение типа репликации представляется в некоторых случаях даже более эффективным, с точки зрения диагностики RTT, чем анализ мутаций [3, 5, 43, 44]. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что RTT представляет адекватную модель для изучения взаимосвязи эпигенетических процессов и психических отклонений. Считается также, что изучение молекулярных процессов, связанных с мутациями в генах ATRX, FMR1, FMR2, GDI1, MECP2 и RSK2, является необходимым для характеристики генетических феноменов, связанных с развитием когнитивных способностей у человека [30]. Важно отметить, что систематическое изучение эпигенетических феноменов при различных психических болезнях, в том числе аутизме, до настоящего времени не проводилось. Исследования в данной области представляются крайне актуальными для психиатрической генетики.

В заключение обзора психических заболеваний у детей, связанных с различными формами умственной отсталости и аутизмом, сцепленными с хромосомой X, необходимо отметить, что данная форма патологии имеет исключительную значимость как для клинических исследований, так и для изучения молекулярных основ процессов, приводящих к нарушениям психики. Изучение X-сцепленных форм умственной отсталости у мальчиков является перспективным при поиске генетических причин таких заболеваний, как аутизм, и, возможно, в будущем результаты подобных исследований позволят найти объяснение преобладания лиц мужского пола среди больных аутистическими расстройствами. Особый интерес представляет изучение эпигенетических феноменов, наблюдаемых при различных формах умственной отсталости, сцепленной с хромосомой X, поскольку подобные исследования позволяют определить причинно-следственную связь между генетическими процессами и развитием психики у человека.

Литература

1. *Башина В.М.* Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. 239 с.
2. *Ворсанова С.Г.* Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X: проблемы диагностики и наследования / С.Г. Ворсанова, Н.В. Вехова, И.А. Демидова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1998. № 9. С. 54–63.
3. *Ворсанова С.Г.* Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования / С.Г. Ворсанова, В.Ю. Улас, И.А. Демидова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. № 3. С. 61–69.
4. *Ворсанова С.Г.* Современные представления о синдроме Ретта: клинические, генетические и биохимические аспекты / С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров, П.М. Шейнзон и др. // Психиатрия. 2003. № 1. С. 62–70.
5. *Юров Ю.Б.* Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики / Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова // Вестник РАМН. 2001. № 7. С. 26–31.

6. *Юров И.Ю.* Синдром Ретта у детей: клинические, эпигенетические и генетические аспекты / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров // Современные достижения генетических исследований: клинические аспекты / Под редакцией В.Н. Чернышова и С.И. Куцева. Вып. 2. Ростов н/Д.: Рост ГМУ, 2004.
7. *Юров И.Ю.* Нервные и психические заболевания у мальчиков и мутации в генерегуляторе MECP2 / И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 10.
8. *Amir R.E.* Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein2 / R.E. Amir, I.B. Van den Veyver, M. Wan et al. // Nat. Genet. 1999. Vol. 23. P. 185–188.
9. *Belmont J.W.* Genetic control of X inactivation and processes leading to X-inactivation skewing / J.W. Belmont // Am. J. Hum. Genet. 1996. Vol. 58. P. 1101–1108.
10. *Bienvenu T.* ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation / T. Bienvenu, K. Poirier, G. Friocourt et al. // Hum. Mol. Genet. 2002. Vol. 11. P. 981–991.
11. *Chely J.* Monogenic causes of X-linked mental retardation / J. Chely, J.L. Mandel // Nat. Rev. Genet. 2001. Vol. 2. P. 669–680.
12. *Chely J.* Genetics and physiopathology of X-linked Mental Retardation / J. Chely, J.L Mandel // Neurosciences at the postgenomic era / J. Mallet, Y. Christen (eds). Berlin: Springer-Verlag Heidelberg, 2003. P. 135–158.
13. *Chiurazzi P.* XLMR genes: update 2000 / P. Chiurazzi, B.C.J. Hamel, G. Neri // Eur. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 9. P. 71–81.
14. *Couvert P.* MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation / P. Couvert, T. Bienvenu, C. Aquaviva et al. // Hum. Mol. Genet. 2001. Vol. 10. P. 941–946.
15. *Cmic L.S.* Fragile X syndrome: frontiers of understanding gene-brain-behavior relationships / L.S. Cmic, R. Hagerman // Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev. 2004. Vol. 10. P. 1–2.
16. *D'Adamo P.* Mutations in GDI1 are responsible for X-linked non-specific mental retardation / P. D'Adamo, A. Menegon, C. Lo Nigro et al. // Nat. Genet. 1998. Vol. 19. P. 134–139.
17. *Frints S.G.M.* X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms / S.G.M. Frints, G. Froyen, P. Marynen, J.P. Frynts // Clin. Genet. 2002. Vol. 62. P. 423–432.
18. *Gecz J.* Identification of the gene FMR2, associated with FRAXE mental retardation / J. Gecz, A.K. Gedeon, G.R. Sutherland et al. // Nat. Genet. 1996. Vol. 13. P. 105–108.
19. *Gibbons R.J.* Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome) / R.J. Gibbons, D.J. Picketts, L. Villard et al. // Cell. 1995. Vol. 80. P. 837–845.
20. *Gibbons R.J.* Mutations in ATRX, encoding SW1/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation / R.J. Gibbons, T.L. McDowell, S. Raman et al. // Nat. Genet. 2000. Vol. 24. P. 368–371.
21. *Guerrini R.* A nonsense mutation of the ATRX gene causing mild mental retardation and epilepsy / R. Guerrini, J.L Shanahana, R. Carrozzo et al. // Ann. Neurol. 2000. Vol. 47. P. 117–121.

22. *Hagerman P.* Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) / P. Hagerman, R. Hagerman // Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev. 2004. Vol. 10. P. 25–30.
23. *Iourov I.Y.* Molecular genetic and epigenetic studies of Rett syndrome: insights into genotype and phenotype correlations / I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, V.Y. Ulas et al. // FENS Abstr. 2004. Vol. 2. A. 198.8.
24. *Jamain S.* La genetique de l'autisme / S. Jamain, C. Betancur, B. Giros et al. // Med. Sci. 2003. Vol. 19. P. 1081–1090.
25. *Kitamura K.* Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans / K. Kitamura, M. Yanazawa, N. Sugiyama et al. // Nat. Genet. 2002. Vol. 32. P. 359–369.
26. *Lossi A.M.* Mutation of the XNP/ATR-X gene in a family with severe mental-retardation, spastic paraplegia, and skewed pattern of X-inactivation — demonstration that the mutation is involved in the inactivation BIAS / A.M. Lossi, J.M. Millan, L. Villard et al. // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 65. P. 558–562.
27. *McDowell T.L.* Localization of a putative transcriptional regulator (ATRX) at pericentromeric heterochromatin and the short arms of acrocentric chromosomes / T.L. McDowell, R.J. Gibbons, H. Sutherland et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. P. 13983–13988.
28. *McKusick V.A.* Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders / V.A. McKusick. London and Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998.
29. *Muhle R.* The genetics of Autism / R. Muhle, S.V. Trentacoste, Rapin I. // Pediatrics. 2004. Vol. 113. P. 472–486.
30. *Nokelainen P.* Genetic effects on human cognition: lessons from the study of mental retardation syndromes / P. Nokelainen, J. Flint // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. Vol. 72. P. 287–296.
31. *Ozand P.T.* Autism: a review. (Editorial) / P.T. Ozand, A. Al-Odaib, H. Merza et al. // J. Pediatr. Neurol. 2003. Vol. 1. P. 55–67.
32. *Plenge R.M.* Skewed X-chromosome inactivation is a common feature of X-linked mental retardation disorders / R.M. Plenge, R.A. Stevenson, H.A. Lubs et al. // Am. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 71. P. 168–173.
33. *Rapin I.* Autism // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 97–104.
34. *Ropers H.H.* Nonsyndromic X-linked mental retardation: where are the missing mutations? / H.H. Ropers, M. Hoeltzenbein, V. Kalscheuer et al. // Trends Genet. 2003. Vol. 19. P. 316–320.
35. *Soderstrom H.* Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding NLGN3 and NLGN4 are associated with autism / H. Soderstrom, B. Giros, M. Leboyer et al. // Nat. Genet. 2003. Vol. 34. P. 27–29.
36. *Stromme P.* Mutations in an ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy/ P. Stromme, M.E. Mangelsdorf, M.A. Shaw et al. // Nat. Genet. 2002. Vol. 30. P. 441–445.
37. *Thomas G.H.* High mate: female ratio of germline mutations: an alternative explanation for postulated gestational lethality in males in X-linked dominant disorders / G.H. Thomas // Am. J. Hum. Genet. 1996. Vol. 58. P. 1364–1368.

38. *Trevier E.* Mutations in the kinase Rsk2 associated with Coffin-Lowry syndrome / E. Trevier, D. De Ceasare, S. Jacquot et al. // Nature. 1996. Vol. 384. P. 567–570.
39. *Turner G.* Prevalence of fragile X syndrome / G. Turner, T. Webb, S. Wake et al. // Am. J. Med. Genet. 1996. Vol. 64. P. 196–197.
40. *Verkerk A.J.* Identification of a gene (FMR1) containing a CGG repeat coincident with breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome / A.J. Verkerk, M. Pieretti, J.S. Sutcliffe et al. // Cell. 1991. Vol. 65. P. 905–914.
41. *Villard L.* Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome, X-linked (ATR-X, MIM#301040, ATR-X/XNP/XH2 gene MlM#300032) / L. Villard, M. Fontes // Eur. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 10. P. 223–225.
42. *Vorsanova S.G.* Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases / S.G. Vorsanova, I.A. Demidova, V.Y. Ulas et al. // NeuroReport. 1996. Vol. 7. P. 187–189.
43. *Vorsanova S.G.* FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome / S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, A.D. Kolotii et al. // Brain and Development. 2001. Vol. 23. P. S191–S195.
44. *Vorsanova S.G.* Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girts and three boys) / S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, V.Y. Ulas et al. // Brain and Development. 2001. Vol. 23. S196–S201.
45. *Willemsen R.* The fragile X syndrome: from molecular genetics to neurobiology / R. Willemsen, B.A. Oostra, G.J. Bassell et al. // Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev. 2004. Vol. 10. P. 60–67.
46. *Yurov Y.B.* Molecular-cytogenetic investigation of skewed chromosome X inactivation in Rett Syndrome / Y.B. Yurov, S.G. Vorsanova, A.D. Kolotii et al. // Brain and Development. 2001. Vol. 23. P. S214–S217.

И.В. Щербакова, Т.П. Клюшник

Иммунная система и шизофрения: клинико-биологические взаимосвязи (обзор состояния проблемы)

Психиатрия. 2005. № 6. С. 48–61.

Иммунологические исследования шизофрении проводили еще в начале XX века. Однако наиболее активное развитие данное направление получило в последние десятилетия. Это в значительной мере обусловлено углублением представлений относительно тесных взаимоотношений между нервной и иммунной системами, функций иммунных клеток, гуморальных факторов и цитокинов. Настоящий обзор посвящен анализу ранних и новейших результатов клинико-иммунологических сопоставлений при шизофрении и предрасположенности к ней в свете современной концепции врожденного и приобретенного иммунитета. Особое внимание уделено установленным при шизофрении корреляциям (статистическим связям) иммунологических показателей с психопатологическими симптомами, оцененными с помощью стандартизированных психометрических шкал. Рассмотрены также данные о взаимосвязи электрофизиологических, нейроанатомических феноменов, выявляемых при шизофрении, и параметров, характеризующих состояние врожденного и приобретенного иммунитета.

Первые предположения о вовлеченности иммунитета в патогенез шизофрении были высказаны еще в начале прошлого века. Эти предположения основывались на обнаружении П.П. Мечниковым цитотоксического эффекта сыворотки больных шизофренией в отношении мозговой ткани. Позднее В.К. Хорошко (1912 г.) показал, что в некоторых условиях (травма, инфекция) компоненты мозговой ткани человека могут стать аутоантигенами и вызвать образование нейроцитотоксинов или аутоантител.

Активное развитие иммунологические исследования при шизофрении получили в последние десятилетия. Это в значительной мере связано с углублением представлений о тесных взаимоотношениях между нервной и иммунной системами [Крыжановский Г.Н., 2003; Marques-Deak A., Sternberg E., 2004], а также достижениями фундаментальной иммунологии, в частности открытием медиаторов межклеточного взаимодействия — цитокинов и появлением новой концепции врожденного и приобретенного иммунитета.

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о различных отклонениях в функционировании иммунной системы при шизофрении, патогенетическая значимость которых остается не вполне ясной. Это определяется неоднозначностью полученных результатов, что, в свою очередь, может быть обусловлено гетерогенностью шизофрении, влиянием на

иммунный статус больных антипсихотической терапии, недостаточностью иммунологических исследований у лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию.

Наиболее целесообразным подходом, способствующим пониманию роли иммунной системы в развитии заболевания, является исследование клинико-иммунологических взаимосвязей.

Долгое время применение метода клинико-биологических корреляций при изучении патогенеза шизофрении было затруднено из-за отсутствия количественных методик оценки психопатологических расстройств. Исследователи ограничивались сопоставлением иммунологических данных с формой, темпом прогредиентности, тяжестью и длительностью заболевания. Появление в 80–90-е годы XX века психометрических шкал (SANS, SAPS, PANSS) позволило изучать корреляции (статистические связи) между клиническими симптомами шизофрении и биологическими показателями, включая иммунологические. Выявление связи между тем или иным иммунологическим показателем и определенной клинической симптоматикой свидетельствует о возможном вовлечении данного иммунологического параметра в процессы, определяющие эти клинические феномены.

Принимая во внимание вышесказанное, настоящий обзор посвящен анализу результатов иммунологических исследований при шизофрении и предрасположенности к ней, отражающих современные концептуальные представления относительно врожденного и приобретенного иммунитета и полученных преимущественно с использованием метода клинико-биологических корреляций.

Концепция врожденного и приобретенного иммунитета

В классическом понимании иммунная система осуществляет защиту макроорганизма от инфекции, в более широком смысле — защиту организма от разнообразных чужеродных антигенов (макромолекул, микроорганизмов) [2]. Антигенность могут обретать собственные эндогенные субстраты, которые в силу разных причин становятся чужеродными (например, опухолевые, вирусинфицированные клетки) [6].

Основными функциональными составляющими (звеньями) иммунной системы являются врожденный и приобретенный иммунитет. Каждый из них включает в себя клеточные и гуморальные компоненты.

Филогенетически древний врожденный (естественный, неспецифический) иммунитет выступает как первая линия обороны на пути чужеродного агента, распознает мишени по неспецифическим деталям и действует, опираясь на воспаление и фагоцитоз. Характерной чертой врожденного иммунитета является то, что активность его эффекторов не меняется при повторных встречах с мишенями.

Клеточное звено врожденного иммунитета представлено моноцитами/макрофагами, гранулоцитами, дендритными клетками и натуральными киллерны-

ми клетками. Гуморальное звено включает в себя калликреин-кининовую систему, комплемент, белки острой фазы воспаления, лизоцим, маннан-связывающий лектин.

Таблица 1. Основные компоненты врожденного и приобретенного иммунитета*

Компоненты	Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Клеточный	Моноциты	Т и В-клетки
	Макрофаги	
	Гранулоциты	
	γ/δ-клетки	
	Дендритные клетки	
	Естественные киллеры	
Гуморальный	Кининовая система	Антитела
	Комплемент	
	Белки острой фазы воспаления	
	Лизоцим	
	Маннан-связывающий лектин	

** Примечание: таблица составлена по материалам Г.И. Абелева, А. Рой, А.Н. Маянского.*

Приобретенный (адаптивный) иммунитет является антигензависимым (специфическим) и основан на свойствах лимфоцитов избирательно отвечать на чужеродные антигены с образованием специфической иммунной памяти и способа реагирования. Под гуморальным звеном подразумевают синтез специфических иммуноглобулинов — антител В-лимфоцитов в результате активации этих клеток антигеном.

Клеточное звено приобретенного иммунитета включает в себя Т- и В-лимфоциты. Периферические Т-лимфоциты подразделяются на цитотоксические Т-лимфоциты (клетки-убийцы или киллеры) и Т-хелперы (вспомогательные клетки, помощники). Т-киллеры осуществляют лизис клеток-мишеней. Т-хелперы под действием различных факторов дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа (Тх-1) и Т-хелперы 2-го типа (Тх-2), секретирующие противоположные по профилю и эффекторным функциям цитокины. Тх-1 клетки вырабатывают цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 2, 12, интерферон-гамма, фактор некроза опухолей-α, которые усиливают в основном активацию цитотоксических Т-клеток. Цитокины, продуцируемые Тх-2 клетками (ИЛ-4, 6,10, 13), более эффективны в стимуляции В-клеток к пролиферации и образованию антител, т. е. задействованы в реакциях гуморального иммунитета [1, 6, 9]. Выделяют также Т-супрессоры (ингибиторы иммунного ответа), осуществляющие контроль над Т- и В-лимфоцитами.

В-лимфоциты после связывания антигена дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

Реализация иммунного ответа происходит при кооперативном взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета, посредниками в котором выступают цитокины. Иммунный ответ всегда начинается с неспецифических реакций врожденного иммунитета: он подготавливает антиген к развертыванию специфических иммунных реакций [6].

До конца 1990 гг. оставались неясными механизмы активации врожденного иммунитета и его взаимодействия с приобретенным иммунитетом. В 1997 г. Р. Меджитов и Ч. Джейнуэй из Йельского университета обнаружили, что ключевую роль в этих механизмах играют так называемые толл-подобные (toll-like) рецепторы макрофагов и дендритных клеток, узнающие «паттерн» чужеродного антигена [Takeda K., Akira S., 2005]. К сегодняшнему дню идентифицированы уже 11 членов семейства толл-подобных рецепторов [Satoshi U., Shisuo A., 2004].

Таким образом, открытие толл-подобных рецепторов заставило пересмотреть давно сложившиеся представления о том, что врожденный иммунитет является примитивным барьером на пути к инфекции. Стало очевидно, что система врожденного иммунитета не только распознает и уничтожает патогены, но и осуществляет инструктивную роль в развитии адекватного ответа со стороны приобретенного иммунитета [Fearon D.T., Locksley R.M., 1996].

Приобретенный иммунитет при шизофрении

Клеточное звено приобретенного иммунитета. Многочисленные исследования клеточного звена приобретенного иммунитета при шизофрении выявили ряд нарушений в системе Т- и В-лимфоцитов: морфологических, количественных, функциональных. В то же время следует отметить, что результаты этих исследований отличаются большим разнообразием.

Например, при измерении общего количества лимфоцитов в периферической крови пациентов получены данные об увеличении [Masserini C. и соавт., 1990], отсутствии изменений этого показателя [Achiron A. и соавт., 1994; Coffey C. и соавт., 1983; DeLisi L.E. и соавт., 1982] относительно психически здорового контроля, а также лимфопении [Sasaki T. и соавт., 1994; Caldwell C. и соавт., 1991]. В отдельных исследованиях сообщается о наличии связи лимфопении с феноменологией шизофрении.

Так, G. Winokur и M. Tsuang (1984) показали, что лимфопения характерна для непараноидных больных, в то же время, по данным О.А. Рогожниковой [8], — для больных с преобладанием в клинической картине галлюцинаторно-параноидных расстройств. Особого внимания заслуживают исследования E.P. Zorilla и соавт. [50], которые установили, что максимальное снижение пропорции лимфоцитов периферической крови имеет место у больных с высокой интенсивностью продуктивной симптоматики, оцененной по шкале SAPS. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между количеством лимфоцитов у пациентов до лечения и слабой редукцией у них продуктивных расстройств в течение 6-месячной антипсихотической терапии. Это позволило автору сделать предположе-

ние, что лимфопения может служить предиктором резистентности позитивных симптомов. Однако выявление лимфопении у сиблингов больных, причем как страдающих шизотипальными расстройствами, так и психически здоровых, свидетельствует скорее о связи снижения пропорции лимфоцитов с генетической предиспозицией к развитию продуктивной симптоматики.

Анализируя представленные выше результаты, необходимо учитывать гетерогенность популяции лимфоцитов. Лимфопения у больных шизофренией может быть обусловлена снижением одной из субпопуляций лимфоцитов. В частности, сообщалось о снижении Т-супрессоров у пациентов с параноидной шизофренией, а также отсутствии существенных отличий в количестве этих субпопуляций при вялотекущей или приступообразно-прогредиентной формах шизофрении, относительно психически здорового контроля [31]. Другие исследователи обнаружили снижение Т-супрессоров не только у больных с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой, но и у пациентов с аффективно-бредовыми, неврозоподобными, психопатоподобными и дефицитарными расстройствами [8].

В свою очередь, N. Moller и соавт. (1993) выявили у больных шизофренией повышение количества периферических Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперных клеток (CD4+), которое положительно коррелировало с выраженностью негативной симптоматики, оцененной по шкале SANS. Однако этот результат был получен при обследовании больных, находящихся на антипсихотической терапии, в то время как до лечения подобных корреляций установлено не было. По мнению авторов, эти данные указывают на связь клеточного иммунитета с психопатологией шизофрении. В то же время нельзя исключить того, что именно терапия послужила причиной появления такой корреляции, поскольку нейролептики обладают стимулирующим Т-клетки эффектом [22, 37].

Одним из наиболее воспроизводимых результатов, полученных при исследовании шизофрении, является увеличение общей В-клеточной популяции в периферической крови пациентов [7, 11, 31]. Клинико-иммунологические сопоставления показали, что это увеличение не зависит от типа течения шизофренического процесса (непрерывно-прогредиентного, приступообразно-прогредиентного или малопрогредиентного), а сопряжено с остротой психотического состояния и такими показателями, как возраст пациента к моменту начала заболевания и моменту манифестации психоза. Так, число В-клеток отрицательно коррелировало с возрастом пациента на момент манифестации психоза при непрерывном и приступообразно-прогредиентном течении процесса и с возрастом начала заболевания — при непрерывном его течении [7]. По данным же других исследований, повышение числа В-лимфоцитов в большей мере ассоциируется с подострым и длительным течением шизофренического процесса [8].

Достаточно разноречивые сведения получены при изучении пролиферативной активности периферических лимфоцитов: наряду с данными о ее снижении в ответ на неспецифические митогены [31, 47] сообщается о нарастании этой активности [34].

Отдельные исследователи предполагают существование функционального дисбаланса между субпопуляциями Т-хелперов при шизофрении, а именно —

гипоактивности Тх-1 и гиперактивности Тх-2, и соответственно, уменьшении соотношения Тх-1/Тх-2 [23, 35, 41]. О низкой активности Тх-1 свидетельствуют данные о слабом иммунном ответе больных шизофренией на внутрикожное введение чужеродных антигенов, туберкулина, а также снижение в сыворотке крови уровня растворимых молекул адгезии sICAM-1 [42]. К признакам гиперактивности Тх-2 относят увеличение содержания в крови нелеченых пациентов CD3+ и CD4+ клеток, а также иммуноглобулинов класса Е [35].

Однако наиболее информативными показателями активности линии Т-лимфоцитов-хелперов являются способность этих клеток продуцировать интерферон-γ (ИНФ-γ) и ИЛ-2 для Тх-1 и ИЛ-4,10, 13 — для Тх-2, а также уровень этих цитокинов в крови пациентов.

Детальное изучение взаимосвязи соотношения ИНФ-γ/ИЛ-4, ИНФ-γ/ИЛ-10 и ИНФ-γ/ИЛ-13 с клиническими характеристиками заболевания привело к заключению, что признаки преобладания Тх-2 иммунного ответа выявляются у различных групп обследуемых пациентов (параноидных и непараноидных, мужчин и женщин, с ранним и поздним началом шизофренического процесса, на фоне психофармакотерапии и без нее) и скорее являются следствием взаимодействия шизофренического процесса с возрастными гормональными изменениями и антипсихотической терапией [23].

Таким образом, рассмотренные выше исследования иллюстрируют значительные изменения клеточного звена приобретенного иммунитета, хотя не всегда выявляется связь этих изменений с клиническими проявлениями шизофрении.

Гуморальное звено приобретенного иммунитета. Большинство исследований, посвященных изучению гуморального иммунитета при шизофрении, выявляют признаки его гиперактивации. Об этом свидетельствуют данные о повышении у больных титра антител к компонентам собственных тканей, а также количества активированных В-клеток [7, 11, 25, 31, 12, 28]. Все это привело к появлению в 60-х годах прошлого века аутоиммунной гипотезы шизофрении, которая остается актуальной и по сей день.

У больных шизофренией показано увеличение содержания иммуноглобулинов М, G и А (IgM, IgG и IgA) в сыворотке крови, по сравнению с психически здоровым контролем [24]. Динамика различных классов сывороточных иммуноглобулинов в течение заболевания имела разнонаправленный характер. Так, наиболее высокие концентрации IgM наблюдались у больных в первый год заболевания. Напротив, содержание IgG было самым низким в первые годы болезни и нарастало с увеличением стажа заболевания. Аналогичной была и динамика концентраций IgA [13].

По данным S.C. Tiwari и соавт. (1989), уровни иммуноглобулинов зависели от количества перенесенных больным психотических эпизодов: увеличение уровня IgA наблюдалось у пациентов, перенесших 3 и более психотических приступов, а нарастание IgM — у больных, имеющих в анамнезе 2 и более приступов.

Увеличение содержания иммуноглобулинов по сравнению со здоровым контролем обнаружено и в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) пациентов. В частности, A. Ahokas выявил нарастание IgG в СМЖ у 41% больных шизофренией,

D.G. Kirch и R.J. Wyatt [29] — у 22%. Кроме того, было показано, что повышение IgG в СМЖ пациентов коррелировало с такими негативными расстройствами, как эмоциональное уплощение, алогия, а также общей количественной оценкой негативной симптоматики по шкале SANS [33]. Другие авторы [Tiwari S.C. и соавт., 1989] показали, что содержание IgG в СМЖ нарастает у больных со стажем заболевания более 5 лет по сравнению с пациентами, болеющими менее 5 лет.

В настоящее время нет единого мнения относительно причин возрастания содержания иммуноглобулинов в СМЖ у больных шизофренией. По мнению одних исследователей, это возрастание является следствием проникновения белков из крови через гематоэнцефалический барьер в результате повышения его проницаемости (Schwarz M.J. и соавт., 1998) [40], по мнению других (Kirch D.G. и соавт.), — следствием внутримозгового синтеза [30].

В крови больных шизофренией выявляются иммуноглобулины различной специфичности. Так, показана более высокая частота выявления органонеспецифических антител, в частности антиядерных антител [27, 45]. По данным B. Spivak и соавт. (1995), антиядерные антитела обнаруживаются у 20% хронически больных шизофренией против 5% — у психически здоровых.

Также сообщается о нарастании титров сывороточных антител к кардиолипину при шизофрении [Metzer W.S. и соавт., 1994; Firer M. и соавт., 1994) относительно здоровых лиц.

Ряд авторов связывают факт повышения титра органонеспецифических антител с антипсихотической терапией. В частности, S.G. Yannitsi и соавт. (1990) показали ассоциацию между увеличением уровня антиядерных антител в крови больных шизофренией и длительностью терапии хлорпромазином. Вместе с тем Chengappa и соавт. (1992), а позднее E. Zorrilla и соавт. [50] выявили повышение титра антиядерных антител в небольшой подгруппе пациентов до начала терапии. Эти больные клинически отличались от пациентов с нормальным уровнем антиядерных антител значительной выраженностью негативных расстройств. В исследованиях M. Firer (1994), а затем Г.И. Коляскиной и соавт. (2004) [4] продемонстрировано увеличение уровня сывороточных антител к кардиолипину у пациентов, не получавших антипсихотических препаратов, а также их психически здоровых родственников. Более того, показано, что на фоне лечения уровень антител к кардиолипину снижался, причем динамика этого снижения зависела от чувствительности больного к терапии: у респондеров такое снижение наступало через 8 недель терапии, а у нонреспондеров — спустя 20 недель.

Следует отметить, что повышение титра антиядерных антител, в равной мере как и антител к кардиолипину не специфично для шизофрении, поскольку выявляется и при других заболеваниях: системных и ревматических [Shmerling R.H., 2005; Julkunen H. и соавт., 2005; Kniazewska M. и соавт., 2001], различных неврологических, сосудистых, алкоголизме [Gallo P. и соавт., 1994; Zima T. и соавт., 1998]. Поэтому нарастание уровня этих антител при шизофрении, очевидно, отражает неспецифическую поликлональную активацию В-клеток.

Открытие общих антигенов в мозге больных и тимусе человека и животных обусловило интерес к изучению антитимических антител (АТА) при шизофре-

нии. Оказалось, что у больных шизофренией значительно чаще выявляется увеличение титров сывороточных АТА, чем у психически здоровых лиц [Мазнина Т.П., 1977; Коляскина Г.И. и др., 1980]. Такое повышение уровня АТА в большей мере характерно для больных с выраженными дефицитарными расстройствами и резистентных к лечению [Домашнева И.В., 1981]. Другие исследователи [Watanabe M. и соавт., 1982] не выявили зависимостей между повышением уровня АТА и формой заболевания (кататоническая, гебефреническая, параноидная), тяжестью психотического состояния (оцененного по шкале BPRS) или же лечением. В то же время было установлено, что уровень и частота выявления сывороточных АТА зависит от давности заболевания [31].

Достаточно большое количество исследований при шизофрении было посвящено изучению иммунологической реактивности к нейроантигенам.

Увеличение содержания аутоантител к нейроантигенам (АНА), по данным разных авторов [Pandey и соавт., 1981; MQller N., Ackenheil M., 1995], наблюдается у 20–48% больных шизофренией. Детальные исследования установили, что частота выявления повышенных сывороточных уровней АНА зависит от ряда клинических особенностей. Так, Г.И. Коляскина (1972) в диссертационной работе «Закономерности аутоиммунных процессов при шизофрении (клинико-иммунологические и генетические корреляции)» отмечает, что наиболее часто (в 27,6% случаев) высокий уровень АНА обнаруживают при непрерывном течении заболевания, в особенности у больных с ядерной формой (32,1%). Причем в этой группе больных процент выявления позитивных к мозговым антигенам сывороток значительно возрастает (до 57%) в период обострения психоза или на фоне длительной отмены терапии. В меньшей степени повышение уровня АНА наблюдалось у больных с приступообразно-прогредиентным типом течения шизофрении (19%), а при периодическом течении частота выявления этих антител не отличалась от контроля.

Кроме того, оказалось, что у родственников больных шизофренией гораздо чаще обнаруживается нарастание АНА, чем у здоровых лиц из не отягощенных по шизофрении семей. При этом наибольший процент высоких АНА отмечен у родственников больных, страдающих непрерывной формой заболевания (21,4% случаев), в отличие от родственников больных периодической шизофренией (10,2%) [31]. Полученные данные позволили сделать заключение о возможной генетической детерминированности аутоиммунных реакций против мозговых антигенов при шизофрении.

В приведенных выше исследованиях для тестирования антимозговых антител использовали гомогенаты ткани мозга, по мере совершенствования биохимических методов очистки белков — индивидуальные нейроспецифические белки.

K. Kilidireas (1992), а затем D. Mazeh (1998) и W.J. Schwarz (1998) обнаружили повышение в крови больных шизофренией (относительно здоровых субъектов) антител к белкам теплового шока (HSP) с молекулярной массой 60, 70 и 80 кDa. Показано, что эти белки защищают нейроны от различного рода повреждений и вовлечены в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний [Gabriele J.P. и соавт., 2005]. Исследования M.J. Schwarz и соавт. (1999) выявили наиболее высокие

титры антител к HSP70 и HSP60 у 23 и 10% (соответственно) нелеченых пациентов. На фоне нейролептической терапии процент выявления высокого уровня антител к HSP70 снижался (до 16%), а к HSP60, наоборот, возрастал (до 20%). Хотя уровни антител к HSP не коррелировали с симптоматикой шизофрении, оцененной по шкале PANSS, авторы предполагают, что обнаружение высоких уровней антител к HSP70 у нелеченых пациентов указывает на вовлеченность аутоиммунных реакций к нейропротективным белкам (HSP) в патогенез заболевания.

Увеличение содержания аутоантител к нейроспецифическим белкам S-100, основному белку миелина, нейрон-специфической енолазе, 14-3-2, глиальному фибриллярному кислому протеину, альфа-2-гликопротеину мозга, альфа-1- и альфа-2- глобулинам мозга, нейротрофическим факторам [Бурбаева Г.Ш. и соавт., 1988; Jankovic B.D., Djordjijevic D., 1991; Amital H., Shoenfeld Y., 1993; Рябухин И.А., 1993; Клюшник Т.П., 1997] было выявлено в крови и СМЖ больных шизофренией. Результаты ряда исследований свидетельствуют о взаимосвязи уровня сывороточных антител к определенным нейроантигенам с клиническими характеристиками шизофрении. Например, высокая частота выявления повышенных титров антител к глиальному фибриллярному кислому протеину, альфа-2-глобулинам мозга отмечена у больных с кататонической шизофренией, в то время как при непрерывной или периодической формах заболевания эти антитела отсутствовали [10]. Взаимосвязь уровней антител к нейротрофическому белку — фактору роста нервов (Аат-ФРН) с формой заболевания, а также остротой шизофренического процесса была установлена в диссертационной работе Т.П. Клюшник (1997). Анализ содержания Аат-ФРН у больных шизофренией детей показал, что их высокий уровень наблюдался при обострении в рамках злокачественной шизофрении — у 54% обследованных, при приступообразно-прогредиентной форме — у 15%, а при малопрогредиентной форме — только у 6% обследованных. Вместе с тем высокий уровень Аат-ФРН никогда не выявлялся (вне зависимости от типа течения заболевания) в ремиссии. У больных зрелого возраста, также как у больных шизофренией детей, обострение психоза сопровождалось значительным возрастанием уровня Аат-ФРН, по сравнению с его значением в ремиссии. Дальнейшие исследования показали, что титры Аат-ФРН возрастают в ряду: малопрогредиентная — приступообразно-прогредиентная — злокачественная шизофрения [14, 18]. Установлено также, что уровень Аат-ФРН в крови больных приступообразно-прогредиентной шизофренией отрицательно коррелирует с особенностями электрофизиологической активности мозга больных, а именно — амплитудой волны Р3ОО (r = -0,34), снижение которой у больных шизофренией рассматривается как свидетельство когнитивной дисфункции (собственные неопубликованные данные).

В иммуногистологических исследованиях [Knight J.G., 1990; Henneberg A.E., 1993, 1994) при обработке срезов мозга человека и животных сывороткой крови больных шизофренией была показана фиксация IgG и IgM в таких структурах мозга, как лобная кора, миндалина, поясная извилина, септальная область, гиппокамп, парагиппокампальная извилина, хвостатое ядро, скорлупа. Эти результаты свидетельствуют о том, что иммуноглобулины сыворотки крови больных,

проникая в мозг, могут связываться с соответствующими мишенями в различных мозговых структурах. В этой связи представляют интерес результаты наших исследований о наличии обратной корреляции (r = -0,59) между содержанием Аат-ФРН в крови пациентов и общим объемом их лобных долей (по данным МРТ), редукция которого часто выявляется при шизофрении.Следует отметить, что активация аутоиммунных реакций к нейроспецифическим антигенам наблюдается не только при шизофрении, но и ряде других заболеваний ЦНС: нейродегенеративных, сосудистых, органических. Тем не менее представленные в обзоре данные о наличии клинико-иммунологических взаимосвязей подтверждают вовлеченность этих реакций в патофизиологию шизофрении и определяют перспективность этого направления исследований.

Цитокины

Цитокины — гормоноподобные медиаторы белковой природы (пептиды/гликопротеины) с молекулярной массой менее 30 кDa. К настоящему времени идентифицировано более 200 таких молекул [9]. Большинство цитокинов продуцируется лимфоцитами и лейкоцитами. Также их могут секретировать тромбоциты — тучные, эпителиальные клетки, эндотелиоциты, фибробласты, дендритные клетки [6]. Имеются данные об экспрессии цитокинов в ЦНС [Benveniste E.N., 1997; Wieseler Frank J. и соавт., 2005], в частности активированных микроглиальными клетками и астроцитами. Тем не менее основными, «профессиональными» продуцентами цитокинов признаны активированные лимфоциты линии Т-хелперов. Факторы, побуждающие к образованию цитокинов, многообразны (включая сами цитокины), но классическим индуктором их секреции являются антигены. Цитокины играют ключевую роль в стимуляции иммунных клеток к делению и дифференцировке, передаче сигналов между иммунными клетками [Маянский А.Н., 2003; Paul W.E. и соавт., 1992), а в целом — взаимодействии врожденного и приобретенного звеньев иммунитета.

Данные о продукции/уровне цитокинов у больных шизофренией весьма вариабельны. Одной из существенных причин разнообразия полученных результатов может являться антипсихотическая терапия: ряд исследователей свидетельствует о стимулирующем либо ингибирующем воздействии нейролептиков на уровни цитокинов ИЛ-2, ИНФ-γ, ФН0-α, ИЛ-6, ИЛ-10 в крови или их продукцию *in vitro* [26, 39]. В этой связи наибольшего внимания заслуживают исследования цитокинов у нелеченых и манифестных больных. Так, в диссертационной работе S. Chiang (2005) при изучении возможных корреляций между продукцией/уровнем ряда цитокинов (ИНФ-γ, ФНО-α, ИЛ-2, 4, 6, 10, 12, 13) и клиническими феноменами шизофрении было установлено, что продукция ИЛ-4 у больных отрицательно коррелирует с выраженностью продуктивных симптомов, ИЛ-12 — с выраженностью негативных симптомов, по PANSS, а секреция ИЛ-13 положительно коррелирует с глобальной оценкой PANSS [23].

Интерес к изучению цитокинов при шизофрении обусловлен не только им-

мунорегуляторными эффектами цитокинов, но и их способностью опосредовать нейроиммунные взаимодействия. Ряд экспериментальных исследований свидетельствует об активном транспорте цитокинов в ЦНС и их участии в стимуляции иммунной системы мозга (активации астроцитов и микроглии к выработке других цитокинов), вовлеченности цитокинов в процессы дофаминергической, норадренергической, серотонинергической нейропередачи, нейронального роста, активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера; влиянии цитокинов на когнитивные функции, поведение и сон [Moller N., Ackenheil M., 1998; Zalcman S.S., 2002; Godbout J., Johnson R., 2004; Thomson L.M. и соавт., 2005, 2000; Opp M.R., 2005].

Врожденный иммунитет при шизофрении

Клеточное звено врожденного иммунитета. Исследования, посвященные врожденному или неспецифическому иммунитету при шизофрении, начаты еще в 30-е годы XX века и были тесно связаны с появлением инфекционно-аллергической и вирусной теорий патогенеза этого заболевания. Однако на этом этапе исследований не удалось выявить каких-либо определенных закономерностей в изменениях неспецифической резистентности у больных шизофренией. Это привело к ослаблению интереса к изучению врожденного иммунитета.

В последние два десятилетия исследования в этом направлении возобновились. Их актуальность обусловлена изменением взглядов относительно роли неспецифического иммунитета в развитии иммунного ответа, а также существенным углублением представлений относительно механизмов взаимодействия врожденного и приобретенного иммунитета. Совершенствование методической базы и внедрение новых методов оценки состояния иммунной системы позволило установить ряд новых фактов, свидетельствующих об изменении клеточных и гуморальных показателей врожденного иммунитета и их связей с клиническими характеристиками шизофрении.

Главным клеточным компонентом врожденного иммунитета являются нейтрофилы, составляющие 50–75% от всех лейкоцитов. При шизофрении выявлены морфологические, количественные и функциональные изменения этих клеток. В частности, у больных юношеской параноидной шизофренией Н.Д. Окрибелашвили (1990) обнаружила повышенное количество набухших и разрушенных нейтрофилов, увеличение числа сегментов и дислокацию ядер клеток, изменения в соотношении специфических и неспецифических гранул.

Исследования E. Zorilla и соавт. [50] выявили возрастание пропорции нейтрофилов (относительно общего количества клеток белой крови) у больных шизофренией, а также их здоровых сиблингов, по сравнению с контролем. Более того, установлена взаимосвязь между процентным содержанием нейтрофилов и динамикой продуктивной симптоматики по шкале SAPS у пациентов в течение 6-месячной антипсихотической терапии. У больных с выраженным ослаблением интенсивности продуктивных расстройств процентное содержание нейтрофилов

снижалось до контрольных значений. При отсутствии же значимых изменений по SAPS этот показатель оставался повышенным. Авторы пришли к заключению, что выявляемый у больных шизофренией гранулоцитоз может служить предиктором слабой редукции продуктивной симптоматики. Наличие гранулоцитоза также и у психически здоровых сиблингов предполагает генетическую детерминированность этих изменений.

Измерение фагоцитарной активности (ФА) нейтрофилов, оцененной по их способности поглощать частицы латекса, показало значимое снижение количества активных клеток, по сравнению с контрольной группой [Кушнер С.Г. и др., 1978, 2000; Ветлугина Т.П. и др., 1996; Коляскина Г.И. и др., 2004]. Наиболее выраженное снижение ФА отмечено С.Г. Кушнер [5] у больных с непрерывной формой шизофрении, менее выраженное — у больных малопрогредиентной шизофренией. В то же время, по данным В.Г. Подсеваткина и соавт. (2004), у больных малопрогредиентной формой шизофрении, напротив, наблюдается возрастание ФА относительно контроля. Оказалось, что процент активных нейтрофилов ниже у пациентов со стажем заболевания 6–10 и свыше 10 лет, чем у пациентов, болеющих менее 5 лет [5]. Наряду со снижением ФА у больных выявлено повышение фагоцитарного индекса (ФИ) или способности каждой клетки поглощать латексные частицы. При этом зависимости показателей ФА и ФИ от клинического состояния или лечения не обнаружено [4].

Функциональная активность нейтрофилов при шизофрении изучалась также по способности этих клеток генерировать цитотоксические оксиданты (супероксидный анионрадикал, синглетный кислород, перекись водорода), образующиеся при так называемом «респираторном взрыве». В немногочисленных исследованиях «респираторного взрыва» у больных шизофренией было показано значительное нарастание его интенсивности. Так, при использовании метода НСТ-теста увеличение числа активных клеток (образующих оксиданты) в остром приступе шизофрении составило 50% против 30–40% у здоровых лиц [Щербакова И.В., 2000]. Статистически значимое нарастание продукции супероксидного аниона нейтрофилами у больных шизофренией, по сравнению с контролем, подтверждается и в исследованиях P. Sirota и соавт. (2003). Была установлена положительная корреляция между продукцией супероксидного аниона и выраженностью у больных негативных симптомов по шкале PANSS. Следует отметить, что мишенью высокотоксичных продуктов «респираторного взрыва» могут стать собственные клетки организма [6], в связи с чем автор предполагает возможность участия свободных радикалов в этиопатогенезе шизофрении.

Результаты единичных исследований, посвященных изучению моноцитов, а также гамма-дельта Т-клеток ограничиваются констатацией факта увеличения их количества у больных шизофренией [36, 48, 50]. Имеются данные о снижении ФА моноцитов больных шизофренией, наряду с нарастанием их ФИ [4].

Достаточно противоречивые результаты получены при изучении количества и цитотоксической активности лимфоцитов естественных киллеров (ЕК) при шизофрении. Сообщается как о снижении количества ЕК при манифестации ши-

зофренического психоза [Sperner-Unterwegwer B. и соавт., 1999], так и отсутствии изменений этого показателя у больных параноидной, приступообразной шизофренией [Васильева Е.Ф. и соавт., 2000; Yovel G. et al., 2000] относительно здоровых лиц. При изучении цитотоксической активности ЕК была выявлена ее супрессия [Васильева Е.Ф. и соавт., 1996, 2002; Abdeljaber M.H. и соавт., 1994] в различных группах пациентов: с манифестным психозом, параноидных, нелеченых и получающих терапию. Другими авторами показано нарастание ЕК-активности [Yovel G. и соавт., 2000; Ghosh N., Chattopadhyay U., 1993] или ее нормальные уровни у длительно болеющих пациентов [Caldwell C.L. и соавт., 1991]. 0 влиянии психофармакотерапии на ЕК-активность также нет единого мнения. Одни авторы [Sasaki T. и соавт., 1994; Ghosh N., Chattopadhyay U., 1993] сообщают о стимулирующем ее влиянии, другие же — не обнаруживают какой-либо связи между активностью ЕК и лечением [4].

Гуморальное звено врожденного иммунитета Важнейшая роль в инициации неспецифических реакций врожденного иммунитета отводится протеолитической плазменной калликреин-кининовой системе (ККС). Эта роль определяется регулирующим влиянием ККС на проницаемость и тонус микрососудистого русла [19].

Активация ККС происходит на отрицательно заряженных поверхностях, которыми обладают инородные тела, а также в ряде случаев — собственные измененные клетки.

ККС представлена множеством компонентов (прекалликреин, калликреин, высокомолекулярный кининоген, фактор Хагемана, ингибиторы калликреина), в результате каскадных превращений которых образуются вазоактивные кинины. Наиболее известный среди них — брадикинин [2, 19].

Брадикинин действует на эндотелий сосудов, вызывая «размыкание» краев клеток сосудистого эндотелия, и открывает тем самым путь плазме крови в очаг воспаления [2]. Ряд работ свидетельствует о непосредственном участии БК в повышении проницаемости ГЭБ и формировании церебрального отека [Butt A., 1996; Abbott N.J., 2000].

В единичных исследованиях выявлена активация ККС при шизофрении. 0б этом свидетельствует изменение плазменных уровней предшественников брадикинина: достоверное снижение уровней прекалли-креина (в 1,5–2 раза) и высокая дисперсия кали-креина [Вилков Г.А. и соавт., 1989; Щербакова И.В., 2000]. Изучение этих показателей в динамике показало, что улучшение клинического состояния больных на фоне терапии сопровождается отчетливой тенденцией к нормализации показателей ККС [43].

Одним из информативных показателей состояния врожденного иммунитета может служить маркер дегрануляционной активности нейтрофилов — лейкоцитарная эластаза (ЛЭ). Этот фермент выделяется из азурофильных гранул нейтрофила при дегрануляции клетки [Topham M. и соавт., 1998]. Активаторами дегрануляции могут выступать иммунные комплексы, фиксированные на тканевых клетках антитела, иммуноглобулины класса Е, компоненты бактериальной стенки [Da Gleish M.P. и соавт., 2003; Monteseirin J. и соавт., 2003; Strohmeier G.R.

и соавт., 1995]. Высвобождение ЛЭ во внеклеточную среду происходит также при адгезии нейтрофилов или их гибели [Ionescu C.V. и соавт., 2003].

ЛЭ принадлежит к семейству сериновых протеаз, с нейтральным pH действием [Baugh R.J., Travis J., 1976]. Вместе с другими компонентами азурофильных гранул ЛЭ участвует в фагоцитозе, способствуя разрушению живых объектов, иммунных комплексов и других макромолекул [Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1989; Reboud-Ravaux M., 2001]. Основными природными субстратами ЛЭ являются эластин и коллаген — главные структурные белки сосудистой стенки и соединительной ткани [Jacob M.P., 2001]. Это определяет патогенетическое значение ЛЭ в развитии многих патологических состояний, сопровождающихся увеличением сосудистой проницаемости и тканевым повреждением [Яровая Г.А., 1995]. Эффект усиления сосудистой проницаемости, возникающий под влиянием ЛЭ, обусловлен не только ее протеолитической активностью, но и цитотоксическим действием на эндотелиальные клетки (ЭК) [38, 49]. 06 этом, в частности, свидетельствуют данные, что при воздействии ЛЭ на монослой человеческих ЭК происходит их лизис и дозозависимое выделение фактора Виллебранда, локализующегося в этих клетках [21].

К настоящему времени в литературе накоплено достаточное количество данных о вовлеченности ЛЭ в нарушение проницаемости гистогематических барьеров. В частности, показано ее участие в процессе увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при ряде заболеваний ЦНС, таких как ишемия и инсульты, травма мозга. Эти данные получены как в эксперименте [44, 46], так и клинике [16, 38].

Измерение активности ЛЭ в сыворотке крови больных приступообразно-прогредиентной шизофренией при первичном обследовании (до лечения) показало достоверное ее нарастание, по сравнению с ремиссией и контрольными значениями [43]. Увеличение активности ЛЭ было выявлено при всех типах течения шизофренического процесса: малопрогредиентном, приступообразно-прогредиентном и злокачественном [Щербакова И.В. и соавт., 2003; Scherbakova I.V. и соавт., 2004]. Возрастание активности ЛЭ наблюдалось в различных возрастных группах обследования: у детей, подростков и больных зрелого возраста. Выявлена положительная корреляция между выраженностью негативных симптомов (по PANSS) и активностью ЛЭ ($r = 0,38$; $p < 0,05$) в группе больных шизофренией подростков. Изучение зависимости этого показателя от уровня негативной симптоматики у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией показало, что коэффициент корреляции (r) был максимален (0,73; $p = 0,01$) у больных с низким уровнем позитивных симптомов (10–15,5 баллов по PANSS) и снижался (0,44; $p = 0,01$) при нарастании их интенсивности (10–40 баллов по PANSS). У больных зрелого возраста при обострении психоза, как и в случае больных подростков, активность ЛЭ коррелировала ($r = 0,67$, $p = 0,01$) с негативными симптомами (собственные не опубликованные данные). На фоне лекарственной терапии эта связь нарушалась, что позволило заключить, что эти негативные симптомы в полной мере относятся к собственно клиническим симптомам заболевания, а не являются маскирующимися под них экстрапирамид-

ными расстройствами, обусловленными побочными эффектами нейролептической терапии.

Возрастание активности ЛЭ относительно здорового контроля было выявлено и у детей из группы высокого риска развития шизофрении. При этом была установлена прямая связь между активностью ЛЭ в сыворотке крови и тяжестью клинических проявлений шизотипического диатеза [17]. Выявленная корреляция, по-видимому, отражает взаимосвязь дегрануляционной активности нейтрофилов с процессами, формирующими предрасположение к этому заболеванию.

Интересные факты были получены при исследовании возможного цитотоксического влияния высоких уровней ЛЭ на эндотелиальные клетки организма больного. Оказалось, что активность ЛЭ положительно коррелирует с содержанием в крови больных фактора Виллебранда — маркера дисфункции/повреждения ЭК [15]. Результаты указывают на нарушение функций ЭК сосудистого русла (возможно, достигающей уровня повреждения) больных, обусловленные воздействием на эти клетки ЛЭ.

Активность ЛЭ также коррелировала с особенностями электрофизиологической активации коры головного мозга, выявляемыми при шизофрении. В частности, установлена отрицательная взаимосвязь активности ЛЭ с амплитудой и латентным периодом волны Р3ОО у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией [3]. Следует отметить, что снижение амплитуды Р3ОО рассматривают как признак активности шизофренического процесса и когнитивной дисфункции.

Ряд исследований был посвящен изучению системы комплемента. B. Spivak и соавт. (1993), S. Hakobyan и соавт. (2005) выявили снижение общей гемолитической активности комплемента у больных шизофренией, T. Sasaki и соавт. (1994) — отсутствие достоверных различий этого показателя в период обострения психоза, по сравнению с контролем. Вместе с тем определение отдельных компонентов комплемента при шизофрении демонстрирует значительные сдвиги в их активности. Было показано нарастание уровней активности компонентов Cl, Clq, C2, C3, C4 [Wong C. и соавт., 1996; Maes M. и соавт., 1997; Shcherbakova I.V. и соавт., 1999], снижение C2 [Hakobyan S. и соавт., 2005], у больных как до, так и после лечения по сравнению с донорской плазмой. Авторы предполагают ассоциацию выявленных изменений классического пути комплемента с патогенезом шизофрении.

Другим компонентом гуморального звена врожденного иммунитета являются белки острой фазы (БОФ) воспаления. Они относятся к адаптивным белкам, увеличение концентрации которых происходит в ответ на тканевое повреждение. Вместе с другими неспецифическими иммунными факторами врожденного иммунитета они участвуют в процессах воспаления, репарации, элиминации продуктов клеточного распада. В зависимости от степени нарастания концентрации в крови БОФ подразделяют на три группы. После соответствующего стимула белки первой группы — церулоплазмин, С3 (компонент комплемента) увеличивают свою концентрацию на 25–50%, белки второй группы — α_1кислый гликопротеин, α_1-антитрипсин, α_1-антихимотрипсин, гаптоглобин, фибриноген — в

2–4 раза, белки третьей группы — С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоидный А-белок — в тысячи и более раз [32]. К настоящему времени насчитывается уже более 40 БОФ [20]. К наиболее изученным белкам можно отнести СРБ и α_1-антитрипсин.

Синтез СРБ, также как и других БОФ, происходит в печени и контролируется провоспалительными цитокинами, в основном ИЛ-10 и ИЛ-6 [Kushner I. и соавт., 1995]. Дополнительным источником СРБ могут являться также нейроны, моноциты и лимфоциты [Jialal I. и соавт., 2004]. Нарастание концентрации в крови СРБ, в 1000 раз превышающей нормальную, после того или иного повреждения обнаруживается уже через 4–12 ч. Показано, что СРБ способен активировать систему комплемента, вызывать агрегацию тромбоцитов, супрессировать некоторые функции Т-лимфоцитов, усиливать лейкоцитарный фагоцитоз, встраиваясь к Fc-рецепторам иммуноглобулинов [Mold C. и соавт., 2002], изменять экспрессию адгезивных молекул эндотелия, увеличивать освобождение ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и фактора некроза опухолей [Ballou S.P., Lozanski G., 1992], модулировать клеточный апоптоз [Gershov D. и соавт., 2000].

Ряд исследователей выявляет связь между сывороточным уровнем СРБ и развитием поражений сосудистой стенки [Jia Lal I. и соавт., 2004]. Благодаря этому повышенный уровень СРБ рассматривается в качестве надежного предиктора осложнений сосудистых заболеваний [Tohgi H. и соавт., 2001; Verma S., Yeh E.T., 2003], в первую очередь — мозга и сердца.

Первые попытки обнаружить СРБ в крови больных шизофренией предприняты еще в 50–70-х годах XX века и не увенчались успехом. Возможной причиной тому являлось отсутствие высокочувствительных методов. Современные методы исследования, обнаруживающие даже незначительные концентрации веществ, позволили выявить СРВ в крови здоровых людей («фоновые уровни»), а также обнаружить увеличение его концентрации у больных с обострением шизофренического психоза как до начала терапии, так и после [Щербакова И.В. и соавт., 1998, 2005]. Содержание СРВ у обследованных больных было сопоставимо с его уровнем при ишемическом инсульте [Napoli M., Para F., 2003; Bartosik-Psujek H. и соавт., 2003], атеросклерозе каротидной артерии [Benbir G. и соавт., 2005], диабетической ангиопатии [Schalkwijk C.G. и соавт., 1999], вирусной пневмонии [Koppi M., 2004], содержание СРВ при которых составляет 1300–3000% от контроля. Поскольку условия данного исследования исключали наличие у пациентов вирусной или другой интеркуррентной патологии, авторы предположили, что выявленное увеличение концентрации СРВ у больных шизофренией, по всей вероятности, связано с дисфункцией/повреждением микрососудистого русла. Правомочность этого предположения в определенной мере подтверждают единичные данные иммуногистохимических исследований с использованием моноклональных антител к СРВ, обнаруживших его присутствие на мембранах эндотелиальных клеток мозговых сосудов больного шизофренией, умершего в состоянии психоза [Щербакова И.В., 2000].

Увеличение концентрации СРВ, подобное наблюдаемому у взрослых больных шизофренией, обнаружено и у детей, больных шизофренией, а также детей из группы высокого риска по развитию заболевания [17]. В целом выявленные

факты указывают на предиспозиционный характер изменений уровня СРВ при шизофрении.

Альфа-1-антитрипсин, или альфа-1-протеиназный ингибитор (α_1-ПИ), синтезируется преимущественно гепатоцитами. Основная роль α_1-ПИ в организме заключается в ингибировании активности ЛЭ, а также ряда других протеиназ (трипсина, плазмина, некоторых факторов свертывания крови и др.) [Веремеенко К.Н. и соавт., 1988]. Контролируя протеолитическую активность ЛЭ, этот белок создает условия для ограничения очага воспаления и деструкции [32]. Поэтому дефицит α_1-ПИ рассматривают как патогенетический фактор при ряде заболеваний, ассоциирующихся с высоким уровнем ЛЭ, например ревматоидный артрит, псориаз, рак, патология легких, печени, гломерулонефрит и др.

Определение α_1-ПИ у больных шизофренией показало увеличение его концентрации относительно контроля [Maes M. и соавт., 1997], в том числе у больных в остром приступе заболевания [43]. Позднее проведенное нами систематическое исследование α_1-ПИ выявило высокую дисперсию его значений среди обследуемых: наряду с повышением функциональной активности α_1-ПИ наблюдались ее отчетливое снижение, а также нормальные уровни показателя. Эти изменения не зависели от типа течения шизофренического процесса или возраста больных. Высокая вариабельность значений α_1-ПИ обнаружена также у детей из группы высокого риска по развитию шизофрении [17].

Повышение функциональной активности си-ПН отражает сохранность адаптационных возможностей организма, недостаточная его активность — истощение ингибиторного потенциала, связанного с выраженной протеолитической активностью в плазме крови.

В литературе имеются данные о возрастании при шизофрении по сравнению с контролем сывороточных уровней других БОФ, например, α_1-макроглобулина, гаптоглобина, церулоплазмина, α_1-кислого гликопротеина, фибриногена [Maes M. и соавт., 1997; Wong S. и соавт., 1996].

Важным гуморальным фактором врожденного иммунитета является лизоцим (фермент мурамидаза). Благодаря способности расщеплять бактериальные стенки лизоцим выполняет бактериолитическую функцию и в кооперации с другими иммунными факторами и клетками стимулирует естественную резистентность организма. Основными источниками лизоцима служат макрофаги, нейтрофилы, клетки Панета кишечника. Этот фермент присутствует во многих тканях и секретах, в том числе в крови.

При шизофрении исследовалось содержание лизоцима в слюне и сыворотке крови и выявлено значительное его снижение [Романенко А.А., 1971; Щербакова И.В., 2000] или отсутствие изменений относительно контроля [Hallgren R. и соавт., 1982].

Таким образом, анализ литературы, посвященной исследованиям иммунной системы при шизофрении, свидетельствует не только о существенных изменениях функционирования всех ее звеньев, но и взаимосвязи ряда иммунологических показателей с клиническими характеристиками заболевания. Наличие таких взаимосвязей отражает участие иммунной системы в патофизиологии шизофрении.

Дальнейшее изучение нервно-иммунных взаимодействий при шизофрении будет способствовать разработке новых путей терапевтического воздействия на нарушение психических функций посредством иммунотропных средств.

Литература

1. *Абелев Г.И.* Взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекции // СОЖ. 1998. № 2. С. 53–58.
2. *Абелев, Г.И.* Воспаление // СОЖ. 1996. № 10. С. 28–32.
3. *Клюшник Т.П.* Взаимосвязь нейрофизиологического и иммунологического маркеров активно текущего шизофренического процесса / Т.П. Клюшник, И.С. Лебедева, И.В. Щербакова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 10. С. 42–46.
4. *Коляскина Г.И.* Изменение иммунного профиля больных шизофренией в процессе лечения / Г.И. Коляскина, Т.П. Секирина, Л.В. Андросова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104. № 4. С. 39–45.
5. *Кушнер С.Г.* Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных шизофренией и шизоаффективным психозом / С.Г. Кушнер, Г.И. Коляскина, В.Г. Каледа и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 100. № 4. С. 64–65.
6. *Маянский А.Н.* Лекции по иммунологии. Изд-во Нижегородской гос. мед. академии, 2003. 272 с.
7. *Потапова В.А.* Клинико-иммунологические корреляции при шизофрении с разным типом течения болезни (на модели В-лимфоцитов) / В.А. Потапова, В.И. Трубников // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 87. Вып. 5. С. 727–732.
8. *Рогожникова О.А.* Особенности иммунитета у нелеченых больных впервые диагностированной шизофренией: Автореф. дис. ... канд. мед. н. // Научи. центр психич. здоровья РАМН. М., 1992. 19 с.
9. *Ройт А.* Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл / Пер. с англ. М.: Мир, 2000. 592 с.
10. *Рябухин И.А.* Иммуноферментный анализ антител к нейроспецифическим белкам в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при патологии, сопровождающейся его прорывом: Автореф. дис. ... канд. мед. н. М., 1993. 20 с.
11. *Секирина Т.П.* Особенности В-лимфоцитарной популяции у больных злокачественной юношеской непрерывно текущей шизофренией / Т.П. Секирина, А.М. Иванушкин, Л.И. Абрамова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 87. Вып. 5. С. 724–727.
12. *Семенов С.Ф.* Иммунобиологические основы патогенеза нервных и психических заболеваний / С.Ф. Семенов, К.А. Семенова. Ташкент: Медицина, 1986. 216 с.
13. *Семке В.Я.* Дисбаланс системы иммунитета при шизофрении / В.Я. Семке, Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова и др. // Клиническая психонейроиммунология. Томск: РАСКО, 2003. С. 300.

14. *Щербакова И.В.* Некоторые показатели состояния врожденного и приобретенного иммунитета у больных с эндогенными заболеваниями шизофренического спектра / И.В. Щербакова, Т.М. Сиряченко, З.В. Сарманова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 3. С. 47–51.
15. *Щербакова И.В.* Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении / И.В. Щербакова, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 3. С. 43–46.
16. *Щербакова И.В.* Взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов при ишемическом инсульте / И.В. Щербакова, Т.П. Клюшник, С.А. Ермакова и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прилож. к журналу). 2001. Вып. 4. С. 39–45.
17. *Щербакова И.В.* Состояние врожденного и приобретенного иммунитета у детей из группы высокого риска возникновения шизофрении и больных шизофренией детей / И.В. Щербакова, Г.В. Козловская, М.А. Калинина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. № 11.
18. *Щербакова И.В.* Сопоставление некоторых показателей врожденного и приобретенного иммунитета при различных формах течения шизофрении / И.В. Щербакова, Т.М. Сиряченко, Н.А. Мазаева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 8. С. 69–72.
19. *Яровая Г.А.* Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции // Вопросы медицинской химии. 2001. Т. 47. № 1. С. 20–42.
20. *Black S.* C-reactive Protein / S. Black, I. Kushner, D. Samols // J. Biol Chern. 2004. Vol. 279. № 47. P. 48487–48490.
21. *Bonnefoy A.* Proteolysis of subendothelial adhesive glycoproteins (fibronectin, thrombospodin, and von Willebrand factor) by plasmin, leukocyte cathepsin G, and elastase / A. Bonnefoy, C. Legrand // Thromb Res. 2000. Vol. 98. № 4. P. 323–332.
22. *Cazzullo C.L.* Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behavior / C.L. Cazzullo, S. Scarone, B. Grassi et al. // Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 1998. Vol. 22. № 6. P. 947–957.
23. *Chiang S.W.* Thl/Th2 imbalance in schizophrenia: An immunological exploration of etiology / S.W. Chiang // Dissertation, LMU Munchen. 2005. P. 243.
24. *DeLisi L.E.* Neuroimmunology: clinical studies of schizophrenia and other psychiatric disorders // Handbook of schizophrenia / Eds. H.A. Nasrallah, D.R. Weinberger. The neurology of schizophrenia. Amsterdam: Elsevier Publishers, 1986. Vol. 1. P. 377–396.
25. *Delisi L.E.* Studies of biological factors associated with the inheritance of schizophrenia: A selective review / L.E. Delisi, L.R. Goldin, E.S. Gershon // J. Psychiatr Res. 1987. Vol. 21. № 4. P. 507–513.
26. *Erbagci A.B.* Serum IL-lbeta, sIL-2R, IL-6, IL- 8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment / A.B. Erbagci, H. Herken, O. Koyluoglu et al. // Mediators Inflamm. 2001. Vol. 10. № 3. P. 109–115.

27. *Ganguli R.* Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients / R. Ganguli, B.S. Rabin, J.S. Brar // Biol Psychiatry. 1992. Vol. 32. № 8. P. 735–738.
28. *Heath R.* Schizophrenia as an immunologic disorder. II. Effects of serum protein fractions on brain function / R. Heath, I.M. Krupp, L.W. Byers et al. // Arch. Gen. Psychiatr. 1967. Vol. 16. № 1. P. 10–23.
29. *Kirch D.G.* Interferon and immunoglobulin G as immunological markers in chronic schizophrenia / D.G. Kirch, R.J. Wyatt // Psychiatry and biological factors / Eds. E. Kurstak. New York: Plenum. 1991. P. 197–207.
30. *Kirch D.G.* Blood-CSF barrier permeability and central nervous system immunoglobulin G in schizophrenia / D.G. Kirch, R.C. Alexander, R.L. Suddath et al. // J. Neural Transm. Gen. Sect. 1992. Vol. 89. № 3. P. 219–232.
31. *Kolyaskina G.I.* Immunological studies in schizophrenia / G.I. Kolyaskina, T.P. Sekirina, L.V. Androsova et al. // Ann. of Psychiatry. 1996. Vol. 6. P. 105–122.
32. *Kushner J.* C-reactive protein and acutephase response / J. Kushner, H. Gewurz, M. Benson // J. Lab. Clin. Med. 1981. Vol. 97. № 6. P. 739–749.
33. *Moller M.* Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology / M. Moller, M. Ackenheil // Schizophr. Res. 1995. Vol. 14. № 3. P. 223–228.
34. *Muller N.* Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic therapy / N. Muller, M. Ackenheil, E. Hofschuster et al. // Psychiatry Res. 1991. Vol. 37. № 2. P. 147–160.
35. *Muller N.* The immune system and schizophrenia: an integrative view / N. Muller, M. Riedel, R. Gruber et al. // Ann. of NY Acad. Sciences. 2000. Vol. 917. P. 456–467.
36. *Muller N.* Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders / N. Muller, M. Ackenheil // Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 22. № 1. P. 1–33.
37. *Muller N.* Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-eva- luation / N. Muller, M. Riedel? M. Ackenheil et al. // World J. Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 1. № 4. P. 171–179.
38. *Nagy Z.* Perturbation of the integrity of the blood-brain barrier by fibrinolytic enzymes / Z. Nagy, K. Kolev, E. Csonka et al. // Blood Coagul. Fibrinolysis. 1998. Vol. 9. № 6. P. 471–478.
39. *Rudolf S.* The influence of typical and atypical neuroleptic drugs in the production of interleukin-2 and interferon-gamma in vitro / S. Rudolf, M. Peters, M. Rothermundt et al. // Neuropsychobiology. 2002. Vol. 46. № 4. P. 180–185.
40. *Schwarz M.J.* Blood-cerebrospinal fluid barrier impairment as indicator for an immune process in schizophrenia / M.J. Schwarz, M. Ackenheil, M. Riedel et al. // Neurosci. Lett. 1998. Vol. 253. № 3. P. 201–203.
41. *Schwarz M.J.* T-helper-1 and T-helper-2 responses on psychiatric disorders / M.J. Schwarz, S. Chiang, N. Muller et al. // Brain Behav. Im- mun. 2001. Vol. 15. № 4. P. 340–370.
42. *Schwarz M.J.* Decreased levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in unmedicated and medicated schizophrenic parients/ M.J. Schwarz, M. Riedel, M. Ackenheil et al. // Biol. Psychiatry. 2000. Vol. 47. № 1. P. 29–33.

43. *Shcherbakova I.* The possible role of plasma kallikrein-kinin system and leukocyte elastase in pathogenesis of schizophrenia / I. Shcherbakova, E. Neshkova, V. Dotsenko et al. *// I.* Immunopharmacology. 1999. Vol. 43. № 2–3. P. 273–279.
44. *Shimakura A.* Neutrophil elastase inhibition reduces cerebral ischemic damage in the middle cerebral artery occlusion / A. Shimakura, Y. Kamanaka, Y. Ikeda et al. // Brain Res. 2000. Vol. 858. № 1. P. 55–60.
45. *Sirota P.* Autoantibodies to DNA in multicase families with schizophrenia / P. Sirota, M. Firer, K. Schild et al. // Biol. Psychiatry. 1993. Vol. 33. № 6. P. 450–455.
46. *Tonai T.* A neutrophil elastase inhibitor (0N0-5046) reduces neurologic damage after spinal cord injury in rats / T. Tonai, K. Shiba, Y. Taketani et al. // J. Neurochem. 2001. Vol. 78. № 5. P. 1064–1072.
47. *Vartanian M.E.* Aspects of humoral and cellular immunity in schizophrenia / M.E. Vartanian, G.I. Kolyaskina, D.V. Losovsky et al. // Neurochemical and immunologic components in schizophrenia / Eds. D. Bergsma, A.L. Goldstein. New York: Alan R. Liss, 1978. P. 339–364.
48. *Wilke I.* Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients / I. Wilke, V. Arolt, M. Rothermundt et al. // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1996. Vol. 246. № 5. P. 279–284.
49. *Yang J.J.* Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase / J.J. Yang, R. Kettritz, R.J. Falk et al. // Am. J. Pathol. 1996. Vol. 149. № 5. P. 1617–1626.
50. *Zorilla E.P.* Leukocyte differentials predict short-term clinical outcome following antipsychotic treatment in schizophrenia / E.P. Zorilla, T.D. Cannon, J. Kessler et al. // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 43. № 12. P. 887–896.

И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров

Хромосомные аномалии при шизофрении

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 3. С. 75–83.

Предположение о наследственной природе шизофрении было выдвинуто более века назад [24]. В настоящее время роль генетических факторов в ее этиологии не вызывает сомнения, но многообразие клинических проявлений шизофрении создает определенные трудности для проведения генетических исследований этого, по-видимому, клинически и генетически гетерогенного психического заболевания. Современные молекулярно-генетические исследования, направленные на идентификацию генов, вовлеченных в патогенез шизофрении, дают противоречивые результаты. Анализ сцепления в семьях и исследования ассоциации шизофрении с молекулярными маркерами генома человека показал наличие нескольких десятков локусов, потенциально связанных с шизофренией. Однако гены, мутации в которых характерны для шизофрении, до сих пор не идентифицированы. Несмотря на то что результаты генетических исследований, полученные разными авторами, не воспроизводятся при изучении разных групп больных, наследственный характер данной болезни сейчас не вызывает сомнения [32, 37, 5].

Еще на ранних этапах становления биологической психиатрии цитогенетическим исследованиям при шизофрении уделялось особое внимание. Большинство наследственных болезней человека, обусловленных разными хромосомными аномалиями (болезни Дауна, Клайнфелтера, Шерешевского–Тернера и др.), сопровождаются нарушением психической деятельности в широком диапазоне — от снижения интеллекта до выраженных аффективных расстройств [1]. Современные цитогенетические и молекулярно-цитогенетические исследования, направленные на идентификацию хромосомных аномалий у больных шизофренией, позволяют не только выявить те или иные численные и структурные аномалии, но и картировать гены этого психического заболевания, и потому являются неотъемлемой частью современной биологической психиатрии. Хромосомные аномалии являются самой частой формой наследственной патологии у человека. Поэтому их систематический поиск у больных с психическими заболеваниями служит необходимым этапом в клинико-биологических исследованиях [3, 32]. Хромосомные аномалии при шизофрении приводят к самым разным последствиям. Они являются причиной нарушения генного баланса и функциональной активности генома клетки при численных и структурных хромосомных аномалиях, а также эпигенетических изменений, обусловленных эффектом положения генов (при их возможном перемещении), патологических процессов в клетках головного мозга, связанных с мозаичными формами хромосомных аномалий в нейронах [12, 32, 53, 54]. Таким образом, анализ нарушений хромосом у больных

шизофренией представляет несомненный интерес для дальнейшего поиска генетических нарушений и выявления нейробиологических и генетических маркеров этого заболевания. В данном обзоре рассматриваются результаты цитогенетических исследований при шизофрении, а также современные представления о возможных патогенетических механизмах, связанных с хромосомными аберрациями при этом психическом заболевании.

Численные хромосомные аномалии

Численные хромосомные аномалии, или анеуплоидии, связаны с потерями хромосом (моносомии) или наличием дополнительных хромосом (трисомии). Они являются самой частой формой генетических нарушений у человека (частота в общей популяции 0,4%) и одной из основных причин врожденных пороков развития и умственной отсталости. Анеуплоидии можно разделить на регулярные (присутствие хромосомной аномалии во всех клетках организма) и мозаичные (присутствие в организме как анеуплоидных клеток, так и клеток с нормальным хромосомным набором) формы. Подавляющее большинство регулярных форм численных аномалий аутосом (все хромосомы, кроме половых) связано с тяжелыми формами врожденной патологии, включая умственную отсталость и нарушение психического развития. Тяжелые клинические последствия анеуплоидий с участием аутосом, по-видимому, объясняет отсутствие сообщений о случаях шизофрении при данных формах. Описаны лишь два случая мозаичной формы трисомии хромосомы 8 у больных с детской шизофренией при органическом поражении головного мозга [11, 46].

Численные аномалии половых хромосом (X и Y) связаны с менее тяжелыми формами генетических болезней, что скорее всего является причиной достаточно высокой частоты (около 0,2%) этого вида аномалий [3]. Моносомия хромосомы X у девочек (синдром Шерешевского–Тернера) характеризуется задержкой роста, рядом эндокринных нарушений, а также аномалиями поведения и когнитивных функций. Описано только одно наблюдение регулярной моносомии хромосомы X при шизофрении в сочетании с синдромом Шерешевского–Тернера, которая была обнаружена в ходе цитогенетического анализа 19 пациентов с диагнозом этого синдрома и шизофренией; в остальных 18 случаях определялась мозаичная форма моносомии хромосомы X [44]. Мозаичная форма моносомии хромосомы X наряду с мозаичной формой трисомии X были первыми хромосомными аномалиями, обнаруженными у больных шизофренией [23]. При цитогенетическом анализе крупных выборок продемонстрирована частота мозаичных форм моносомии хромосомы X при шизофрении — от 1,2% до 3,7% [17, 26, 49]. Помимо этого, описан случай сочетания мозаицизма по моносомии хромосомы X со структурной аномалией хромосомы X при кариотипе 45,X/46,XX,del(X)(q24qter) при детской шизофрении, а также случай шизофрении с сочетанием мозаицизма по моносомии хромосомы X и структурной аномалии хромосомы Y при кариотипе 45,X/46,X,idic(Y)(q11) [36, 52]. Трисомия хромосомы X, являющаяся одной из са-

мых частых аномалий хромосом у лиц женского пола (частота 1:1000), характеризуется широким клиническим полиморфизмом. Показано, что среди больных шизофренией частота регулярной трисомии хромосомы X в 4–6 раз выше, чем в общей популяции. Отмечено также, что формы шизофрении при регулярной трисомии хромосомы X характеризуются наличием умственной отсталости [17, 18]. К настоящему времени мозаичные формы трисомии хромосомы X, которые, возможно, встречаются при шизофрении, практически не изучены [12]. Мозаичные формы этого синдрома имеют стертую клиническую картину. Следует заметить, что лабораторная диагностика данной болезни представляет сложную методическую проблему, но несмотря на это, необходимо проводить систематические исследования мозаицизма по хромосоме X у больных шизофренией женского пола. Описаны также 7 случаев мозаицизма различных форм полисомии и моносомии хромосомы X, когда были обнаружены клетки с 1–5 хромосомами X [49], что также свидетельствует о связи генов хромосомы X с шизофренией.

Дополнительная хромосома X при мужском кариотипе (47,XXY), или синдром Клайнфелтера, является одной из самых частых хромосомных аномалий у лиц мужского пола (частота 1:575–1:1000). Основными клиническими характеристиками этого синдрома являются гипогонадизм и бесплодие в сочетании с психическими нарушениями разной тяжести [3]. При цитогенетическом анализе 4446 пациентов с различными психическими заболеваниями у 18 мужчин была обнаружена дополнительная хромосома X (47,XXY). Впоследствии пятерым из них был ретроспективно поставлен диагноз шизофрении [5]. Частота регулярной формы с кариотипом 47,XXY при шизофрении оценивается как 0,6–2,0% [17, 26, 49]. Следует отметить, что при детской шизофрении в сочетании с фенотипическими признаками синдрома Клайнфелтера также обнаруживаются регулярные и мозаичные формы с кариотипом 47,XXY [25]. Описан случай шизофрении при кариотипе 48,XXYY (вариант синдрома Клайнфелтера) [27]. Эти данные также позволяют сделать вывод о связи хромосомы X с шизофренией, а также о необходимости проведения цитогенетического анализа мозаичных форм синдрома Клайнфелтера у больных шизофренией мужского пола. Сочетанные численные аномалии аутосом и половых хромосом, как правило, связаны с тяжелой врожденной патологией или спонтанными абортами. Однако в литературе приводятся два сообщения о мозаичных формах подобных численных хромосомных аномалий при шизофрении: мозаичная трисомия хромосомы 8 в сочетании с синдромом Клайнфелтера (кариотип mos 47,XXY/48,XXY,+8) [38], и мозаичная форма сочетанной моносомии хромосомы X и трисомии хромосомы 21 — синдром Дауна (кариотип mos 45,X/47,XX,+21/46,XX) [49].

Особое место в генетических исследованиях психических болезней занимает анализ хромосомного набора в нейронах головного мозга [7, 53, 54]. При молекулярно-цитогенетическом анализе клеток посмертно взятой ткани коры головного мозга больных шизофренией в 0,5–2,5% из них была обнаружена дополнительная хромосома 18, а в 3–4% — дополнительная хромосома X [7, 53]. В контрольных образцах коры головного мозга уровень низкопроцентного мозаицизма численных хромосомных аномалий был на порядок ниже [53, 54]. Следова-

тельно, наличие нервных клеток с измененным хромосомным набором может негативно влиять на функции головного мозга. На основе полученных данных была предложена [53] новая гипотеза относительно патогенеза шизофрении, связанная с наличием анеуплоидных клеток в головном мозге. Соответствующие представления сводятся к следующему: если головной мозг человека насчитывает до одного триллиона нейронов, то нервные клетки с аномальным хромосомным набором способны устанавливать контакты с несколькими тысячами нормальных по хромосомному набору нейронов. Таким образом, хромосомный мозаицизм нервных клеток больных шизофренией способен вызывать функциональные нарушения работы головного мозга, следствием чего, возможно, являются шизофрения или другие психические болезни.

Поскольку рассматриваемые хромосомные отклонения невозможно идентифицировать с помощью аналитических медицинских методов или молекулярно-генетических подходов к определению нарушений последовательности ДНК, молекулярную цитогенетику мозга правомерно рассматривать как новое и перспективное направление в современной биологической психиатрии. Данные о численных хромосомных аномалиях при шизофрении суммированы в табл. 1.

Структурные хромосомные аномалии

Структурные хромосомные аномалии составляют большой класс хромосомных мутаций, которые характеризуются изменением структуры хромосом. Они включают такие типы перестроек, как делеции — потеря участков хромосомы, дупликации — удвоение участков хромосомы, инверсии — поворот на 180° хромосомного участка, транслокации — обмен участками двух или нескольких хромосом [3]. Поскольку в структурные перестройки может вовлекаться несколько хромосом, в настоящем обзоре описание этих хромосомных аномалий при шизофрении распределено по типам перестроек. Соответствующие данные о рассматриваемых хромосомных аномалиях при шизофрении представлены в табл. 2, возможные точки разрыва на хромосомах при формировании структурных перестроек — на рисунке.

Делеции и микроделеции

Информация о потере определенных генов при делеции хромосомных участков значима в контексте картирования и последующей идентификации генов, связанных с патогенезом шизофрении. С позиций цитогенетики хромосомные делеции можно разделить на делеции, идентифицированные при классическом цитогенетическом анализе, и делеции, которые практически невозможно обнаружить в ходе стандартного цитогенетического анализа (микроделеции). Делеции обычно связаны с тяжелыми формами наследственной патологии, и потому многие случаи делеций при шизофрении имеют дополнительные фенотипические признаки. Так, при анализе спорадического случая делеции хромосомы 5 {del(5)(q22q23.3)} у пациентки, помимо шизофрении, была обнаружена умственная отсталость [13]. При спорадической делеции типа del(9)(q34q34.1) у пробанда на-

блюдалась шизофрения в сочетании с умственной отсталостью [40]. Другая делеция — кариотип 46,XX,del(21)(q21q22.1) имела место у девочки с шизофренией, умственной отсталостью и лицевым дизморфизмом [48]. Тем не менее в литературе описан случай делеции хромосомы X с кариотипом 46,XX,del (X)(p22.2p22.3) и клиническим диагнозом шизофрении при отсутствии каких-либо дополнительных фенотипических признаков [33]. Делеции концевых, или так называемых теломерных и субтеломерных, участков хромосом могут приводить к образованию кольцевых хромосом. Описан только один случай кольцевой хромосомы 18 при шизофрении — r(18)(p11;q23) [11].

Таблица 1. Численные хромосомные аномалии при шизофрении

№	Аномалии	Источник литературы
Несочетанные		
1	Мозаичная трисомия хромосомы 8	[11, 46]
2	Мозаичная трисомия хромосомы 18 в нейронах головного мозга	[53]
3	45,X	[44]
4	mos 45,X/46,XX	[17, 23, 26, 44, 49]
5	47,XXX	[17, 18, 23]
6	mos 47,XXX/46,XX	[12]
7	Мозаичная трисомия хромосомы X в нейронах головного мозга	[53]
8	47,XXY	[5, 17, 25, 26, 49]
9	48,XXYY	[27]
Сочетанные половых хромосом		
1	mos 45,X/47,XXX/46,XX	[49]
2	mos 45,X/47,XXX/48,XXXX/46,XX	[49]
3	mos 45,X/47,XXX/49,XXXXX/46,XX	[49]
Сочетанные аутосом и половых хромосом		
1	mos 47,XXY/48,XXY,+8	[38]
2	Mos 45,X/47,XX,+21/46.XX	[49]
Сочетанные численные и структурные		
1	45,X/46,XX,del(X)(q24qter)	[36]
2	45,X/46,X,idic(Y)(q11)	[52]

Примечание. Все исследования проводились на клетках крови, за исключением хромосомных аномалий № 2 и 7.

Микроделеции хромосом являются одним из наиболее частых видов структурных хромосомных аномалий. В настоящее время достоверно определена ассоциация между микроделецией хромосомы 22q11 (велокардиофасциальный синдром, или синдром Ди Джорджи) и шизофренией. Несмотря на то что фенотипические проявления при делеции типа del(22)(q11) характеризуются исключительным клиническим полиморфизмом, принято считать, что у больных с синдромом Ди Джорджи высок риск развития шизофрении. Тем не менее частота этой хромосомной аномалии расценивается как 1:4000 и ниже, следовательно, делеция типа del(22)(q11) может считаться генетической причиной только в 1–2% всех случаев шизофрении [29]. Теломерные и субтеломерные микроделеции — вид хромосомных перестроек, который рассматривается в качестве одного из наиболее распространенных этиологических факторов при недифференцированных формах умственной отсталости [4]. Имеется описание одного случая шизофрении и умственной отсталости при субтеломерной микроделеции хромосомы 18p [9] и двух случаев шизофреноподобных фенотипических проявлений у детей с недифференцированной умственной отсталостью и микроделециями хромосом типа 4q35.2 и 16q24 [41, 51]. Необходимо отметить, что систематических исследований микроделеций при шизофрении с привлечением современных высокоразрешающих методов анализа генома пока не проводилось.

Дупликации и инверсии

На данный момент описан только один случай дупликации (в сочетании с инверсией) — кариотип 46,XX,dup(X)(p22.1p11.2),inv(X)(p22.1p11.2) у женщины с диагнозом шизофрении [33]. Инверсии представляют особый интерес в контексте поиска генетических нарушений, связанных с шизофренией, поскольку точки разрыва при таких перестройках могут находиться непосредственно в двух генах-кандидатах, последующая идентификация и анализ которых не представляют особой сложности. Анализ случаев хромосомных инверсий при шизофрении показывает, что данный тип перестройки обычно наследуется совместно с другими психическими болезнями. Так, инверсии типа inv(2)(p11q13) и inv(5)(p13q13) в одной семье сегрегировали совместно с шизофренией и алкоголизмом [11]. Инверсия типа inv(4)(p15.2q21.3) материнского происхождения наблюдалась у пробанда с шизофренией, умственной отсталостью и лицевым дизморфизмом, а у его матери имелись также некоторые психические отклонения [39]. Инверсия типа inv(10)(p12q21) была обнаружена у пациента с диагнозом шизофрении и биполярного психоза [11]. Анализ двух семейных случаев сегрегации инверсии хромосомы 18 — inv(18)(p11.31q21.2) и inv(18)(p11.31;q21.1), связанных с шизофренией и биполярным психозом, позволил идентифицировать 5 генов, мутации в которых, возможно, являются причиной указанных психических заболеваний [42]. Перечислим эти гены-кандидаты: TTMA — новый белок клеточной мембраны; NCF4 — новый транскрипционный фактор; DLGAP1 — белок, взаимодействующий с синаптическим белком PSD–95; ARKL1 и ARKL2 — новые члены семейства генов убиквитинлигазы. Однако у нескольких членов этих семей с аналогичными хромосомными аномалиями не обнаружено нарушений психики. Последнее, по-

видимому, объясняется эффектом положения генов, который может влиять на их экспрессию.

Транслокации

Транслокации могут быть как сбалансированными (обмен участками хромосом без потери хромосомного материала), так и несбалансированными (обмен участками хромосом с потерей хромосомного материала). Первый тип транслокаций в отличие от второго часто не связан с фенотипическими проявлениями болезни. Однако изучение сбалансированных транслокаций является одним из направлений в картировании генов, мутации в которых приводят к нарушениям психики. Это связано с тем, что точки разрыва при транслокациях (как и при инверсиях) могут локализоваться непосредственно в генах-кандидатах [3, 32], что позволяет картировать и идентифицировать такие гены. Наиболее подробно изучена сбалансированная транслокация типа t(1;11)(q42.2;q21), которая сегрегирует с шизофренией в большой семье (из 89 членов). При анализе этой семьи оказалось, что у 6 ее членов имелась шизофрения, у 9 — депрессия, у 3 — асоциальное поведение, у 2 — биполярный психоз, у 1 — недееспособность. В то же время у 18 членов семьи с данной транслокацией нарушения психики отсутствовали, что также можно объяснить эффектом положения генов [47]. При подробном анализе членов семьи были идентифицированы гены, вовлеченные в транслокацию, с последующим нарушением их экспрессии. Это были гены хромосомы 1, DISC1 и DISC2 (disrupted in schizophrenia 1 и 2), преимущественно активные в клетках головного мозга [14]. Примечательно, что описаны также два случая транслокации с вовлечением других участков хромосомы 1. Сбалансированная транслокация типа t(1;7)(p22;q22) была выявлена в семье с детской шизофренией, аномалиями речи и алкоголизмом [21]. Несбалансированная транслокация типа 1(1;5)(q32.3;q11.2q11.3) наблюдалась у двух членов одной семьи с диагнозом шизофрении [10].

Таблица 2. Структурные хромосомные аномалии при шизофрении

N°	Аномалии		Источник
	хромосома	участок	
	Делении		
1	4	q35.2	[41]
2	5	q22q23.3	[13]
3	9	q34q34.1	[40]
4	16	q24	[51]
5	18	p11.32	[9]
6	Кольцевая хромосома 18 r(18)	p11 и q23	[11]
7	21	q21q22.1	[48]
8	22	q11	[11, 12, 29]
9	X	p22.2p22.3	[33]

	Инверсии		
1	2	p11q13	[11]
2	4	p15.2q21.3	[39]
3	5	p13q13	[11]
4	10	p12q21	[11]
5	18	p11.31q21.2	[42]
		p11.31q21.1	
6	X	Инвертированная, дупликации в участке p22.1p11.2	[33]
	Транслокации		
1	1 и 11	q42.2 и q21	[14, 47]
2	1 и 5	q32.3 и q11.2q11.3	[10]
3	1 и 7	p22 и q22	[21]
4	2 и 11	-	[18]
5	2 и 18	q21 и q23	[31]
6	4 и 13	p16.1 и q21.31	[22]
7	5 и 6	p13 и q15	[11]
8	5 и 14	p14 и q32.3	[30]
9	6 и 11	q14.2 и q25	[11]
10	7 и 8	p12 и p23	[11]
11	9 и 11	p22 и q22.3	[11]
12	9 и 14	q34.2 и q13	[43]
13	11 и 18	p11.1 и p 11.1	[45]
14	13 и 13	Транслокация и инсерция q21.2q21.3 и q31q32	[11]
15	13 и 14	ROB	[12, 49]
16	15 и 18	q13.3 и q22.3	[15]
17	18 и 21	18p11.1->pter	[45]
		21p11.1->qter	

Сбалансированная транслокация типа t(2;11) с неидентифицированными точками разрыва обнаружена у пробанда с шизофренией и умственной отсталостью [18]. Другая транслокаиия с вовлечением хромосом 2 и 18 — t(2;18)(q21;q23) сегрегировала в семье с шизофренией и алкоголизмом, а также была обнаружена у дочери пробанда без психических отклонений [31]. Сбалансированная транслокация типа t(5;6)(p13;q15) выявлена у одного больного шизофренией из большой когорты пациентов (134 человека) [11]. Совместное наследование несбалансированной транслокации типа t(5;14)(p14;q32.3) и шизофрении, а также тяжелой умственной отсталости и хромосомного синдрома «кошачьего крика», связанного с делецией типа del(5)(p14), наблюдалось в небольшой семье; однако авторы не

пришли к окончательному выводу о связи шизофрении и данной структурной хромосомной аномалией [30]. Анализ наследования сбалансированной транслокации типа t(6;11)(q14.2;q25) показал, что указанная аномалия может быть связана с шизофренией, алкоголизмом, склонностью к насилию, депрессией, суицидальными наклонностями. Тем не менее у трех членов семьи с такой транслокацией психических нарушений не наблюдалось. В той же работе сообщается о случае спорадической сбалансированной транслокации типа t(7;8)(p12;p23) у пробанда с шизофренией и асоциальным поведением, а также приводится семейный случай сбалансированной транслокации типа t(9;11)(p22;q22.3), связанной с шизофренией у 5 членов семьи [11]. Описан также случай спорадической сбалансированной транслокации с участием хромосом 4 и 13 {t(4;13)(p16.1;q21.31)} [22]. Авторами было предложено несколько генов-кандидатов шизофрении, один из которых — WFS1 — локализован на хромосоме 4. Анализ семейного случая шизофрении при транслокации типа t(9,14)(q34.2;q13) позволил определить и ген-кандидат шизофрении NPA3, экспрессирующийся преимущественно в клетках ЦНС [43]. Семейный случай несбалансированной транслокации, или частичная трисомия 15q и 18q {der(15;18)(q13.3;q22.3)}, у больных шизофренией позволил определить ген, расположенный на хромосоме 18, мутации в котором, по мнению авторов [15], могут быть причиной шизофрении у части больных. Поскольку на хромосоме 18 локализовано большое количество генов, которые экспрессируются преимущественно в головном мозге, был предпринят цитогенетический анализ группы больных шизофренией с целью идентификации аномалии этой хромосомы. В результате была определена несбалансированная и сбалансированная транслокации с вовлечением хромосомы 18. Несбалансированная спорадическая транслокация типа t(18;21)(p11.1pter; p11.1pter), или частичная трисомия 21p11.1, в сочетании с делецией 18p11.1->pter наблюдалась у пациентки с шизофренией и умственной отсталостью. Сбалансированная транслокация типа t(11;18)(p11.1;p11.1) материнского происхождения была обнаружена у двух братьев и матери, страдающих шизофренией [45]. Приводится также описание случая косегрегации шизофрении и умственной отсталости с внутрихромосомной сбалансированной транслокацией {t(13)(q21.2q21.3;q31q32)} в сочетании с инсерцией (вставка хромосомного материала) {ins(13)(q31q32;q21.2q21.3)} [11].

Особым типом хромосомных перестроек являются робертсоновские транслокации (ROB) — структурные аномалии акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22, образованных за счет слияния длинных плеч с одновременной потерей обоих коротких плеч. Эти хромосомные перестройки не связаны с определенными аномальными фенотипическими проявлениями и представляют самую частую форму структурных хромосомных аномалий [6]. Однако не исключена возможная связь ROB с какими-либо фенотипическими нарушениями. На данный момент имеется только 4 сообщения о ROB с вовлечением хромосом 13 и 14 у больных шизофренией [12, 49]. Эти случаи, вероятно, являются совпадением, так как и ROB, и шизофрения имеют высокую популяционную частоту. Результатом другого известного типа хромосомных аномалий является мужской фенотип при женском кариотипе (46,XX). Это связано с транслокацией генов хромосомы Y

(при последующей потере) на другие хромосомы. Описано только одно наблюдение мужского фенотипа при кариотипе 46,XX у больного шизофренией [34]. Высоковероятно, что данное сочетание также является случайным.

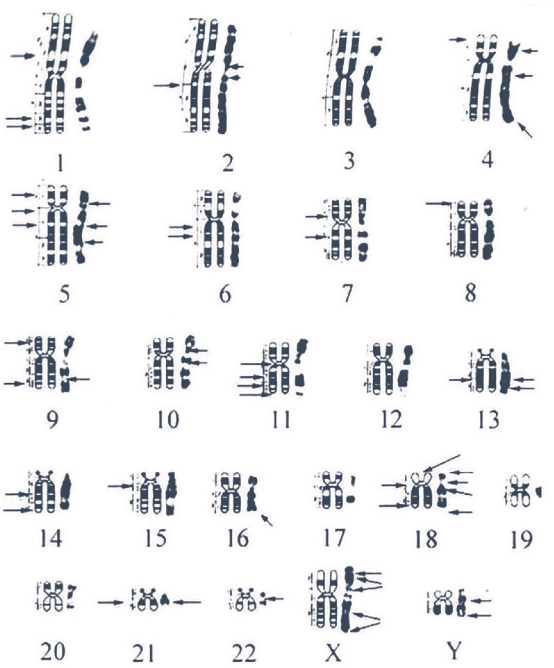


Рис. 1. Возможные точки разрыва на хромосомах при формировании структурных перестроек (стрелки)

Вариации гетерохроматиновых участков, ломкость хромосом и унипарентальная дисомия

В данном разделе речь пойдет о цитогенетическом полиморфизме, который не рассматривается непосредственно как хромосомные аномалии. Однако полиморфные варианты хромосом, затрагивающие в основном гетерохроматиновые участки генома, в ряде случаев могут служить информативными маркерами хромосом. Такие полиморфные варианты хромосом, как вариации гетерохроматиновых участков, ломкость хромосом, а также феномен унипарентальной (однородительской) дисомии, могут оказаться значимыми в поиске ассоциаций с психическими болезнями и в генетических исследованиях шизофрении.

Наиболее распространенным полиморфным вариантом гетерохроматиновых участков является перицентрическая инверсия типа inv(9)(p11q13) с участием перицентромерного гетерохроматина хромосомы 9. Поскольку часто-

та данной аномалии в общей популяции варьирует от 0,26 до 0,80% и не имеет определенных фенотипических проявлений [35], эту перестройку рассматривают как хромосомный гетероморфизм или вариант нормы. Однако в большинстве случаев инверсии типа inv(9)(p11q13) нельзя исключить возможности нарушения последовательности или экспрессии генов, расположенных проксимальнее этого участка. Известно также, что данный хромосомный вариант чаще встречается среди детей с наследственной патологией и врожденными аномалиями развития, а также в случае нарушения репродуктивной функции [3]. При цитогенетическом анализе больших групп больных шизофренией перицентрическая инверсия хромосомы 9 обнаружена у 3–4% из них [12, 26, 35]. Хотя этот хромосомный вариант обычно не рассматривается в качестве патогенного, число индивидуумов с инверсией типа inv(9)(p11q13) среди больных шизофренией в 5–10 раз выше, чем в общей популяции, что, по-видимому, не может быть случайным.

Ломкость хромосом представляет нарушение их структуры в определенном участке, обнаруженное в ходе цитогенетического анализа. Несмотря на то что к настоящему времени известно много сайтов ломкости хромосом, только некоторые из них считаются биологическими маркерами наследственных заболеваний. Самый известный маркер такого типа — сайт ломкости Xq27.3 или fra(X)(q27.3), вызванный экспансией тринуклеотидных повторов гена FMR1. Такая экспансия тринуклеотидных повторов является генетической причиной самого частого нервного и психического заболевания, связанного с изменением последовательности ДНК одного гена, — синдрома умственной отсталости, сцепленного с ломкой хромосомой X (FRAXA) [2]. Исследование ломкости хромосомы X в участке Xq27.3 у больных шизофренией выявило это нарушение у 1,2%. Примечательно, что соотношение полов с ломкостью типа fra(X)(q27.3) у больных шизофренией составило 1:1, тогда как среди больных с синдромом FRAXA преобладают лица мужского пола [28]. Тем не менее достоверность ассоциации ломкости хромосомы Xq27.3 и шизофрении остается спорной. Результаты цитогенетического анализа ломкости аутосом продемонстрировали возможную связь этого феномена и патогенетических процессов при шизофрении. В работе L. Fananas и соавт. [19] у 7 из 19 обследованных пациентов наблюдалась ломкость хромосомы 1, или fra(1)(q21), в то время как в контрольной группе случаев ломкости хромосомы 1 не наблюдалось. Несколько видов ломкости хромосом встречались статистически достоверно чаще у больных шизофренией по сравнению с контролем — это хромосомы fra(2)(q11.2), fra(8)(q24), fra(9)(p21), fra(9)(q12), fra(10)(q24), fra(17)(p12) [11, 16, 20]. Ломкость хромосомы 3 — fra(3)(q21) обнаружена у 8 членов одной семьи, страдающих шизофренией [11]. Ломкость хромосомы 19 — fra(19)(p13) идентифицирована у монозиготных близнецов, дискордантных по психическим заболеваниям (у одного шизофрения, у другого аутизм и умственная отсталость); примечательно, что у их родного брата с fra(19)(p13) нарушения психики не наблюдалось [12]. Необходимо отметить, что причины ломкости аутосом в указанных участках неизвестны, поэтому пока сложно делать однозначный вывод об ассоциации шизофрении с ломкостью аутосом.

Унипарентальная дисомия — присутствие двух гомологичных хромосом од-

ного родительского происхождения в кариотипе рассматривается в ряду возможных эпигенетических причин наследственных заболеваний. При молекулярно-генетическом исследовании большой группы больных шизофренией (143 семьи) в одном случае была обнаружена унипарентальная дисомия хромосомы 1 — upd(1). Поскольку данное генетическое нарушение было обнаружено впервые, авторы пришли к заключению о возможной связи upd(1) с шизофренией [8]. Однако с учетом того, что подобная унипарентальная дисомия не выявлялась ранее, а также данных многочисленных молекулярно-цитогенетических исследований хромосомы 1 у больных шизофренией [32] маловероятно, что upd(1) может являться одной из генетических причин шизофрении.

Обобщенные данные о хромосомных вариантах ломкости хромосом и унипарентальной дисомии приведены в табл. 3.

Таблица 3. Вариант гетерохроматиновых районов, ломкость хромосом и унипарентальная дисомия при шизофрении

Хромосома	Хромосомные аномалии	Источник
	Полиморфные варианты гетерохроматиновых участков	
9	Перицентрическая инверсия типа inv(9)(p11q13) с участием перицентромерного гетерохроматина хромосомы 9	[12, 26, 35]
	Ломкость хромосом	
1	fra(1)(q21)	[19]
2	fra(2)(q11.2)	[16]
3	fra(3)(q21)	[11]
8	fra(8)(q24)	[20]
9	fra(9)(p21)	[20]
	fra(9)(q12)	[19]
10	fra(10)(q24)	[20]
17	fra(17)(p12)	[10]
19	fra(19)(p13)	[12]
X	fra(X)(q27.3)	[28]
	Унипарентальная дисомия	
1	upd(1)	[8]

Заключение

Генетику шизофрении можно, без сомнения, определить как одну из наиболее сложных областей биологической психиатрии [32, 37, 50]. Основная проблема при поиске генетических нарушений, имеющих этиологическое значение

для шизофрении, заключается в отсутствии систематического воспроизведения результатов, полученных разными авторами. Молекулярно-генетические методы картирования и идентификации генов, широко используемые при картировании моногенных заболеваний, при исследовании шизофрении неэффективны. Цитогенетические исследования больных шизофренией и обобщенный анализ ранее полученных данных следует рассматривать как один из значимых подходов в решении задач, связанных с генетикой шизофрении. Нужно отметить, что для ряда хромосомных аномалий при шизофрении, в частности анеуплоидий, затрагивающих половые хромосомы, определена частота. Однако многие аспекты цитогенетических изысканий при шизофрении до сих пор остаются вне поля зрения исследователей. В первую очередь это относится к так называемым мозаичным формам хромосомных аномалий, при которых клиническая картина хромосомного синдрома имеет стертую картину, и цитогенетические исследования у таких больных практически не проводятся. Не известно также, имеются ли микроаномалии хромосом (микроделеции и микротранслокации) при шизофрении. Не изучена роль хромосомных вариантов, хотя частота некоторых из них, как и частота нестабильности генома, проявляющейся ломкостью хромосом, достоверно выше у больных шизофренией. Самым перспективным направлением в генетике шизофрении и в биологической психиатрии в целом является изучение генома и хромосомного набора в нервных клетках головного мозга — «молекулярная цитогенетика мозга» [53, 54|. Учитывая особенности организации ЦНС человека, можно с высокой вероятностью ожидать, что в ближайшем будущем будет установлена причинно-следственная связь хромосомных и геномных нарушений в нейронах головного мозга с психическими болезнями и, в частности, с шизофренией. В заключение необходимо отметить, что клинический полиморфизм шизофрении и противоречивость данных генетических исследований о генах-кандидатах при ней свидетельствуют в пользу широкой генетической гетерогенности этого психического заболевания. В основе его патогенеза может лежать широкий спектр генетических и эпигенетических нарушений (эффект положения генов). Суммируя вышесказанное, можно сказать, что хромосомные аномалии, несмотря на их исключительное разнообразие при шизофрении, следует рассматривать в ряде случаев в качестве основных генетических причин данного заболевания.

Литература

1. *Вартанян М.Э.* Проблемы причинности в психиатрии (генетический и экологический аспект) // Журнал невропатологии и психиатрии. 1970; 70: 1: 3–11.
2. *Ворсанова С.Г., Вехова Н.В., Демидова И.А., Юров Ю.В.* Синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой Х: проблемы диагностики и наследования // Журнал неврологии и психиатрии. 1998; 98: 7: 54–63.
3. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н.* Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. Ростов н/Д.: РостГМУ, 1999.
4. *Ворсанова С.Г., Соловьев И.В., Юров И.Ю. и др.* Цитогенетическая и молекулярная диагностика различных форм умственной отсталости у детей // Южнорос. Мед. журн. 2004; 2: 61–66.

5. *Тимофеев Н.Н., Петров Л.А., Куликов Р.И.* Шизофренические и шизофреноподобные проявления при синдроме 47,XXY. Журнал невропатологии и психиатрии. 1976; 76: 1839–1843.
6. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Монахов В.В. и др.* Молекулярно-цитогенетическое исследование робертсоновской транслокации 13:14 и синдрома Дауна у ребенка 3 лет // Цитол. генет. 2004; 6: 54–59.
7. *Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г.* Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболеваниях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестник РАМН. 2001; 7: 26–31.
8. *Abecasis* G.R., *Burt R.A., Hall D. et al.* Genomewide scan in families with schizophrenia from founder population of Afrikaners reveals evidence for linkage and uniparental disomy on chromosome 1// Am J Hum. Genet. 2004; 74: 403–417.
9. *Babovic-Vuksanovic D., Jenkins S.C., Ensenauer R. et al.* Subtelomeric deletion of 18p in an adult with paranoid schizophrenia and mental retardation // Am J Med. Genet. 2004; 124A: 318–322.
10. *Bassett A.S. McGillivray B.C., Jones B.D., Pantzar J.T.* Partial trisomy chromosome 5 consegregating with schizophrenia. 1988; 85–89: 799–801.
11. *Bassett A.S.* Chromosomal aberrations and schizophrenia: autosomes // Br. J Psychiat. 1992: 161: 323–334.
12. *Bassett A.S. Chow E.W.C., Weksberg R.* Chromosomal abnormalities and schizophrenia // Am J Med. Genet. 2000; 97: 45–51.
13. *Bennett R.L., Karayiorgou M., Sobin C.A. et al.* Identification of an interstitial deletion in an adult female with schizophrenia, mental retardation and dysmorphic features: further support for a putative schizophrenia susceptibility locus at 5q21–23.1 // Am J Hum. Genet. 1997; 61: 1454–1456.
14. *Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T. et al.* Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes; clinical and P300 findings in a family // Am J Hum. Genet. 2001; 69: 428–433.
15. *Calzolari E., Aiello V., Palazzi P. et al.* Psychiatric disorder in a familial 15;18 translocation and sublocalization of myelin basic protein to 18q22.3 // Am J Med. Genet. 1996: 67: 154–161.
16. *Chen C.H., Shih H.H., Wang-Wu S. et al.* Chromosomal fragile site expression in lymphocytes from patients with schizophrenia // Hum. Genet. 1998: 103: 702–706.
17. *DeLisi L.E., Friedrich U., Wahlstorm J. et al.* Schizophrenia and sex chromosome anomalies // Schizophr. Bull. 1994; 20: 495–505.
18. *Doody G.A., Johnstone E.C., Sanderson T.L. et al.* «Pfropfschizophrenies» revisited: schizophrenia in people with learning disability // Br. J Psychiat. 1998; 173: 145–153.
19. *Fananas L., Fuster C., Guillamat R., Miro R.* Chromosomal fragile site 1q21 in schizophrenic patients // Am J Psychiat. 1997; 154: 716.
20. *Garofalo C.T., Ragusa R.M., Argiolas A. et al.* Evidence of chromosomal fragile sites in schizophrenic patients // Ann Genet. 1993; 36: 132— 135.
21. *Gordon C.T., Krasnewich D., White B. et al.* Brief report: translocation involving

chromosomes 1 and 7 in a boy with childhood-onset schizophrenia // J Autism Dev Disord. 1994; 24: 537–545.
22. *Itokawa M., Kasuga T., Yoshikawa T., Matsushita M.* Identification of a male schizophrenic patient carrying a de novo balanced translocation t(4;13)(p16.1;q21.31) // Psychiat. Clin Neurosci. 2004; 58: 333–337.
23. *Kaplan A.R., Cotton J.E.* Chromosomal abnormalities in female schizophrenics // J Nerv Ment Dis. 1968; 147: 402–417.
24. *Kraepelin E.* Ein Lehrbuch fur studirende und aerzte, Vol. II. Leipzig: Verlagvon, Barth. 1899.
25. *Kumra S., Wiggs E., Krasnewich D. et al.* Brief report: association of sex chromosome anomalies with childhood-onset psychotic disorders // J Am Acad. Child. Adolesc. Psychiat. 1998; 37: 292–296.
26. *Kunugi H., Lee K.B., Nanko S.* Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9 // Schizophr. Res. 1999; 40: 43-47.
27. *Lee J.W.* An XXYY male with schizophrenia. Aust N Z // J Psychiat. 1996; 30: 553–556.
28. *Lewis K.E., Lubetsky M.J., Wenger S.L., Steele M.W.* Chromosomal abnormalities in a psychiatric population // Am J Med. Genet. 1995; 60: 53–54.
29. *Linsay E.A.* Chromosomal microdeletions: dissectring del22q11 syndrome // Nat Rev Genet. 2001; 2: 858–868.
30. *Malaspina D., Warburton D., Amador X. et al.* Association of schizophrenia and partial trisomy of chromosome 5p: a case report // Schizophr. Res. 1992; 7: 191–196.
31. *Maziade M., Debraekeleer M., Genest P. et al.* A balanced 2:18 translocation and familial schizophrenia: falling short of an association // Arch Gen. Psychiat. 1993; 50: 73–75.
32. *McGuffin P., Owen M.J., Gottesman I.I.* Psychiatric Genetics&Genomics. New York: Oxford University Press, 2002.
33. *Milunsky J., Huang X.L., Wyandt H.E., Milunsky A.* Schizophrenia susceptibility gene locus at Xp22.3 // Clin Genet. 1999; 55: 455–460.
34. *Muller N., Endres M.* An XX male with schizophrenia: a case of personality development and illness similar to that in XXY males // J Clin Psychiat. 1987; 48: 379–380.
35. *Nanko S., Kanugi H., Sakai T. et al.* Pericentric region of chromosome 9 is a possible candidate region for linkage study of schizophrenia // Biol Psyciat 1993; 33: 6555–6558.
36. *Nicoloson R., Giedd J.N., Lenane M. et al.* Clinical and neurobiological correlations of cytogenetic abnormalities in childhood-onset schizophrenia // Am J Psychiat. 1999: 156: 1575–1579.
37. *O'Donovan M.C., Williams N.M., Owen M.J.* Recent advances in the genetics of schizophrenia // Hum. Mol. Genet. 2003; 12: 125–133.
38. *Ong S.H., Robertson J.R.* Schizophrenia with karyotype mosaic 47,XXY/48,XXY+8 // Psychiat. Genet. 1995; 5: 67–69.
39. *Palmour R.M., Miller S., Fielding A. et al.* A contribution to the differential

diagnosis of the «group of schizophrenia»: structural abnormality of chromosome 4 // J Psychiat. Neurosci. 1994; 19: 270–277.
40. *Park J.P., Moeschler J.B., Berg S.Z., Wurster-Hill D.H.* Schizophrenia and mental retardation in an adult male with a de novo interstitial deletion 9(q32q34.1) // J Med. Genet. 1991; 28: 283–393.
41. *Pickard B.S., Hollox E.J., Malloy M.P. et al.* A 4q35.2 subtelomeric deletion identified in a screen of patients with co-morbid psychiatric illness and mental retardation // BMC Med. Genet. 2004; 5: 21.
42. *Pikcard B.S., Malloy M.P., Clark L. et al.* Candidate psychiatric illness genes identified in patients with pericentric inversions of chromosome 18 // Psychiat. Genet. 2005; 15: 37–44.
43. *Pickard B.S., Malloy M.P., Porteous D.J. et al.* Disruption of brain transcription factor, NPAS3, is associated with schizophrenia and learning disability // Am J Med. Genet B Neuropsychiat Genet. 2005: 136: 26–32.
44. *Prior T.I., Chue P.S., Tibbo P.* Investigation of Turner syndrome in schizophrenia // Am J Med. Genet. 2000; 96: 373–379.
45. *Smith A.B., Peterson P., Wieland J. et al.* Chromosome 18 translocation (18;21) (p11.1;p11.1) associated with psychosis in one family // Am J Med. Genet. 1996: 67: 560–563.
46. *Sperber M.A.* Schizophrenia and organic brain syndrome with trisomy 8 (group-C trisomy 8[47,XX,8+]) // Biol. Psychiat. 1975; 10: 27–43.
47. *St-Clair D. Blackwood D., Muir W. et al.* Association within family of a balanced autosomal translocation with major mental illness // Lancet. 1990; 336: 13–16.
48. *Takhar J., Ashok K., Malla V. et al.* An interstitial deletion of the long arm of chromosome 21 in a case of a first episode of psychosis // Acta Psychiatrica Scand. 2002; 106: 71–75.
49. *Toyota T., Shimitzu H., Yamada K. et al.* Karyotype analysis of 161 schizophrenics: no increased rates of X chromosome mosaicism or inv(9), using ethnically matched and age-stratified controls // Schizophr. Res. 2001; 52: 191–197.
50. *Tsuang M.T., Stone W.S., Faraone S.V.* Genes, environment and schizophrenia // Br J Psychiat. 2001; 178 (Supp1 40): 18–24.
51. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D. et al.* 16q subtelomeric deletion in proband with congenital malformations and mental retardation // Tsitol Genet. 2000; 34: 72–74.
52. *Yoshitsugu K., Meerabux J.M., Asai K., Yoshikawa T.* Fine mapping of an isodicentric Y chromosomal breakpoint from a schizophrenic patient ,, Am J Med. Genet. 2003; 116B: 27–31.
53. *Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G. et al.* Multicolor fluorescent in situ hybridization on post mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // Brain Dev. 2001; 23: S186—S190.
54. *Yurov Y.B., Iorov I.Y., Monakhov V.V. et al.* The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study // J Histochem Cytochem. 2005; 53: 385–390.

Т.П. Клюшник

Состояние врожденного иммунитета при нарушениях развития нервной системы

Психиатрия. 2007. № 4 (28). С. 79–85.

Нарушения развития нервной системы составляют преморбидный фон многих детских психоневрологических заболеваний. К этиологическим факторам нейродизонтогенеза относят эндогенные (конституционально-генетические), а также экзогенные (гипоксические, токсические, инфекционные, механические) воздействия. Молекулярные механизмы, вовлеченные в процесс формирования нарушений развития нервной системы, в настоящее время изучены недостаточно. Для детских неврологов и психиатров своевременное выявление этих нарушений представляет определенные трудности, поскольку в первые месяцы/годы жизни ребенка они проявляются лишь в виде неспецифических нервно-психических симптомокомплексов. В связи с этим понимание природы нарушений развития нервной системы важно не только с теоретической точки зрения, оно может способствовать ранней диагностике этих состояний, а также обеспечить новые подходы к их коррекции.

В последнее десятилетие в рамках этого направления активное развитие получили иммунологические исследования, что связано прежде всего с накоплением новых знаний в области нейроиммунных взаимодействий. Новые экспериментальные данные изменили существующее до недавнего времени представление о том, что мозг является органом, пассивно отграниченным от иммунной системы гематоэнцефалическим барьером. Оказалось, что между нервной и иммунной системами существует тесное взаимодействие, основанное на взаимной регуляции. Периферические иммунокомпетентные клетки могут проникать через интактный гематоэнцефалический барьер, ЦНС в свою очередь активно регулирует активность иммунной системы. В настоящее время не вызывает сомнения и тот факт, что клеточные элементы мозга, и прежде всего астроглия, выполняют функции периферических иммунокомпетентных клеток [2, 13, 19, 34].

Настоящий обзор посвящен анализу данных литературы и собственных данных о состоянии иммунной системы, включая цитокиновый спектр и иммунопатологические реакции у детей с клиническими признаками нарушений развития нервной системы как экзогенного, так и эндогенного характера. Основное внимание уделено работам, в которых использовался клинико-биологический подход, т. е. исследовалась взаимосвязь между клиническими проявлениями нарушений развития нервной системы и иммунологическими показателями.

Дисбаланс цитокиновой сети при нарушениях развития нервной системы

В осуществлении нейроиммунных взаимосвязей участвуют многочисленные регуляторные факторы, основными из которых являются цитокины. Это небольшие белки/пептиды (MW 8-80 кДа), образующие в организме так называемую цитокиновую сеть. К настоящему времени описано более 100 различных цитокинов, которые традиционно разделяют на несколько групп: интерлейкины (ИЛ), интерфероны (ИФ), факторы некроза опухолей (ФНО), факторы роста (ФР), колониестимулирующие факторы (КСФ), хемокины (ХК). Разделение на группы является условным и в значительной степени связано с обстоятельствами открытия этих молекул. Все цитокины полифункциональны, т. е. каждый из них выполняет несколько различных функций. Действие различных цитокинов может как дополнять или усиливать друг друга, так и быть противоположным [4]. Различают провоспалительные (ИЛ-1, 2, 6, 8, 11, 12, ФНО-а, бета, ИФ-g) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, 5, 6, 9, 10, 13). Провоспалительные цитокины вырабатываются, главным образом, моноцитами/макрофагами — клетками, обеспечивающими неспецифическую, воспалительную линию защиты. Эффекты провоспалительных цитокинов связаны прежде всего с их способностью стимулировать синтез белков острой фазы воспаления, пирогенных субстанций, простагландинов, коллагена и выраженной способностью влиять на эндотелий сосудов. Противовоспалительные цитокины вырабатываются преимущественно лимфоцитами — клетками, обеспечивающими антигенспецифическую линию иммунной защиты. Цитокины этой группы контролируют течение и интенсивность воспалительного процесса, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, и регулируют степень тканевых повреждений [16].

К настоящему времени показано, что цитокины и их рецепторы синтезируются также клеточными элементами нервной системы: астроцитами, микроглией, нейронами. Обширный экспериментальный материал свидетельствует о том, что в нервной системе цитокины оказывают трофическое влияние на нейроны и глиальные клетки: поддерживают жизнеспособность и усиливают рост культивируемых нейронов, стимулируют синтез РНК и ДНК в глиальных клетках [10]. Цитокины, вырабатываемые на периферии (т. е. клетками иммунной системы), могут изменять функции ЦНС, проникая в ткань мозга. В мозг цитокины проникают либо по афферентным нервам (быстрый транспорт), либо через гематоэнцефалический барьер (медленный транспорт). Цитокины, синтезируемые клетками мозга, распространяются в паренхиме мозга посредством диффузии [18, 28].

В связи с тем что цитокинам принадлежит одна из ключевых ролей в поддержании гомеостаза, нарушение баланса в цитокиновой сети является одним из важнейших механизмов развития многих патологических процессов.

Данные об уровне функционирования системы цитокинов при нарушениях развития нервной системы у детей немногочисленны и весьма неоднозначны. Возможными причинами этого могут являться различные возрастные сроки

обследования детей, применяемая медикаментозная терапия, а также многофакторная природа поражения ЦНС.

Наиболее определенные результаты получены в отношении увеличения синтеза ИЛ-1b и ФНО-a в крови детей с экзогенными нарушениями развития нервной системы. В клинико-биологических исследованиях установлена зависимость между уровнем ФНО-a и тяжестью поражения ЦНС: уровень этого интерлейкина в крови детей первого года жизни увеличивается по мере нарастания деструктивных процессов в мозге [1, 31]. Определение этого цитокина в пуповинной крови новорожденных авторами предлагается использовать в качестве диагностического теста для раннего выявления гипоксических изменений в мозге.

Нарушения в системе цитокинов выявлены и при нарушениях развития нервной системы эндогенной природы, однако данные литературы по этому вопросу достаточно противоречивы. Имеются данные как о повышении содержания (по сравнению со здоровыми детьми) ФНО-a, ИФ-g, ИЛ-2, ИЛ-12, а также рецепторного антагониста ИЛ-1 в сыворотке крови детей с аутистическими расстройствами, так и об отсутствии значимых отличий в продукции этих цитокинов [21, 23, 25, 31]. Высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ФНО b1, МХР) обнаружена и в СМЖ больных аутизмом [33]. В исследованиях in vitro, проведенных Jvonouchi и соавт. [29], показано, что уровень продукции провоспалительных цитокинов: ФНО-a, ИЛ-16, ИЛ-6 — лимфоцитами, полученными от пациентов с аутистическими расстройствами, превышает контрольный уровень.

Значительное количество исследований посвящено изучению цитокинового спектра в мозге экспериментальных животных после ишемии.

Показано, что ишемия запускает ряд нейровоспалительных реакций, включающих проникновение в ткань мозга клеток иммунной системы, активацию микроглии, повышенный синтез специфических молекул адгезии и хемотаксических факторов. Многочисленные исследования свидетельствуют, что цитокины непосредственно вовлечены в процессы ишемического повреждения мозга. При патологическом процессе в мозге синтез цитокинов осуществляется активированной макро- и микроглией, эндотелием сосудов, а также клетками иммунной системы, мобилизованными из общей циркуляции к очагу повреждения и в соседние с ним области [27, 30].

В ряде исследований выявлено значительное увеличение экспрессии мРНК, ИЛ-1b, и ФНО-a в мозге после ишемии. Эти цитокины способны индуцировать воспалительные реакции в ЦНС, и, напротив, использование на моделях животных блокирующих агентов, связывающих ИЛ-1b. существенно ослабляет проявление признаков постишемического повреждения, таких как гидроцефальный синдром, синдром нейрорефлекторной возбудимости и неврологические знаки [30, 36].

При иммуногистохимическом исследовании постмортального мозга больных аутизмом также было выявлено изменение экспрессии ряда цитокинов. По данным Cohly и соавт. [34] и Vargas и соавт. [63], в мозге больных с аутистическими расстройствам наблюдается активация нейроглии, сопровождающаяся существенным увеличением уровня некоторых провоспалительных и противо-

воспалительных цитокинов. Патологический процесс, наблюдаемый в некоторых областях мозга больных аутизмом (кора, белое вещество, мозжечок), характеризуется авторами как нейровоспаление [33].

Таким образом, приведенные выше данные литературы свидетельствуют о дисбалансе системы цитокинов как в крови, так и в мозге детей с нарушениями развития нервной системы. К сожалению, в настоящее время не представляется возможным однозначно связать те или иные изменения в цитокиновом спектре с определенными чертами клинического проявления нарушений развития нервной системы.

Иммунопатологические реакции при нарушениях развития нервной системы

Помимо изменений в цитокиновом спектре при нарушениях развития нервной системы имеют место и другие иммунопатологические реакции, такие как дисбаланс в содержании отдельных классов лимфоцитов, иммуноглобулинов, снижение общего количества лимфоцитов, сниженный ответ Т-хелперов на митоген, появление аутоантител класса IgG к антигенам нервной ткани [9, 17, 24, 37.

Следует отметить, что выявляются во многом схожие иммунопатологические реакции при различных формах нарушения развития нервной системы, хотя интенсивность и длительность этих реакций различна.

Достаточно продолжительное время внимание исследователей приковано к проблеме аутоиммунных реакций при заболеваниях ЦНС. В многочисленных работах сообщается о выявлении в крови пациентов с различными патологическими состояниями нервной системы (включая различные формы нарушений развития нервной системы) повышенного уровня аутоантител к нейроантигенам, таким как глиальный фибриллярный кислый протеин (ГФКП), кальций-связывающий белок, белок S-100, мозговой нейротрофин (BDNF), основной белок миелина (ОБМ), фактор роста нервов (ФРН). Вместе с тем патогенетическая роль этих аутоантител в настоящее время остается не вполне ясной [3, 6, 22].

Несмотря на то что между нервной и иммунной системой в нормальных, физиологических условиях существует тесное взаимодействие и медиаторы иммунной системы, как и отдельные лимфоциты, способны проникать через гематоэнцефалический барьер, мозг все же остается иммунопривилегированным органом [19, 26]. Иммунонологическая толерантность мозга поддерживается различными механизмами, включая делецию нейроаутореактивных лимфоцитов в тимусе, происходящую на ранних стадиях эмбриогенеза; отсутствие в мозге лимфатического дренажа, сравнительно низкое содержание антигенпрезентирующих клеток и, наконец, существование гематоэнцефалического барьера, структурно и функционально (хотя и не абсолютно) отграничивающего мозг от иммунной системы [35]. Повышенный синтез аутоантител к нейроантигенам может определяться различными причинами. Например, показано, что при изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызванного, например, облучением, меха-

ническими травмами и т. д., антигены мозга обнаруживаются в кровяном русле и могут инициировать синтез соответствующих аутоантител. Другим триггерным фактором могут служить некоторые инфекционные или вирусные агенты, имеющие антигенные детерминанты, схожие с антигенами мозга (антигенная мимикрия). Нельзя также исключить, что срыв иммунологической толерантности может произойти благодаря нарушениям в самой иммунной системе или вследствие нарушений нервной регуляции иммунного ответа. Определить вклад каждого из перечисленных механизмов индукции синтеза аутоантител при различных формах дизонтогенеза нервной системы в настоящее время не представляется возможным. Вероятно, далеко не всегда образующиеся на периферии аутоантитела к нейроантигенам будут проникать в ткань мозга. Однако эксперименты свидетельствуют, что при нарушенной проницаемости гематоэнцефалического барьера эти довольно крупные молекулы способны проникать в мозг и связываться с соответствующими мишенями, нарушая функционирование нейронных сетей и/или синаптическую передачу, что на организменном уровне находит свое отражение в нарушении когнитивных функций и поведенческих реакций. О способности проникающих в мозг аутоантител оказывать негативное влияние на процессы нейроонтогенеза свидетельствуют и наши собственные экспериментальные результаты, в которых было показано, что аутоантитела к фактору роста нервов (ФРН), циркулирующие в крови беременных самок мыши, нарушают процесс развития нервной системы плода, что проявляется в возникновении выраженных отклонений в поведенческих реакциях молодых животных, а также существенном замедлении процесса их обучения находить корм в лабиринте [5].

Некоторые исследователи склонны рассматривать повышенный синтез аутоантител к нейроантигенам в качестве маркера нарушений функций мозга [11]. Однако в последнее десятилетие при более тщательном изучении взаимосвязей между уровнем аутоантител к нейроантигенам и особенностями клинического состояния пациентов было показано, что повышенный (по сравнению с контролем) уровень аутоантител характерен лишь для наиболее тяжелых нарушений функционирования нервной системы.

Так, при обследовании детей в возрасте 6–20 месяцев с задержками психомоторного развития (ЗПМР) гипоксически-травматического генеза были выявлены характерные изменения уровня аутоантител к ФРН в зависимости от тяжести ЗПМР. У пациентов с органическими поражениями мозга и тяжелыми ЗПМР уровень аутоантител к ФРН был значительно выше, чем у пациентов с перинатальными поражениями, обусловившими легкую степень тяжести ЗПМР. При легких нарушениях уровень аутоантител практически не превышал контрольных значений [14, 15]. Динамическое клинико-иммунологическое наблюдение за детьми с ЗПМР выявило отрицательную корреляционную связь между уровнем аутоантител к ФРН и возрастом ($r = -0{,}33$, $p < 0{,}05$), т. е. затухание патологического процесса в мозге и относительная компенсация выявленных задержек психомоторного развития сопровождались также снижением уровня аутоантител к ФРН. Для детей с психическим диатезом, составляющих группу высокого риска по развитию психических заболеваний, также характерна зависимость уровня аутоан-

тител к ФРН от тяжести выявляемых у них психоневрологических нарушений. Наблюдение за этими детьми в динамике показало, что в случае нарастания признаков диссоциации и дисгармонии в их развитии, т. е. при формировании выраженных психопатологических синдромов, происходило дальнейшее увеличение уровня сывороточных аутоантител к нейроантигенам. В случае же относительной компенсации выявленных нарушений, когда наблюдаемые расстройства были представлены преимущественно транзиторными симптомами неврозоподобного регистра, уровень аутоантител лишь незначительно превышал контрольные показатели [8, 15]. Выявленные клинико-биологические корреляции свидетельствуют об участии аутоиммунных реакций в формировании нарушений развития нервной системы как экзогенной, так и эндогенной природы.

Следует также обратить внимание на то, что в ряде случаев при нарушении функций нервной системы (включая нарушения развития) в крови выявляются пониженные (по сравнению с контролем) уровни аутоантител к нейроантигенам. В этих случаях, вероятно, попадающие в кровяное русло нейроантигены связываются с соответствующими аутоантителами из пула физиологических (регуляторных) аутоантител. Наличие пула таких антител к самым разнообразным аутоантигенам в крови здоровых людей было показано рядом исследователей [7, 12], эти антитела выполняют роль биологического буфера и способствуют поддержанию гомеостаза. Запуск аутоиммунных реакций, вероятно, имеет место при более массивном и/или продолжительном поступлении аутоантигенов в кровь либо при нарушениях в самой иммунной системе.

Повышенный синтез аутоантител к нейроантигенам — это специфическая реакция приобретенного звена иммунитета. Вместе с тем известно, что иммунный ответ всегда начинается с неспецифических реакций врожденного иммунитета. В настоящее время механизмы взаимодействия врожденного и приобретенного иммунитета активно изучаются, но совершенно очевидно, что роль врожденного иммунитета заключается не только в осуществлении быстрых и неспецифических реакций (воспаление и фагоцитоз), направленных на поддержание гомеостаза организма, но и в инициации и оптимизации реакций специфического иммунитета. Речь идет не только о противоинфекционной защите, но и о любом нарушении гомеостаза, связанного, например, с деструкцией собственных тканей, включая и процессы в нервной системе.

Главным клеточным компонентом врожденного иммунитета являются нейтрофилы, составляющие 50–75% от всех лейкоцитов. В процессе развития неспецифического иммунного ответа на различные стимулы, включая инфекционные агенты, иммунные комплексы, эндотоксины и т. д., активированные нейтрофилы секретируют в кровь протеолитический фермент — лейкоцитарную эластазу (ЛЭ). Попадая во внеклеточное пространство, ЛЭ расщепляет основное вещество, эластиновые и коллагеновые волокна сосудистых базальных мембран, выступая в ряде случаев в качестве мощного деструктивного фактора [13, 32].

При определении активности ЛЭ было выявлено значительное ее увеличение (по сравнению с контролем) в крови детей с ЗПМР, коррелирующее с тяжестью задержек развития. Подобное увеличение активности ЛЭ характерно также и для

детей, составляющих группу высокого риска развития психической патологии. Выявлена прямая взаимосвязь между активностью ЛЭ и выраженностью проявлений шизотипического диатеза. Следует обратить внимание на то, что значительное (1,5–2-кратное) повышение активности ЛЭ наблюдается у пациентов с поражениями нервной системы легкой и средней степени тяжести (по клиническим признакам), у которых отсутствуют выраженные аутоиммунные реакции к нейроантигенам. У детей с симптомами нарушения развития нервной системы выявлены также и другие признаки активации неспецифического иммунитета, такие как увеличение концентрации С-реактивного белка и изменение активности a1-протеиназного ингибитора. Поскольку все вышеперечисленные показатели врожденного иммунитета определялись у пациентов с нарушениями развития нервной системы, у которых отсутствовали признаки каких-либо острых инфекционных или аллергических заболеваний, и коррелировали с рядом клинических признаков, выявленные неспецифические изменения со стороны врожденного иммунитета могут быть отнесены непосредственно к патологическому процессу в мозге [13–15].

Вероятно, при патологических процессах в мозге дегрануляция нейтрофилов происходит непосредственно на эндотелии сосудов гематоэнцефалического барьера, а «привлечение» их в эту зону определяется выделяющимися в мозге хемотаксическими факторами [32]. Выявленное в крови пациентов с дизонтогенезом повышение активности ЛЭ, а также увеличение концентрации другого маркера эндотелиальной дисфункции — С-реактивного белка, может рассматриваться в качестве патогенетического звена нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера.

В целом данные, приведенные в настоящем обзоре, позволяют заключить, что выявляемые в крови детей с нарушениями развития нервной системы изменения показателей врожденного иммунитета (включая дисбаланс в цитокиновой сети) схожи по ряду признаков с системными воспалительными реакциями; в англоязычной литературе для таких состояний иммунитета принято обозначение «inflammatory-like reactions». В наиболее тяжелых случаях нарушений развития нервной системы выявляется также аутоиммунный компонент; синтезирующиеся в крови аутоантитела к нейроантигенам могут проникать в мозг, способствуя вторичному аутоиммунному повреждению. Процесс, протекающий в мозге пациентов с нарушениями развития нервной системы, характеризуется признаками нейровоспаления. При нарушениях развития нервной системы различного генеза имеют место схожие иммунопатологические реакции, что свидетельствует о наличии общих патогенетических звеньев при этих состояниях. Такие показатели иммунитета, как уровень ИЛ-1b, ФНО-a, активность лейкоцитарной эластазы, уровень С-реактивного белка и аутоантител к нейроантигенам, уже сегодня могут использоваться в педиатрической практике для дополнительного лабораторного обследования детей с целью раннего выявления нарушений развития, определения тяжести патологического процесса в мозге, а также мониторинга в процессе терапии.

Литература

1. *Аутеншлюс А.И.* Содержание некоторых цитокинов у детей с поражением центральной нервной системы / А.И. Аутеншлюс, А.Н. Шкунов, О.В. Иванова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 3. С. 52–54.
2. *Вартанян М.Е.* Точка зрения психиатра на нейроиммуномодуляцию: нейроиммунное взаимодействие и его механизмы / М.Е. Вартанян, Г.И. Коляскина // Биологическая психиатрия. М.: РМ-Вести, 1999. С. 323–331.
3. *Грудень М.А. и др.* Аутоантитела к нейротрофическим факторам и перинатальные нарушения деятельности мозга у детей / М.А. Грудень, Д.Н. Дегтярев, Е.А. Шумова // Вестник РАМН. 1998. № 2. С. 30–33.
4. *Зозуля А.А.* Очерки психонейроиммунологии. Введение в психонейроиммунологию. Биологически активные вещества, обеспечивающие двусторонние связи нейроэндокринной и иммунной систем // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2005. № 4(7). С. 15–19.
5. *Клюшник Т.П.* Влияние антител к фактору роста нервов и сывороточному альбумину на развитие и поведенческие реакции мышей / Т.П. Клюшник, С.А. Краснолобова, З.В. Сарманова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. № 7 С. 98–100.
6. *Клюшник Т.П.* Аутоиммунные механизмы в генезе нарушений развития нервной системы / Т.П. Клюшник, Р.Р. Лидеман // Вестник РАМН. 2001. № 7. С. 32–34.
7. *Полетаев А.Б.* Естественные аутоантитела и здоровье ребенка // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». 2004. № 2. С. 9–14.
8. *Сергиенко Н.С.* Динамика неврологических синдромов и уровня аутоантител к фактору роста нервов при психическом дизонтогенезе раннего детского возраста / Н.С. Сергиенко, О.И. Маслова, А.В. Горюнова и др. // Российский психиатрический журнал. 2000. № 4. С. 9–14.
9. *Соботюк Н.В.* Динамика иммунологических показателей у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в течение 1-го года жизни / Н.В. Соботюк, С.В. Бочанцев // Омский научный вестник. 2000. С. 99–101.
10. *Степанычев М.Ю.* Цитокины как нейромодуляторы в центральной нервной системе // Нейрохимия. 2005. Т. 22. № 1. С. 5–11.
11. *Шерстнев В.В.* Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга / В.В. Шерстнев, М.А. Грудень, В.И. Скворцова, В.А. Таболин // Вестник РАМН. 2002. № 6. С. 48–52.
12. *Щербакова И.В.* Взаимосвязь воспалительных и аутоиммунных факторов при ишемическом инсульте / И.В. Щербакова, С.А. Ермакова, Т.П. Клюшник, Н.М. Ефремова, В.И. Скворцова // Инсульт. 2001. № 4. С. 39–44.
13. *Щербакова И.В.* Иммунная система и шизофрения: клинико-биологические взаимосвязи (обзор состояния проблемы) / И.В. Щербакова, Т.П. Клюшник // Психиатрия. 2006. № 6. С. 48–61.
14. *Щербакова И.В.* Факторы врожденного и приобретенного иммунитета у детей с задержками развития / И.В. Щербакова, С.А. Краснолобова, И. Н. Отман, З.В. Сарманова, Л.Г. Хачатрян, Т.П. Клюшник // Научно-практический журнал «Клинико-лабораторный консилиум». 2004. № 2. С. 6–9.

15. *Щербакова И.В.* Иммунный статус детей с нарушениями психомоторного развития / И.В. Щербакова, С.А. Краснолобова, Л.Г. Хачатрян, Р.Р. Лидеман, Т.П. Клюшник // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 6. С. 43–46.
16. *Ярилин А.А.* Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5 С. 7–14.
17. *Ashwood P.* The immune response in autism: new fronter for autism research / P. Ashwood, S. Wills, J. Van de Water // J. Leukoc boil. 2006. Vol. 80(1). P. 1–15.
18. *Banks W.A.* Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology // Cur. Pharmaceut. Design. 2005. Vol. 11. P. 973–984.
19. *Carson M.J.* CNS immune privilege: hiding in plain sight / M.J Carson., J.M. Doose. B. Melchior et al.// Immunol. Rev. 2006. Vol. 213. P. 48–65.
20. *Chiesa C.* Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia / C. Chiesa, G. Pellegrini, A. Panero, T. De Luca, M. Assumma, F. Signore, L. Pacifico // Eur. J. Clin. Invest. 2003. Vol. 33. № 4. P. 352–358.
21. *Cohly H.H., Panja A.* Immunological findings in autism / H.H. Cohly, A. Panja // Int. Rev. Neurobiol. 2005. Vol. 71. P. 317–341.
22. *Connolly A.M.* Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other nerologic disordes / M.G. Chez, A. Pestronk, S.T. Arnold, S. Mehta, R.K. Deuel // J. Pediatrics. 1999. Vol. 134. № 5. P. 1–13.
23. *Croonenberghs J.* Activation of the inflammatory response system in autism / J. Croonenberghs, E. Bosmans, D. Deboutte, G. Kenis, M. Maes // Neuropsychobiology. 2002. Vol. 45. № 1. P. 1–6.
24. *Ferrante P.* Significant association of HLA-DR11 with CD4 naive decrease in autistic children / M. Saresella, F.R. Guerini, M. Marzorati, A.G. Cazzullo // Biomed. Pharmacother. 2003. Vol. 57. № 8. P. 372–374.
25. *Foster-Barber A.* Human perinatal asphyxia: correlation of neonatal cutokines with MRI and outcome / A.B. Foster-Barber, Dickens, D.M. Ferriero // Dev. Neurosci. 2001. Vol. 23. № 3. P. 213–218.
26. *Gee J.M.* Lymphocytes: potential mediators of postishemic injury and neuroprotection / J.M. Gee, A. Kalil, C. Shea, K.J. Becker // Stroke. 2007. Vol. 38 (2 Suppl). P. 783–788.
27. *Godbout J.P.* Exaggerated neuroinflammafion and sickness behavior in aged mice fol lowing activation of the peripheral innate immune Sustem / J.P. Godbout, J. Chen, J. Abraham et al. // FASEB J. 2005. Vol. 19(10). P. 1329–1331.
28. *Hosoi T.* The mechanisms of immune-to-brain communication in inflammation as a drug target / T. Hosoi, Y. Okuma, Y. Nomura // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2002. Vol. 1 № 3. P. 257–262.
29. *Jvonouchi H.* Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression / H. Jyonouchi, S. Sun, H. Le // J. Neuroimmunol. 2001. Vol. 120. № 1–2. P. 170–179.
30. *Minami M.* Induction of interleukin-1b mRNA in rat brain after transient forebrain ischemia / M. Minami, Y. Kuraishi, K. Yabuuchi, A. Yamazaki, M. Satoh // J. Neurochem. 1992. Vol. 58. P. 390–392.

31. *Tekgul H.* Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia / H. Tekgul, M. Yalaz, N. Kutukculer, S. Ozbek, T. Koze, M. Akisu, N. Kultursay, S. Gokben // Pediatr. Neurol. 2004. Vol. 31. № 5. P. 326–332.
32. *Temesvary P.* Elastase given intracisternally opens blood-brain barrier in newborn piglets? / P. Temesvary, C.S. Abraham, J. Gellen, C.P. Speer, J. Kovacs, P. Megyery // Biol. Neonate. 1995. Vol. 67. P. 59–63.
33. *Vargas D.L.* Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism / D.L. Vargas, C. Nascimbene, C. Krishnan, A.W. Zimmerman, C.A. Pardo // Ann. Neurol. 2005. Vol. 57. № 1. P. 67–81.
34. *Watkins L.R.* Cvtokine-to-brain communication: a review and analisis of alternative mechanisms / L.R. Watkins, S.F. Maier, L.E. Goehler // Life Sci. 1995. Vol. 57. P. 1011–1026.
35. *Wekerle H.* Breaking ignorance: the case of the brain // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2006. Vol. 305. P. 25–50.
36. *Yamasaki Y.* Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats / Y. Yamasaki, N. Matsuura, H. Shozuhara, H. Onodera, Y. Itoyama, K. Kogure // Stroke. Vol. 26. 1995. P. 676–681.
37. *Zimmerman A.W.* Commentary: immunological treatments for autism: in search of reasons for promising approaches A.W. Zimmerman // J. Autism and Developmental Disorders. 2000. Vol. 30. № 5. P. 481–484.

А.А. Зозуля, Н.В. Кост, В.К. Мешавкин,
О.Ю. Соколов, Т.С. Сюняков, Е.В. Телешова,
Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов

Пептидные фармакопрепараты с психо- и нейротропной активностью

Психиатрия. 2007. № 4(28). С. 55–61.

Понятие «нейропептиды» вошло в широкое обращение в середине 70-х годов прошлого века, когда было показано, что относительно короткие молекулы пептидной природы играют в ЦНС роль нейромедиаторов и/или нейромодуляторов. Биологически активные пептиды, выполняющие регуляторные функции не только в ЦНС, но и во всем организме, были названы регуляторными пептидами. М.Е. Вартанян был одним из первых среди отечественных ученых, обративших внимание на важную роль регуляторных пептидов в биологической психиатрии.

В настоящее время количество природных пептидов, участвующих в регуляции самых разнообразных функций живого организма, исчисляется тысячами. В соответствии с представлением, введенным И.П. Ашмариным [2], система регуляторных пептидов образует так называемый функциональный континуум. То есть, с одной стороны, каждый пептид принимает участие в регуляции, как правило, нескольких биологических функций. С другой стороны, в регуляции каждой функции принимает участие несколько биологически активных пептидов. Благодаря большому количеству пептидов каждая функция оказывается надежно «застрахованной» на случай «поломки» одной из пептидных систем. Кроме того, функциональный континуум системы регуляторных пептидов создает возможность для относительно плавного, непрерывного перехода от одного комплекса совместимых функций к другому. Важно отметить, что биологические функции регуляторных пептидов становятся особо существенными в условиях нарушения равновесия в организме и направлены на поддержание гомеостаза. С точки зрения психиатрии предполагается, что воздействие на пептидергические системы может быть наиболее перспективным при терапии психических расстройств пограничного уровня. Это предположение получило множество подтверждений, полученных в экспериментальных моделях на животных.

Открытие нейропептидов дало толчок к поиску и разработке лекарственных препаратов пептидной природы. В 1979 г. в СССР межведомственной комиссией по физико-химической биологии была утверждена программа под названием «Нейропептиды». В результате к концу XX века из 40 пептидных препаратов, внедренных в медицинскую практику во всем мире, 11 были разработаны в СССР и России. В настоящее время клинические испытания проходят около 80 препаратов пептидной природы, из них только 4 — в России.

Преимуществом пептидных препаратов является крайне низкая вероятность

токсичности при введении даже в больших дозах, поскольку продуктами их деградации являются природные аминокислоты. Кроме того, регуляторные пептиды выполняют в основном гомеостатические функции, что существенно снижает вероятность развития отрицательных побочных эффектов при их использовании. Немаловажен и тот факт, что производство пептидов дешевле, чем синтез сложных органических соединений. Препятствием к фармакологическому использованию пептидов является относительно высокая скорость их протеолиза. Так, время полужизни большинства эндогенных регуляторных пептидов в организме ограничивается несколькими минутами. Такие препараты малопригодны для перорального введения. Однако возможности направленного пептидного синтеза позволяют создавать соединения, более устойчивые к протеолитической деградации. Более того, показано, что пептидные препараты эффективны при интраназальном введении, сопровождающемся первоочередным накоплением их в некоторых структурах мозга, что существенно для их психо- и нейротропного действия.

Цель данного сообщения — обсуждение перспектив использования препаратов пептидной природы в клинике психических и неврологических заболеваний.

Первый препарат, о котором пойдет речь, семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro), был создан в ИМГ РАН на основе биологически активного фрагмента АКТГ (1–4) с добавлением группировки Pro-Gly-Pro, препятствующей биодеградации пептида с С-конца [15]. По фармакокинетическим данным период полураспада этого гептапептида в мозге составляет 15 минут, а гексапептида без N-концевого метионина, в значительной степени сохраняющего биологическую активность семакса, — целых 40 минут. Пентапептидный фрагмент семакса обнаруживается в мозге крысы через сутки после введения препарата [3]. Таким образом, стабильность пептидов можно существенно увеличить введением специфических аминокислотных последовательностей, устойчивых к протеолизу.

В доклинических испытаниях семакс продемонстрировал способность улучшать внимание и память, оказывал ноотропное действие [3, 15]. В экспериментах на клеточных культурах он существенно увеличивал выживаемость холинергических нейронов мозга крысы [4]. Один из механизмов биологических эффектов семакса связан с активацией системы ростовых факторов, в частности, со стойкой стимуляцией экспрессии нейротрофического фактора мозгового происхождения (BDNF) и рецепторов к нему в гиппокампе крыс [6, 22].

В неврологической клинике семакс уже давно и успешно используется при лечении ишемического инсульта, применяется при терапии болезней Альцгеймера и Паркинсона, хореи Гентингтона, патологии зрительного нерва, гипоксии при осложненных родах [3, 5]. Введение семакса производится интраназально.

Другим результатом многолетнего целенаправленного исследования по поиску и изучению нейротропного действия пептидов явилось создание оригинального пептидного соединения — селанка (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) [15]. С использованием ряда поведенческих моделей в доклинических исследованиях были получены данные об эффективности селанка как анксиолитика, обладающего также ноотропным и стресс-протективным действием [16–18].

Клинические испытания, проведенные на базе НЦПЗ РАМН сотрудниками

отдела пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и на базе ГКПБ № 12 сотрудниками НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, продемонстрировали высокую эффективность селанка при терапии больных, страдающих тревожно-астеническими расстройствами (генерализованным тревожным расстройством и неврастенией). Данные, полученные в результате третьей, завершающей фазы клинических испытаний, продемонстрированы на рис. 1, где приведен процент редукции выраженности симптомов тревожной (тревога, аффективная лабильность, повышенная раздражительность) и астенической (повышенная истощаемость, апатия, психомоторная заторможенность) групп, а также дневной сонливости, уменьшение которой отражает психостимулирующий эффект препарата. Приведенные данные получены с использованием «Унифицированной системы оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами» [1]. Из рисунка видно, что анксиолитическое действие селанка сравнимо с действием бензодиазепинового транквилизатора медазепама. При этом в отличие от медазепама селанк также оказывает антиастеническое и психостимулирующее действие (рис. 1).

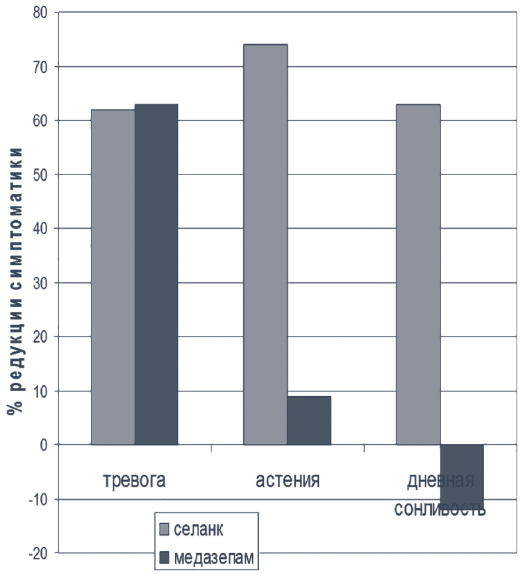


Рис. 1. Процент редукции выраженности основных групп симптомов, характерных для ГТР и неврастении в результате терапии селанком и медазепамом

Описание приведенных симптомогрупп — в тексте.

В процессе исследования механизма биологического действия селанка нами было показано, что он обладает способностью ингибировать ферменты, участвующие в протеолизе опиоидных пептидов, энкефалинов [12]. Продлевая время

жизни энкефалинов, селанк тем самым повышает активность эндогенной опиоидной системы, выполняющей, кроме прочих, стресс-лимитирующие и противотревожные функции в организме. Подтверждением участия опиоидной системы в механизме действия селанка была блокада антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном его анксиолитического эффекта [11] и депримирующего эффекта на индуцированные апоморфином поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы в тесте «вертикализации» [13] на мышей.

Таким образом, направленный пептидный синтез позволяет создавать фармакологически эффективные пептидные препараты, не обладающие отрицательными побочными эффектами и не уступающие по своей стабильности фармакопрепаратам другой природы. Возможность введения пептидных препаратов интраназальным путем увеличивает вероятность их психо- и нейтропного действия. Действительно, в экспериментах на животных показано, что в первые минуты после интраназального введения концентрация селанка в некоторых отделах мозга на порядок выше, чем в крови и тканях других органов [10].

Поскольку, как было показано выше, один из механизмов анксиолитического действия селанка связан с активацией опиоидной системы, можно предположить, что на основе эндогенных опиоидных пептидов также возможно создание анксиолитических препаратов. Действительно, нами было показано, что синтетический аналог энкефалинов, даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) [19], являющийся агонистом опиоидных рецепторов δ-типа, обладает анксиолитическим действием, продемонстрированным в ряде моделей на животных [7, 8]. Попытка его клинических испытаний при депрессивных расстройствах выявила слабое анксиолитическое действие при некоторых формах депрессии [9]. Однако в тот период интраназальное введение препаратов не применялось, а при внутримышечных инъекциях даларгин, по-видимому, не достигает ЦНС, поскольку плохо проходит через гематоэнцефалический барьер. Можно предположить, что при интраназальном введении даларгин также будет обладать психотропными свойствами.

Таким образом, пептидные препараты уже проявили терапевтическую эффективность в качестве ноотропов и анксиолитиков. Однако антипсихотиков пептидной природы пока не существует.

Известные в настоящее время антипсихотики обладают рядом побочных эффектов, а именно вызывают развитие экстрапирамидных расстройств, метаболического синдрома, повышая уровень сахара, холестерина, липидов в крови, ожирение, пролактинемию и связанных с ней аменорею, бесплодие, гиперплазию молочных желез у женщин, снижение либидо, эректильную дисфункцию у мужчин. Перечисленные побочные эффекты часто являются препятствием к использованию этих препаратов в клинике. В последнее время на фармакологическом рынке появились антипсихотики нового поколения, атипичные антипсихотики. Известно, что такие препараты, в отличие от типичных нейролептиков, наряду с высокой антипсихотической активностью эффективны при терапии негативной симптоматики шизофрении, не обладают побочными эффектами, связанными с экстрапирамидными расстройствами. Однако процесс производства существующих атипичных антипсихотиков непептидной природы требует значительных за-

трат и налажен лишь в нескольких крупных зарубежных фирмах. Отечественных аналогов не существует. Поэтому необходимость создания новых антипсихотиков, относительно дешевых и свободных от отрицательных побочных эффектов, в нашей стране очень злободневна. Подобными свойствами могут обладать препараты пептидной природы.

Пептидергические системы мозга участвуют в регуляции множества психических процессов. В частности, в качестве эндогенного антипсихотика в настоящее время рассматривается нейротензин (НТ). Показано, что некоторые психофармакологические свойства НТ и нейролептиков совпадают: этот пептид действует как фармакологический антагонист дофаминомиметиков, индуцируя гипоактивность, гипотермию, снижая мышечный тонус [21]. У нелеченных антипсихотиками больных с острой шизофренией уровень НТ в СМЖ снижен и повышается после лечения [21]. Выявлены ассоциации шизофрении с функциональным полиморфизмом генов, кодирующих предшественник НТ и рецепторный белок НТ [20]. В связи с этим ведутся активные работы по созданию антипсихотических препаратов, обладающих структурой, сходной с предполагаемым активным центром НТ [14].

В ИМГ РАН был синтезирован ряд пептидов, содержащих аминокислотную последовательность активного центра НТ, назовем их «нейротензиноподобные пептиды» (НТП). НТП были протестированы в батарее поведенческих и биохимических тестов по выявлению их антипсихотической активности с использованием описанных ранее методов [13]. Причем исследование было направлено на поиск НТП, обладающих свойствами атипичных антипсихотиков, Механизм действия атипичных антипсихотиков связан не только с дофаминовой, но, прежде всего, с серотониновой и другими нейрохимическими системами. Поэтому в качестве препарата сравнения был использован широко используемый в клинической практике оланзапин (зипрекса, Эли Лилли). Известно, что этот бензодиазепин взаимодействует с целым рядом рецепторов. Высоким сродством (Кд<10nM) он обладает к гистаминовым Н1, серотониновым 5НТ-2а, 5НТ-2с и мускариновым М1 рецепторам, промежуточным (10 nM<Кд<100nM) — к дофаминовым D1, D2, мускариновым и α-1-адренорецепторам, и низким (Кд>100nM) — к серотониновым 5НТ-1d, 5НТ-1а и α-2-адренорецепторам [23].

Нами было проведено радиорецепторное исследование взаимодействия НТП с 5НТ-2 рецепторами головного мозга в опытах in vitro. 5НТ-2 рецепторы на данный момент считаются основной мишенью действия атипичных антипсихотиков. Способность исследуемых пептидов взаимодействовать с 5НТ-2 рецепторами оценивали по их влиянию на рецепторное связывание меченного тритием лиганда этих рецепторов 3Н-кетансерина с мембранной фракцией фронтальной коры крыс in vitro. В результате исследования доказана способность ряда НТП вытеснять 3Н-кетансерин из 5НТ-2 рецепторов фронтальной коры. ЕС50 для двух наиболее эффективных в этом тесте пептидов составляет 90±7 нМ и 1,1±0,3 мкМ, соответственно. В диапазоне малых концентраций (10–100 нМ) их влияние на рецепторное связывание 3Н-кетансерина сравнимо с влиянием оланзапина, обладающего высокой аффинностью к 5НТ-2 рецепторам.

Известно, что ряд атипичных антипсихотиков имеет высокое сродство к 5НТ-2с рецепторам. Предполагается, что именно эти рецепторы опосредуют один из основных побочных эффектов оланзапина — патологическое ожирение. Способность НТП взаимодействовать с 5НТ-2с рецепторами мы оценивали по их влиянию на рецепторное связывание меченного тритием лиганда этих рецепторов 3Н-мезулергина с мембранной фракцией коры мозга крыс in vitro. Выраженная способность вытеснять мезулергин из 5НТ-2с рецепторов обнаружена лишь у двух пептидов и лишь в высоких концентрациях (100 мкМ). То есть влияние исследуемых пептидов на специфическое связывание 3Н-мезулергина оказалось менее выраженным, чем у оланзапина и чем их способность вытеснять 3Н-кетансерин. Сопоставление данных о способности исследованных пептидов влиять на рецепторное связывание кетансерина и мезулергина дает основание предполагать, что НТП вытесняют неселективный лиганд 5НТ-2 рецепторов кетансерин преимущественно не из 5НТ-2с, а 5НТ-2а рецепторов, являющихся основной мишенью терапевтического действия атипичных антипсихотиков.

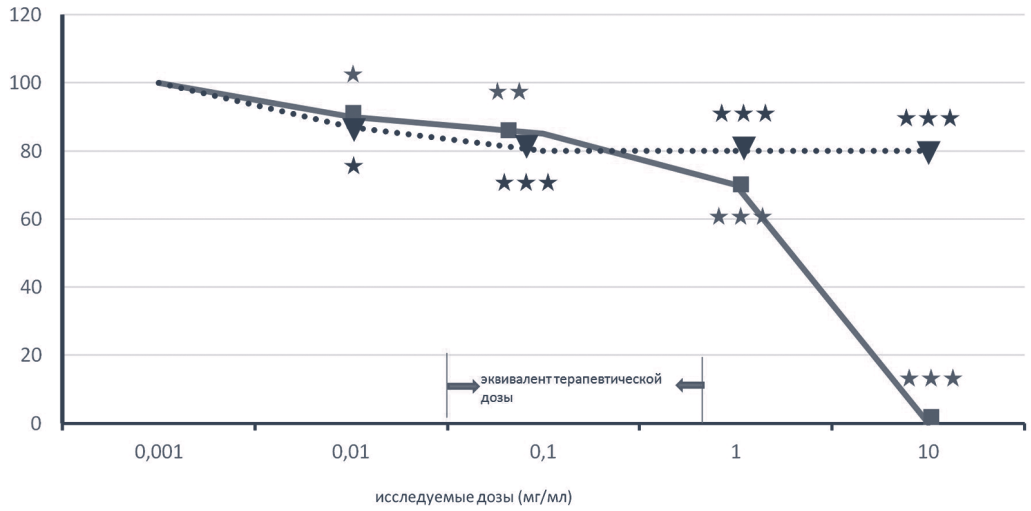


Рис. 2. Влияние нейротензинподобного пептида и оланзапина на выраженность, вызванной апоморфином, «вертикализации»
Тестирование проводили, как описано ранее [13]. Контроль — апоморфина гидрохлорид (5 мг/кг, внутрибрюшинно).

На следующем этапе в экспериментах на животных была изучена способность исследуемых пептидов снижать поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой («вертикализация» и стереотипия, индуцированные введением апоморфина) и серотониновой систем (встряхивания головой, индуцированные 5-гидрокситриптофаном).

Считается, что основной механизм развития позитивной симптоматики ши-

зофрении и других психозов связан с гиперактивацией дофаминовой системы, а блокада дофаминовых рецепторов — основная мишень фармакологического действия типичных нейролептиков и один из механизмов действия атипичных антипсихотиков.

В данной работе продемонстрирована способность ряда НТП снижать поведенческие проявления гиперактивации дофаминовой системы, индуцированной введением мышам апоморфина. На рис. 2 приведен пример сопоставления дозозависимости эффектов одного из этих пептидов и оланзапина. НТП в широком диапазоне доз (0,01 — 10,0 мг/кг) достоверно снижает уровень «вертикализации» мышей, вызванной апоморфином. В дозах 0,01 — 0,1 мг/кг эффект этого пептида более выражен, чем эффект оланзапина. С повышением доз эффект оланзапина становится более выраженным. Однако известно, что терапевтические дозы оланзапина не превышают 1 мг/кг, а при использовании оланзапина в дозах более 1 мг/кг наблюдается гибель отдельных животных. Так, при введении 10 мг/кг оланзапина гибнет около 30% мышей. Ни один из исследованных пептидов не вызывал гибель животных при всех использованных дозах.

Таким образом, 6 из 10 исследованных пептидов оказались способными снижать поведенческие проявления гиперактивации дофаминовой системы в тесте «вертикализации», причем эффекты пептидов достоверны в широком диапазоне доз, их выраженность практически не изменяется в диапазоне 0,01–10,00 мг/кг. Побочных эффектов, приводящих к гибели, животных не обнаружено.

Наиболее эффективный в вышеупомянутом тесте «вертикализации» пептид оказался способным влиять и на другие поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы. При введении в относительно малой дозе 0,01 мг/кг он достоверно ($p<0,001$) уменьшал число стереотипных движений, вызванных введением апоморфина крысам, до 62,8% от контроля (апоморфин).

В отличие от типичных нейролептиков, атипичные антипсихотики, как предполагается, оказывают свое фармакологическое действие в первую очередь путем блокады серотониновых рецепторов. С серотониновой системой связывают и их терапевтическую эффективность в редукции негативной симптоматики шизофрении. Влияние НТП на поведенческие проявления гиперфункции серотониновой системы изучали в тесте «встряхивания головой». В результате исследований показано, что ряд рассматриваемых пептидов в дозе 0,01–1,0 мг/кг на 20–60% снижает количество встряхиваний головой, то есть обладает «серотонинблокирующим действием». Наиболее эффективными в этом тесте оказались пептиды, некоторые из которых в радиорецепторном исследовании проявили способность взаимодействовать с 5НТ-2 рецепторами (вытеснять 3Н-кетансерин из мест специфического связывания).

Таким образом, с использованием поведенческих, биохимических и радиорецепторного методов выявлен ряд пептидов, способных регулировать состояние серотониновой и дофаминовой системы организма. Исходя из полученных результатов, можно заключить, что синтезированные пептиды могут быть использованы для создания на их основе новых лекарственных препаратов с антипсихотической активностью.

Подводя итог, можно утверждать, что синтетические олигопептиды с психо- и нейротропной активностью — перспективная группа соединений, способных дать начало новым фармакологическим препаратам.

Литература

1. *Александровский Ю.А.* Унифицированная система оценки клинико-фармакологического действия психотропных препаратов у больных с пограничными нервно-психическими расстройствами / Александровский Ю.А., Руденко Г.М., Незнамов Г.Г. и др. М., 1984. 69 с.
2. *Ашмарин И.П.* Биохимия мозга / Ашмарин И.П., Стукалова П.В., Ещенко Н.Д. Изд-во СПб ун-та. 1999. 328 с.
3. *Ашмарин И.П.* Ноотропный аналог адренокортикотропина 4–10–Семакс (15-летний опыт разратоки и изучения) / Ашмарин И.П., Незавибатько В.Н., Мясоедов Н.Ф. и др. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1997. Т. 47. Вып. 2. С. 420–430.
4. *Гривенников И.А.* Факторы пептидной природы в процессах пролиферации, дифференцировки и поддержания жизнеспособности клеток нервной системы млекопитающих / Гривенников И.А., Долотов О.В., Гольдина Ю.И. // Молекулярная биология. 1999. Том 33. № 1. С. 120–126.
5. *Гусев Е.И.* Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. М.: Медицина, 2001. 327 с.
6. *Долотов О.В.* Гептапептид Семакс стимулирует экспрессию BDNF в различных отделах мозга крысы in vivo / Долотов О.В., Середенина Т.С., Левицкая Н.Г. и др.// Доклады академии наук. 2003. Том 391. № 1. С. 131–134.
7. *Зозуля А.А.* Зависимость иммуномодулирующих и поведенческих эффектов опиоидного пептида даларгина от характеристик высшей нервной деятельности крыс / Зозуля А.А., Кост Н.В., Торопов А.В.и др. // Иммунология. 1996. № 5. С. 25–29.
8. *Зозуля А.А.* Анксиолитическое действие даларгина на поведение крыс в конфликтном тесте Вогеля и «Приподнятом крестообразном лабиринте» / Зозуля А.А., Мешавкин В.К., Торопов А.В. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. Т. 127. № 2. С. 211–214.
9. *Зозуля А.А.* Влияние даларгина на опиоидную и иммунную систему больных с депрессивным синдромом / Зозуля А.А., Щурин М.Р., Дикая В.Н. и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1994. Т. 94. № 1. С. 61–65.
10. *Золотарев Ю.А.* Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их специфическому связыванию и биодеградации in vivo и in vitro / Золотарев Ю.А., Дадаян А.К., Долотов О.В. и др. // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32. № 2. С. 80–88.
11. *Кост Н.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю., Макаренкова В.П., Габаева М.В., Зозуля А.А.* Биологические основы индивидуальной вариабельности анксиолитического действия опиоидов // Вестник РАМН. 2007. № 3. С. 24–33.
12. *Кост Н.В.* Ингибирующее действие семакса и селанка на энкефалиндеградирующие ферменты сыворотки крови человека / Кост Н.В., Соколов О.Ю., Габаева М.В. и др.// Биоорганическая химия. 2001. Т. 27. № 3. С. 180–183.

13. *Мешавкин В.К.* Блокируемый налоксоном депримирующий эффект анксиолитика селанка на индуцированные введением апоморфина поведенческие проявления гиперфункции дофаминовой системы / Мешавкин В.К., Кост Н.В., Соколов О.Ю. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 11. С. 545–548.
14. *Островская Р.У.* Трипептоидный аналог нейротензина дилепт сочетает нейролептическую активность с положительным мнемотропным действием / Островская Р.У., Ретюнская М.В., Гузеватых Л.С. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т. 68. № 1. С. 3–6.
15. *Пономарёва-Степная М.А.* Аналог АКТГ4–10 — стимулятор обучения пролонгированного действия / Пономарёва-Степная М.А., Незавибатько В.Н., Антонова Л.В. и др.// Хим.-фарм. журн.1984. Т. 18. С. 790–795.
16. *Середенин С.Б.* Изучение противотревожного действия аналога эндогенного пептида тафтсина на инбредных мышах с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / Середенин С.Б., Козловская М.М., Бледнов Ю. и др. // Журнал ВНД. 1998. Т. 48. Вып. 1. С. 153–160.
17. *Середенин С.Б.* Особенности анксиолитического действия тафтсина и его аналога ТП-7 на поведение и обмен серотонина в мозге крыс с хронической депривацией активности серотонинергической системы / Середенин С.Б., Козловская М.М., Семенова Т.П. и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1995. Т. 58. № 6. С. 3–6.
18. *Середенин С.Б.* Сравнительное влияние гептапептида ТП-7 и его лекарственной формы на обучение, память и исследовательское поведение крыс с интактной и разрушенной катехоламинергической системой / Середенин С.Б., Козловская М.М., Щербакова О.В. и др. // Химико-фармацевтический журнал. 1996. Т. 30. № 5. С. 12–14.
19. *Титов М.И.* Даларгин — пептидный препарат с цитопротективным действием / Титов М.И., Виноградов В.А., Беспалова Ж.Д. / /Бюлл. Всесоюзного кардиол. научн. Центра АМН СССР. 1985. Т. 8. № 2. С. 72–76.
20. *Austin J.* The high affinity neurotensin receptor gene (NTSR1): comparative sequencing and association studies in schizophrenia / Austin J., Buckland P., Cardno A.G. et al. // Mol Psychiatry. 2000. Vol. 5. № 5. P. 552–557.
21. *Binder E.B.* The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs / Binder E.B., Kinkead B., Owens M.J., Nemeroff C.B. // Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 50. № 11. P. 856–872.
22. *Dolotov O.V.* Semax, an analog of ACTH(4–10) with cognitive effects, regulates BDNF and trkB expression in the rat hippocampus / Dolotov O.V., Karpenko E.A., Inozemtseva L.S. et al. // Brain Res. 2006. Vol. 1117. P. 54–60.
23. *Richelson E.* Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds / Richelson E., Souder T. // Life Sci. 2000. Vol. 68. N. 1. P. 29–39.

И.В. Щербакова, М.А. Калинина, Г.В. Козловская,
Л.Г. Хачатрян, С.А. Краснолобова, З.В. Сарманова,
И.Н. Отман, Т.П. Клюшник

Иммунный статус детей с психическим дизонтогенезом

Психиатрия. 2007. № 5. С. 60–63.

Процессы, лежащие в основе нарушений развития нервной системы, остаются малоизученными. Отдельные исследования указывают на возможное участие в этих процессах иммунной дисфункции. Для изучения роли иммунной системы в нарушении развития нервной системы проведено иммунологическое обследование 101 пациента с психическим дизонтогенезом эндогенной и экзогенной природы. Определяли показатели врожденного и приобретенного иммунитета у детей с шизотипическим диатезом и задержками психомоторного развития, обусловленными перинатальным поражением мозга. В обеих группах наблюдались однотипные изменения врожденного иммунитета, свидетельствующие о его активации. Показана взаимосвязь состояния иммунной системы тяжести дизонтогенетических проявлений у детей с перинатальным поражением мозга. Полученные результаты подтверждают вовлеченность иммунологических механизмов в нарушение развития нервной системы.

Изменение последовательности, темпа и качества созревания мозговых функций в пренатальный и ранний постнатальный периоды может приводить к формированию у детей психического дизонтогенеза, определяющего предрасположенность к нервно–психическим заболеваниям. Причины этих изменений связывают со многими биологическими и средовыми факторами. Конкретные процессы, развертывающиеся под воздействием этих факторов, остаются малоизученными. Имеются, однако, наблюдения, позволяющие предполагать, что вероятным звеном этих процессов являются иммунологические нарушения. На это, в частности, указывают данные о выявлении повышенного уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам при заболеваниях, связанных с патологией развития нервной системы, — перинатальным поражением ЦНС, аутизмом, шизофренией [3, 5, 7]. Важным аргументом в пользу участия иммунологических механизмов в нарушении развития нервной системы может служить обнаружение сходных иммунологических отклонений при различном по своему происхождению дизонтогенезе.

Целью настоящего исследования явилось изучение и сопоставление состояния иммунной системы у детей с психическим дизонтогенезом эндогенной и экзогенной природы.

Материал и методы исследования

Были обследованы две группы детей с признаками психического дизонтогенеза. В первую группу вошли 30 детей (20 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 1,5 до 4 лет, являющиеся пациентами отдела по изучению психической патологии детского возраста НЦПЗ РАМН (руководитель Г.В. Козловская, д.м.н.). Психический дизонтогенез у этих детей проявлялся искажением нервно-психического развития в виде дисрегулярности, диссоциированности, дисгармонии, дефицитарности и соответствовал клинической картине шизотипического диатеза (ШД) [4].

Вторую группу составили пациенты отделений психоневрологии (руководитель О.И. Маслова, д.м.н., профессор) и неонаталогии (руководитель Г.В. Яцык, д.м.н., профессор) НИИ педиатрии НЦЗД РАМН — 71 ребенок (38 мальчиков и 33 девочки) в возрасте от 2 до 20 месяцев с дизонтогенезом в форме задержки психомоторного развития (ЗПМР). Ведущим этиологическим фактором ЗПМР явилось перинатальное гипоксически-травматическое поражение ЦНС. Психомоторное развитие детей оценивали с использованием принятых в детской неврологии отечественных и зарубежных (денверской и мюнхенской) шкал [2, 8, 10].

В зависимости от выраженности проявлений ЗПМР пациенты были разделены на две подгруппы: с легкими и умеренными (1-я подгруппа), а также тяжелыми (2-я подгруппа) ЗПМР. ЗПМР в 1-й подгруппе характеризовались равномерным замедлением темпа становления психических и двигательных навыков в пределах одного-двух возрастных периодов. У детей второй подгруппы ЗПМР проявлялись отставанием в приобретении возрастных навыков свыше двух возрастных периодов. Отставание сопровождалось различной неврологической симптоматикой: синдромом гипо- и гипервозбудимости, нарушением зрительно-моторной координации (сходящееся и расходящееся косоглазие), мышечного тонуса (дистонус, гипертонус, гипотония), ограничением объема движения (от плегии до пареза).

Состояние иммунной системы оценивали по показателям врожденного (неспецифического) и приобретенного (специфического) иммунитета. В качестве показателей врожденного иммунитета исследовали активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) — маркер дегрануляционной активности нейтрофилов, белки острой фазы воспаления — С-реактивный белок (СРВ) и альфарпротеиназный ингибитор (α_1ПИ); в качестве показателей приобретенного иммунитета — уровни аутоантител к нейроспецифическим белкам — фактору роста нервов (ФРН) и основному белку миелина (ОБМ).

Иммунологические показатели определяли в сыворотке крови, взятой из пальца. Активность ЛЭ измеряли энзиматическим методом [1], содержание СРВ — с помощью диагностической тест-системы (ИМТЕК, Россия), функциональную активность α_1ПИ оценивали по степени ингибирования трипсина исследуемой сывороткой с использованием унифицированного энзиматического метода [6], уровни Аат-ФРН и Аат-ОБМ — с применением иммуноферментного метода [9].

Полученные результаты сравнивали с показателями контрольной группы, которую составили 39 соматически и психически здоровых детей, сопоставимых с пациентами по возрасту. Дополнительными критериями исключения для детей 2-й и контрольной групп явилось также наличие указаний на семейную отягощенность психическими заболеваниями шизофренического спектра.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica-6 (для Windows, StatSoft., Inc., USA). Вычислялись средние значения исследуемых показателей (M) и стандартные отклонения от среднего (σ). Достоверность различий между средними величинами показателей оценивали по Mann-Whitney тесту.

Таблица 1. Иммунологические показатели (M ± a) у детей с ШД и в контрольной группе

Показатели	Обследуемые группы	
	Контрольная (n = 16)	ШД (n = 30)
Возраст (годы)	3,2 ± 1,8	3,8 ± 1,9
Активность ЛЭ, нмол/мин• мл	192 ± 42	311 ±41*
α_1ПИ, ИЕ/мл	30,2 ± 2,4	32 ± 12#
СРВ, мг/л	0,9 ± 0,3	15 ±16*
Уровень Аат-ФРН, ед. опт. пл.	0,69 ±0,15	0,67 ± 0,16
Уровень Аат-ОБМ, ед. опт. пл.	0,67 ± 0,1	0,69 ± 0,2

Примечание: * Достоверные отличия значений *M* между группами (p < 0,01).
 # Достоверные отличия σ между группами (p < 0,01).

Таблица 2. Иммунологические показатели (M±a) у детей с ЗПМР и контрольной группы

Показатели	Группы обследованных			
	Контрольная (n = 16)		ЗПМР	
Активность ЛЭ, нмоль/мин–мл	185±1	182±32	286±73*	299±79*
α_1–ПИ ИЕ/мл	29.0±2,5	30±3	31.5±12,1	33,6±8,4
СРБ, мг/л	0,9±0,3		10,4±2,9*	24,3±7,3*
Уровень Аат-ФРН, ед. опт. пл.	0,58±0,12	0,7±0,1	0,52±0,19	0,83±0,19*#
Уровень Аат-ОБМ, ед. опт. пл.	0,55±0,12	0,69±0,1	0,46±0,14	0,99±0,21*#

*Примечание: * Достоверные отличия от контроля (p < 0,01). # Достоверные отличия между группами пациентов (p < 0,01).*

Результаты исследования и их обсуждение

У детей с ШД выявлено возрастание активности ЛЭ и содержания СРВ в сыворотке крови относительно этих показателей в контрольной группе ($p < 0,01$; табл. 1). Функциональная активность α_1–ПИ в среднем не отличалась от контрольной. Вместе с тем более высокие величины стандартного отклонения (σ) α_1-ПИ у пациентов ($p < 0,01$) по сравнению с контрольными свидетельствовали о высокой вариабельности этого показателя. Межгрупповых различий по средним уровням Аат-ФРН и Аат-ОБМ не отмечено (табл. 1.).

Полученные результаты — нарастание активности ЛЭ, содержания СРВ и вариабельности 04-ПИ в крови детей с ШД — свидетельствуют о том, что психический дизонтогенез, определяющий предрасположенность к шизофрении, сопровождается активацией врожденного иммунитета.

Иммунологическое обследование детей с ЗПМР также продемонстрировало увеличение активности ЛЭ, содержания СРВ и вариабельности значений α_1–ПИ относительно контроля (табл. 2). Наряду с изменениями этих показателей у части пациентов (2-я подгруппа) было обнаружено нарастание сывороточных уровней Аат-ФРН и Аат-ОБМ по сравнению с контролем (табл. 2). Таким образом, оказалось, что при неглубоких нарушениях деятельности ЦНС (легкие и умеренные ЗПМР — 1-я подгруппа) имеет место активация только врожденного иммунитета, а при более тяжелых нарушениях (2-я подгруппа ЗПМР) — уже генерализация иммунного ответа в виде активации как врожденного, так и приобретенного иммунитета (повышение уровней Аат-ФРН, Аат-ОБМ). Установленный факт указывает на тесную связь между тяжестью ЗПМР и состоянием иммунной системы у детей с перинатальным поражением ЦНС.

Проведенное исследование позволило выявить однотипные по характеру отклонения в состоянии иммунной системы, а именно активацию ее врожденного звена у детей с различными формами дизонтогенеза — ШД и ЗПМР. Эта активация проявляется в виде аналогичных по величине и направленности изменений показателей ЛЭ, СРБ и α_1-ПИ. Обнаруженное иммунологическое сходство таких различных по своему клиническому выражению и происхождению дизонтогениях свидетельствует о вовлечении иммунологических механизмов в процессы нарушения развития нервной системы. Выявленная зависимость степени активации иммунной системы от тяжести ЗПМР в значительной мере подтверждает правомочность сделанного вывода.

Литература

1. *Доценко В.Л.* Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным cq-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом / В.Л. Доценко, Е.А. Мешкова, Г.А. Яровая // Вопр. мед. химии. 1994. Т. 40, № 3. С. 20–25.
2. *Журба Е.В.* Нарушения психомоторного развития детей первого года жизни / Е.В. Журба, Л.Т. Мастюкова. М.: Медицина, 1981. 263 с.
3. *Клюшник Т.П.* Аутоиммунные механизмы в генезе нарушений развития нерв-

ной системы / Т.П. Клюшник, Р.Р. Лидеман // Вести. Росс. академ. мед. наук. 2001. № 7. С. 32–34.
4. *Козловская Г.В.* Особые формы дизонтогенеза в группах высокого риска по психической патологии / Г.В. Козловская, А.В. Горюнова // Руководство по психиатрии: в 2 т. / А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. / Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999. Т. 2. С. 715–721.
5. *Козловская Г.В.* Аутоантитела к фактору роста нервов у детей с различными формами психического дизонтогенеза и из группы высокого риска по шизофрении / Г.В. Козловская, Т.П. Клюшник, А.В. Горюнова и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 100, № 3. С. 50–52.
6. *Нартикова В.Ф.* Унифицированный метод определения активности $а_г$-антитрипсина и $а_2$-макроглобулина в сыворотке крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопр. мед. химии. 1977. Т. 25, № 4. С.492–497.
7. *Щербакова И.В.* Иммунный статус детей с нарушениями психомоторного развития / И.В. Щербакова, Л.Г. Хачатрян, С.А. Краснолобова и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103, № 5. С. 43–46.
8. *Hallioglu O.* Denver development screening test II for early identification of the infants who develop major neurological deficit as sequales of hypoxic-ischemic encephalopathy / O. Hallioglu, A. Topaloglu, A. Zenciroglu et al. // Pediatr Int. 2001. Vol. 43. № 4. P. 400–404.
9. *Kliushnik T.P.* Changes in the serum levels of autoantibody to nerve growth factor in patients with schizophrenia / T.P. Kliushnik, E.V. Danilovskaya, O.E. Vatolkina et al. // Neurosci. and Behav. Physiology. 1999. Vol. 29. № 3. P. 355–357.
10. *Lyytinen H.* Developmental scale of cognitive and motor skills of children the first years of life / H. Lyytinen, A. Ahonen, K. Eklund. Лейпциг: Knaur press, 1995. 202 p.

В.Г. Каледа, И.С. Лебедева, А.Н. Бархатова,
С.А. Голубев, М.А. Омельченко, М.А. Сидорова

Динамика нейрокогнитивных аномалий у больных с первым приступом юношеского эндогенного психоза

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 11. С. 21–27.

Исследования первых приступов эндогенных психозов (т.н. «первого эпизода»), все шире проводимые на современном этапе, являются направлением, значимость которого уже не ставится под сомнение, так как, с одной стороны, рядом исследователей показано, что от своевременности и адекватности терапии на ранних этапах заболевания в этих случаях зависит степень его прогредиентности [3, 11, 20, 29], а с другой стороны, они являются наиболее оптимальной моделью для исследования фундаментальных этиопатогенетических основ эндогенных психозов [5, 19, 26].

Вместе с тем исследователи сталкиваются с недостаточной проработанностью вопроса клинической типологии первых приступов юношеских эндогенных психозов (ЮЭПП), учитывающей особенности патогенетических механизмов их развития.

Ранее [Каледа В.Г., 2006] на основе детального клинико-психопатологического изучения большой когорты больных (897 человек) была предложена клиническая дифференциация первых приступов юношеских эндогенных приступообразных психозов по ведущему психопатологическому синдрому и механизму бредообразования, в соответствии с которой были выделены три группы: кататоническая, представленная приступами люцидно-кататонической и кататоно-галлюцинаторно-бредовой структуры; галлюцинаторно-бредовая — представленная приступами с преобладанием острого систематизированнного интерпретативного бреда, с преобладанием острого несистематизированного интерпретативного бреда и вербальным галлюцинозом или со смешанным (интерпретативным и чувственным) характером бредообразования; аффективно-бредовая, представленная приступами с преобладанием интеллектуального бреда воображения, с преобладанием наглядно-образного бреда воображения или преобладанием бреда восприятия.

В настоящем исследовании была предпринята оценка валидности данной типологии на основе анализа, проведенного в каждой из обозначенных типологических групп, имеющихся у больных когнитивных отклонений с использованием ряда параклинических методов.

В ранее опубликованных нами работах [Сидорова М.А., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., 2007; Лебедева И.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., 2007] было показано, что каждая из упомянутых выше клинических групп отличается по своей структуре и топографии когнитивных расстройств. Так, доминирование кататонической симптоматики ассоциируется с наличием в профиле структурно-функциональных нарушений когнитивных функций аномалий премоторных отделов коры, здесь функциональное состояние теменных и затылочных отделов практически не отличается от того, что наблюдается у психически здоровых людей. Преобладание галлюцинаторно-бредовой симптоматики коррелирует с «поражением» в первую очередь лобно-височных отделов. В то время как для группы больных с доминированием в профиле первого приступа аффективно-бредовых расстройств характерна десинхронизация активности широкого спектра подкорковых и лимбических структур, при большей, чем в других двух группах, выраженности снижения устойчивости нервного субстрата к длительным и повторяющимся стимулам.

Полученные результаты, в определенной степени приблизившие нас к пониманию природы многообразия клинических проявлений картины первого приступа при эндогенных психозах, поставили перед нами и целый ряд вопросов. В первую очередь это относится к оценке динамики выделенной структуры нейрокогнитивных отклонений в процессе курсовой терапии больных в условиях клинического стационара. Подобный анализ состояния нейрокогнитивной сферы больного на фоне значительной редукции психопатологической симптоматики и становления ремиссии, очевидно, позволил бы выделить когнитивные отклонения, слабо корректирующиеся проводимым лечением, и был бы перспективным для выделения тех из них, которые, с одной стороны, могут представлять «радикал», связанный с базовыми механизмами развития эндогенных психозов и их нозологической дифференциации, а с другой — информативны для определения направлений терапевтических воздействий.

Таким образом, перед настоящим исследованием была поставлена цель определить особенности аномалий когнитивных функций и характер их изменений у больных с различной психопатологической структурой первого приступа юношеского эндогенного психоза в динамике, во время лечения в стационаре.

Материалы и методы

Настоящее исследование было проведено в группе по изучению психических расстройств юношеского возраста (руководитель — проф. М.Я. Цуцульковская) отдела по изучению эндогенных психозов и аффективных состояний НЦПЗ РАМН (директор — академик РАМН А.С. Тиганов) совместно с лабораториями медицинской психологии (руководитель — к.п.н. С.Н. Ениколопов) и нейрофизиологии (руководитель — проф. А.Ф. Изнак). В исследование были включено 90 больных эндогенным приступообразным психозом (F20.03, F20.23, F25 по МКБ-10) юношеского возраста (ЮЭПП) мужского пола, госпитализированные с первым приступом в клинику НЦПЗ РАМН.

Выборка больных для проведения исследования формировалась в соответствии со следующими критериями включения: начало заболевания в пределах подростково-юношеского возраста; манифестация эндогенного психоза в юношеском возрасте (16–25 лет); наличие в первом приступе неконгруэнтных аффекту психотических расстройств. Критериями исключения были: наличие выраженных продуктивных расстройств и/или негативных изменений личности на инициальном этапе заболевания; наличие сопутствующей психической, соматической или неврологической патологии затрудняющей исследование.

Больные были разделены по синдромальной структуре состояния на три клинические группы: *кататоническую* (I группа), *галлюцинаторно-бредовую* (II группа), *аффективно-бредовую* (III группа). Нейропсихологическое и нейрофизиологическое обследование больных осуществлялось в течение первой недели после первичной госпитализации и перед выпиской по выходе из острого психоза на начальной стадии этапа становления ремиссии.

Нейропсихологическое обследование прошли 90 больных с первым приступом ЮЭПП, в том числе I группа — 21 пациент, II группа — 27 пациентов, III группа — 42 пациента. Второе обследование было проведено в этих же группах больных. Контрольная группа составила 52 здоровых испытуемых того же пола и возраста.

При нейропсихологическом исследовании был применен полный блок методик, разработанный школой А.Р. Лурии.

Применяемые нейропсихологические методики были направлены на исследование слухоречевой памяти (стандартный набор проб, включающий заучивание на слух 5 слов, 2-х групп по 3 слова, 2-х фраз, произвольное и непроизвольное запоминание рассказов, и их воспроизведение после интерференции). Для исследования зрительной памяти предлагались последовательность из 5 фигур и, в дополнение к луриевской схеме, методика Рея–Остеррица/Тейлора, направленная как на исследование зрительной памяти, так и оптико-пространственного гнозиса. Помимо методики Рея–Тейлора в исследование оптико-пространственного гнозиса входило выполнение самостоятельного рисунка, копирование рисунка с образца и копирование сложных фигур с их поворотом на 180 градусов. При исследовании тактильного гнозиса применялась проба на стереогнозис (опознание на ощупь вложенного в руку предмета). Исследование зрительного гнозиса включало пробы на опознание реалистических предметных изображений, перечеркнутых и наложенных друг на друга контурных предметных изображений. Исследование неречевого гнозиса (проба на слухо-моторную координацию) осуществлялось при оценке больным ритмических структур на слух, а также при их воспроизведении по образцу. Исследование праксиса включало пробы на праксис позы (воспроизведение больным различных положений пальцев руки по предлагаемому исследователем зрительному образцу, перенос позы пальцев руки, поставленных исследователем в определенное положение, на другую руку без опоры на зрение), динамический праксис (одновременная смена положений кистей обеих рук в реципрокных отношениях; проба на выполнение двигательной программы из трех сменяющих друг друга движений), пространственный

праксис (воспроизведение больным определенного положения рук по зрительному образцу) и целевой праксис (выполнение простых двигательных реакций с выбором движения, соответствующего предварительной речевой инструкции). Исследование мышления проводилось путем описания больным содержания сюжетных картинок, решения арифметических задач, составления рассказа по серии разрозненных картинок, формулирования основного и переносного смысла рассказов. Общая оценка произвольной регуляции деятельности проводилась путем анализа характерных для больных трудностей на начальных этапах и в процессе выполнения заданий. Фиксировались особенности программирования и контроля за деятельностью (как текущего, так и конечного), отклонения от заданной программы, соскальзывания на побочные ассоциации и недоведение выполнения до конца. Нейродинамические параметры психической активности оценивались в различных заданиях: по устойчивости продуктивности деятельности, по параметру истощаемости, по наличию инертности или импульсивности, а также по степени выраженности тормозимости следов памяти в условиях интерференции.

В нейрофизиологическом исследовании после поступления в клинику приняли участие 60 больных с манифестными эндогенными приступами юношеского возраста, в том числе 21 больной из I группы, 16 — из II, 23 — из III. Перед выпиской из клиники, на этапе, близком к становлению ремиссии, нейрофизиологическое обследование было проведено у 40 больных, в т. ч. у 14 больных из I группы, 9 — из из II, 17 — из III группы. Контрольную группу составили 18 человек того же пола и возраста. Дополнительными критериями исключения здесь были леворукость или амбидекстрия; сниженный слух.

Нейрофизиологическое исследование включало регистрацию слуховых вызванных потенциалов (ВП) в стандартной парадигме oddball с вероятностью предъявления целевого, значимого стимула (тон, частота 2 к7Гц, интенсивность 60 дБ) — 0,2 и нецелевого, незначимого (тон, частота 1кГц, интенсивность 60 дБ) — 0,8. Крутизна переднего и заднего фронтов тоновых посылок составляла 10 мс, длительность сигнала — 50 мс. Число значимых стимулов составляло 30. Все стимулы подавались бинауральноо в квазислучайном порядке, межстимульный интервал составлял в среднем 1,5 сек., варьировал в диапазоне 20%. Испытуемые, в положении лежа с закрытыми глазами должны были нажимать большим пальцем ведущей (правой руки) на кнопку на предъявление целевого стимула и пропускать незначимые. Перед каждым обследованием проводилась обучающая серия. ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе Эра-14-21 (Италия) в 16 отведениях с референтными ипсилатеральными ушными электродами. Полоса пропускания была от 0,5 до 35 Гц. ВП усредняли по системе картирования Brain Atlas (Bio-logic, США). Эпоха анализа составляла 512 с, престимульный интервал составлял 60 мс. Визуализация ВП, коррекция амплитуд относительно престимульного интервала и выделение (вручную) характеристических точек для измерения пиковых амплитуд и латентностей осуществляли с помощью специальной программы (Шараев Г.А., 1994). В ВП на незначимые стимулы выделялись пики N100 и P200. В ВП на значимые стимулы выделялись пики N100, N200 и P300. Для

каждого компонента ВП в отведениях F7, F3, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, P3, PZ, P4 определялись пиковые латентности и амплитуды.

[…]

Статистический анализ проводился с помощью программ из статистического пакета SPSS10.0.

Результаты

Динамика нейропсихологических показателей

[…] В группе больных с преобладанием *кататонической симптоматики* в структуре манифестного приступа выявлялось отчетливое улучшение произвольной регуляции деятельности в звене контроля (p=0.008), на что указывало возрастание возможностей спонтанной самокоррекции и на уменьшение числа ошибок при выполнении заданий в целом. […] Вместе с тем в данной группе больных отсутствовала положительная динамика в тех сферах, которые показали максимальную дефицитарность когнитивного функционирования на момент первичной нейропсихологической диагностики. Эти больные по-прежнему демонстрировали несостоятельность при выполнении мономануальной пробы, оценивающей кинетический праксис, затруднялись при необходимости смены алгоритма действия, допускали ошибки припоминания по типу инертных включений и персеверации отдельных стимулов в мнестической деятельности. У них также отсутствовали существенные изменения и в нейродинамическом статусе: как и при первичном исследовании, у этих больных обращали на себя внимание замедленность деятельности, инертность и импульсивность. Другим стабильным симптомом оказалась здесь также недостаточность слухо-речевой памяти.

При повторном нейропсихологическом обследовании (на начальном этапе становления ремиссии) больных с *галлюцинаторно-бредовой* структурой манифестного приступа также была установлена тенденция к улучшению некоторых параметров когнитивного функционирования. Хотя различия между данными первичного и повторного обследования не достигали здесь уровня статистической значимости, можно было говорить о наличии у этих больных тенденции к «позитивным» сдвигам в слухо-речевой памяти и в сфере программирования, регуляции и контроля за протеканием психической деятельности. […] Однако […] результаты выполнения больными данной группы большинства нейропсихологических проб (в том числе и рассматриваемых выше) оставались за пределами нормативных.

[…] Наиболее значительные сдвиги в состоянии нейрокогнитивной сферы были отмечены у больных *с аффективно-бредовой* картиной манифестного приступа, причем здесь выявленные положительные сдвиги касались широкого круга познавательных процессов и отличались высокой степенью статистической достоверности (p<0.01). У этих больных улучшилась произвольная регуляция собственной деятельности и контроль за ее протеканием, […] больные более успешно справились с заданиями, оценивающими невербальное (p=0.005) и

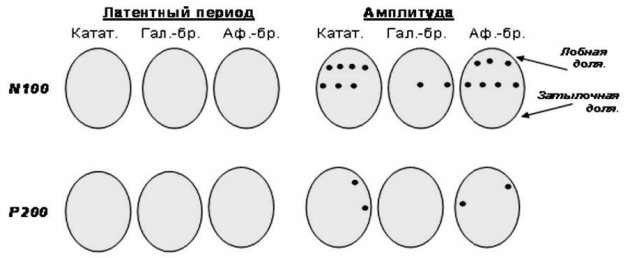
вербально-логическое (p=0.05) мышление. Выраженные позитивные изменения произошли и в сфере кинетического праксиса (p<0.001): выполнение больными мономануальной пробы стало сопоставимым с нормативным. При анализе мнестической деятельности в слухо-речевой модальности обращало на себя внимание улучшение показателей заучивания (снизилось число ошибочных припоминаний), и в целом больным потребовалось меньше повторений материала для его стопроцентного воспроизведения. Важно подчеркнуть, что при отсутствии явной положительной динамики в сфере неречевого акустического гнозиса оценка и воспроизведение ритмических структур у этих больных на момент повторного исследования не отличались от нормативных. И, наконец, отмечались позитивные изменения в сфере пространственного праксиса (p=0.005) и в ряде зрительно-пространственных функций — копирование фигур с перешифровкой (p=0.03) и отсроченное воспроизведение сложной фигуры (p=0.001).

Динамика нейрофизиологических показателей

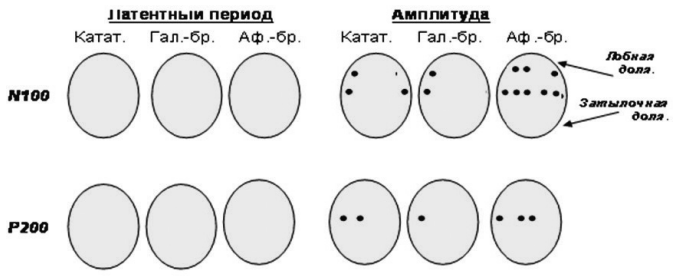
Данные нейрофизиологического обследования больных во время первого и второго обследований в каждой из тестируемых групп (отдельно для ВП на незначимые (А) и значимые (Б) стимулы) приведены на рис 1.

А

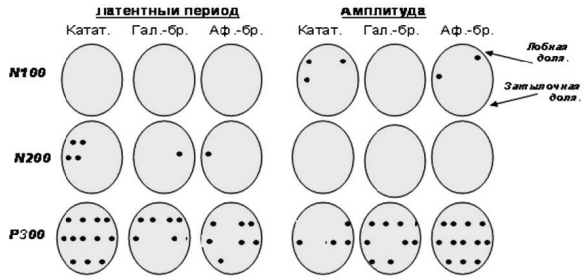
1



2



Б
1



2

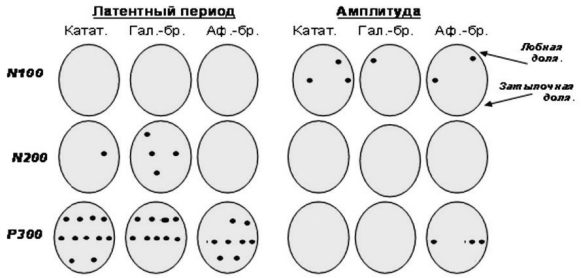


Рис.1 Топография статистически значимых различий между больными и контролем при поступлении в клинику (1) и по выходе из острого психоза на начальном этапе становления ремиссии (2). А — данные для волн N100, P200 ВП на незначимый стимул, Б — данные для волн N100, N200, P300 ВП на значимый стимул

Примечание: На стандартном (фронто-окципитальном) схематическом изображении головы отведения ЭЭГ обозначались точкой, если различия достигали уровня значимости ($p<0.05$).

Как видно из приведенных данных, […] в группах II и III отмечалось сохранение аномалий амплитуд волн N100 ВП на незначимый стимул (преимущественно в лобно-височно-центральных зонах) и P200, […] наблюдалось сохранение больших, чем в контроле, латентных периодов волн N200 и P300. Вместе с тем […] амплитуда последней волны статистически не отличалась от нормативных данных в группах с преобладанием кататонической и галлюцинаторно-бредовой симптоматики, и была редуцирована только в средневисочных отведениях в группе с доминированием аффективно-бредовой симптоматики […], нарастание амплитуды

Р300 в динамике между первым и вторым обследованием было обнаружено во всех группах […].

Обсуждение

[…] Динамические показатели в группе с преобладанием кататонических расстройств могут быть интерпретированы как отражение улучшения функционирования префронтальных отделов мозга при неизменной дефицитарности премоторных и медио-базальных отделов лобных долей и левой височной области. В группе с преобладанием галлюцинаторно-бредовых расстройств достоверных различий между нейропсихологическими показателями первого и второго обследования выявлено не было, при этом наибольшие изменения регистрировались на уровне функционирования ретикуло-фронтального комплекса (т. е. глубинных, медио-базальных и передних отделов головного мозга). В то же время здесь стабилизировалось функционирование левой височной области, повышался уровень функционирования теменно-височно-затылочных отделов мозга.

И, наконец, в группе с преобладанием в картине манифестного приступа аффективно-бредовых расстройств была обнаружена наиболее выраженная положительная динамика когнитивных функций, о чем свидетельствуют нарастание ресурсов активности медио-базальных отделов лобных долей и левой височной области, а также положительные изменения в функционировании ретикуло-фронтального комплекса (медио-базальных, префронтальных и премоторных отделов лобных долей), теменно-височно-затылочных отделов и левой височной области […].

По данным нейрофизиологического исследования, […] позитивные изменения захватывали здесь в первую очередь нарастание амплитуды Р300, что свидетельствует о большей синхронизации и активации процессов, связываемых с выделением ресурсов внимания, поддержанием рабочей памяти. Интересно, что данные относительно этой волны, которая ассоциируется, в том числе, с произвольными процессами в головном мозге, перекликаются с вышеприведенными результатами нейропсихологического анализа, также говорящими об улучшении произвольной регуляции психической активности.

При этом для больных первых двух клинических групп можно говорить об относительной «нормализации» упомянутых процессов, по крайней мере на уровне поставленной когнитивной задачи (статистически достоверные различия от нормы не определялись). В то же время в группе с доминированием аффективно-бредовой симптоматики сохранялись отличия от нормы, хотя только в единичных отведениях […].

Представляет интерес тот факт, что эти результаты несколько противоречат данным нейропсихологического анализа, при котором было установлено, что последняя группа отличалась максимально выраженной положительной динамикой когнитивных функций. Причина подобного расхождения может быть связана с тем, что редукция волны Р300 в височных отделах отражает свойствен-

ное больным с аффективно-бредовыми расстройствами нарушение активности ряда структур мозга, вовлеченных в обработку слуховой информации (косвенным подтверждением может служить сохранившиеся у них нарушения неречевого акустического гнозиса), однако компенсаторные влияния со стороны других структур (в первую очередь, вероятно, лобных отделов) успешно нивелируют эти отклонения при выполнении нейропсихологических проб.

При этом следует отметить, что наряду с приведенными нейрофизиологическими данными об улучшении ряда показателей ВП у изученных больных все же сохранялись изменения нейрофизиологических параметров. К ним относятся, в первую очередь, редукция амплитуды N100 на незначимый стимул — отражение сниженной устойчивости нервного субстрата к повторяющимся или длительно действующим раздражителям, и также, возможно, нарушений в процессах первичной классификации стимула на «значимый–незначимый», а также редукция амплитуды P200 — волны, отражающей, как предполагают, процессы оттормаживания незначимой информации. Сохранялись также такие аномалии, как замедление процессов классификации стимулов и активизации ресурсов внимания, поддержания рабочей памяти (выраженные в первых двух группах). Нарастание амплитуды P300 параллельно улучшению состояния больного (в первую очередь в связи с редукцией позитивной симптоматики) уже было описано в литературе [Лебедева И.С. с соавт., 2003; Mathalon D. et al., 2000; Debruille J., et al., 2005]. Однако динамика других волн ВП, тем более у больных во время первого приступа заболевания, ранее практически не исследовалась и, как следует из полученных данных, представляет достаточно сложный процесс, с разнонаправленными составляющими.

Подводя итог и суммируя данные нейропсихологического и нейрофизиологического обследований, можно констатировать, что у больных с манифестным приступом ЮЭПП проведенное в стационаре лечение достоверно улучшает процессы, связанные с произвольной регуляцией когнитивных функций, вовлекающее взаимосвязи в обширной сети корковых и подкорковых структур, в то время как более автоматизированные процессы (вовлекающие больше височные отделы) остаются «пораженными».

При этом необходимо отметить, что во всех тестируемых группах больных ЮЭПП даже перед выпиской из клиники, на фоне редукции психопатологической симптоматики и становления ремиссии сохраняются определенные когнитивные нарушения. Последние наиболее выражены в группе с доминированием кататонической симптоматики, где сохраняются аномалии премоторных и медиобазальных отделов. В группе больных с доминированием аффективно-бредовых расстройств на фоне значительного улучшения выполнения когнитивных проб (по данным нейропсихологического тестирования) сохраняются признаки десинхронизации биоэлектрической активности в диапазоне поздних когнитивных процессов. Группа с доминированием галлюцинаторно-бредовых расстройств занимает промежуточное положение, когнитивный дефицит в этой группе как бы более «размыт», чем в группе больных с доминированием кататонических расстройств.

Литература

1. *Аведисова А.С., Вериго Н.Н.* Шизофрения и когнитивный дефицит // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3. № 6. С. 5–14.
2. *Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В.* Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на различных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2001. Т. 11. № 4. С. 31–35.
3. *Зайцева Ю.С.* Значение показателя «длительность нелеченного психоза» при первом психотическом эпизоде шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. № 1. С.72–79.
4. *Каледа В.Г.* Первый психотический эпизод юношеского эндогенного психоза и его типологические разновидности // Психиатрия (научно-практический журнал). 2006. № 4. С. 7–15.
5. *Коляскина Г.И., Брусов О.С., Секирина Т.П. и д*р. Иммунная система при юношеской шизофрении в момент первой манифестации заболевания // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. Т. 48. № 1. С. 22–26.
6. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М., 1991. С. 254
7. *Лебедева И.С., Каледа В.Г., Цуцульковская М.Я.* О сопряженности изменений клинического состояния больных шизофренией с параметрами слуховых вызванных потенциалов и фоновой электроэнцефалограммы // Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 7. С. 16–20.
8. *Лебедева И.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н.* Нейрофизиологические характеристики когнитивных функций у больных с первым приступом эндогенного психоза юношеского возраста // Журнал неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 2. С. 12–20.
9. *Магомедова М.В.* Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: Автореферат дис. ... канд. мед. н. М., 2003. 21 с.
10. *Сидорова М.А., Каледа В.Г., Бархатова А.Н.* Особенности структуры и динамики нейрокогнитивных процессов при манифестных приступах юношеского эндогенного психоза // Психиатрия (научно-практический журнал). 2007. № 2. С. 33–41.
11. *Смулевич А.Б.* Неманифестные формы шизофрении — психопатология и терапия // Журнал неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 5. С. 4–10.
12. *Шмаонова Л.М., Либерман Ю.И.* О некоторых особенностях течения приступообразной шизофрении // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 1979. Т. 79. № 6. С.770–779.
13. *Blanchard J.J., Neale J.M.* The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? //American Journal of Psychiatry. 1994. Vol. 151б. № 1.. P. 40–48.
14. *Davidson M., Caspi A., Noy S.* The treatment of schizophrenia: from premorbid manifestations to the first episode of psychosis // Dialoques in clinical neuroscience. 2005. 1:7–16.

15. *Debruille J.B., Schneider-Schmid A., Dann P., King S., Laporta M., Bicu M.* The correlation between positive symptoms and left temporal event-related potentials in the P300 time window is auditory specific and training sensitive // Schizophrenia Res. 2005. V. 78. № 2–3. P. 117–125.
16. *Green M.F., Nuechterlein K.H., Gold J.M. et al.* Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICS conference to select cognitive domains and test criteria // Biological Psychiatry. 2004. V. 56. P. 301–307.
17. *Hafner H.* Gender differences in schizophrenia // Psychoneuroendocrinology. 2003. V. 28. № 2. P. 17–54.
18. *Heinrichs R.W., Zakzanis K.K.* Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // Neuropsychology. 1998. V. 12. P. 426–445.
19. *Heydebranda G., Weiserb M., Rabinowitzc J. et al.* Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia // Schizophrenia Research. 2004. V. 68. № 1. P. 1–9.
20. *Jeppesen P., Petersen L., Thorup A. et al.* The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis // Psychol Med. 2008. V. 38. № 8. P. 1157–1166.
21. *Lauronen E.* Course of illness, outcome and their predictors in schizophrenia (The Northern Finland 1966 Birth Cohort study) //Acta Universitatis Oulunsis D Medica 910, Oulun Yliopisto, Oulu 2007. 115 p.
22. *Lebedeva I., Kaleda V., Barkhatova A.* Neurophysiological characteristics of cognitive functions in patients with first episodes of endogenous psychosis // Neuroscience and behavioral physiology. 2008. V. 38. N 3. P. 259–267.
23. *Leung A., Chue P.* Sex differences in schizophrenia, a review of the literature // Acta Psychiatr Scand. 2000. V. 401. P. 3–38.
24. *Mathalon D.H., Ford J.M., Pfefferbaum A.* Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study // Biological Psychiatry. 2000. V. 47. N 5. P. 434–449.
25. *Mattsson M.* First episode psychosis and outcome (findings from a Swedish multi-centre study). Stockholm. 2007. 43 p.
26. *Steen R., Mull C., Mcclure R. et al.* Brain volume in first-episode schizophrenia // Br J Psychiatry. 2006. V. 188. P. 510–518.
27. *Stefan M., Travis M. and Murray R.M.* An atlas of schizophrenia // London. Parthenon Publishing. 98 p.
28. *Usall J., Ochoa S., Araya S., Marguer M.* Gender differences and outcome in schizophrenia: a 2-year follow-up study in a large community sample // Eur Psychiatry. 2003. V. 18. № 6. P. 282–284.
29. *Wyatt R.J., Green M.F., Tuma A.H.* Long-term marbidity associated with delayed treatment of first admission schizophrenic patients: a re-analysis of the Camarillo State Hospital data // Psychol. Med. 1997. V. 27. P. 261–268.

В.Е. Голимбет, Г.П. Пантелеева, П.В. Бологов,
Г.И. Коровайцева, Л.И. Абрамова

Молекулярно-генетический подход к клинической и нозологической дифференциации шизоаффективного психоза

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. № 10. С. 48–52.

Нозологическая самостоятельность шизоаффективного психоза (ШАП) является предметом непрекращающихся дискуссий среди психиатров, особенно, в связи с подготовкой новой редакции международных классификаций DSM и МКБ. Несмотря на то что эти дискуссии ведутся уже не одно десятилетие, их рамки, как правило, сфокусированы на клинических проявлениях, отличающих ШАП от других типов эндогенных психозов. Использовать биологические данные, в том числе на генетическом уровне, для разграничения ШАП, аффективных психозов и шизофрении предлагается в статьях обзорного или дискуссионного типа, проводимых с использованием в DSM-IV и МКБ-10, включая сравнительный аспект проблемы [5–6, 12]. В то же время, конкретных исследований в этой области, которые могли бы расширить рамки ведущихся дискуссий, накоплено крайне мало.

Первая попытка найти различия между ШАП и приступообразной шизофренией на молекулярно-генетическом уровне была предпринята авторами настоящей публикации [1]. Мы провели определение вариантов трех генов — рецептора серотонина типа 2А (5-HTR2A), переносчика серотонина (5-HTTLPR) и мозгового нейротрофического фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor) в группах больных приступообразной шизофренией, ШАП и контрольной группе психически здоровых лиц. ШАП диагностировался по критериям МКБ-10® и ставился всем больным, у которых наблюдались состояния шизоаффективной структуры. Из литературных данных известно, что генотип CC в полиморфном сайте T102C гена 5-HTR2A связан с шизофренией [9], генотип SS в полиморфном сайте 5-HTTLPR гена переносчика серотонина ассоциируется с аффективными проявлениями [11], а генотип ValVal в полиморфном сайте Val66Met гена BDNF — как с шизофренией, так и с аффективными расстройствами [13]. Было обнаружено, что в группе больных ШАП имеет место увеличение частоты генетических вариантов и их сочетаний, связанных как с аффективными симптомами (SS и SS + ValVal), так и с проявлениями шизофрении (CC), а при приступообразной шизофрении преобладали варианты, имеющие отношение только к шизофреническим симптомам (CC). Таким образом, распределение вариантов изученных генов в группе

больных ШАП соответствовало определению этого заболевания, приведенному в МКБ-10. В 2009 г. было опубликовано исследование британских ученых, также посвященное проблеме дифференциации ШАП и шизофрении [10] с помощью молекулярно-генетического подхода. В качестве гена-кандидата был выбран один из генов, использованных в нашей работе, — BDNF. Результаты этого исследования подтвердили полученные нами данные о том, что частота варианта ValVal была выше в группе больных ШАП.

Настоящая работа является следующим этапом ранее начатых исследований, который направлен на решение задач клинико-нозологической дифференциации ШАП. В соответствии с концепцией, разрабатываемой в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН Г.П. Пантелеевой и П.В. Бологовым [2–3] о нозологической неоднородности психозов шизоаффективной структуры, клинически обосновывается выделение нозологически самостоятельного ШАП. Согласно этой концепции ШАП трактуется как непрогредиентное эндогенное заболевание, текущее аффективными циркулярными фазами (депрессивными, маниакальными, смешанными). В период циркулярных фаз вне взаимосвязи с ними развивается экзогенно спровоцированное острое транзиторное психотическое состояние по типу шизофренической реакции с картиной свойственных шизофрении психических симптомов (бреда восприятия, галлюцинаторно-параноидных до синдрома Кандинского–Клерамбо и парафренного), по миновании которых не обнаруживается негативного личностного сдвига. Согласно предлагаемой концепции, нозологически самостоятельный ШАП клинически диагностируется в двух вариантах — «ядерном», с наиболее типичными признаками нозологически самостоятельного заболевания, и «краевом», или промежуточном между «ядерным» вариантом ШАП и шизоаффективным вариантом приступообразной шизофрении как прогредиентным заболеванием, текущим с аффективно-бредовыми синдромами шизоаффективной структуры в приступах. Согласно выдвинутой концепции «ядерный» вариант ШАП и шизоаффективный вариант шизофрении нозологически и клинически различны и располагаются на противоположных полюсах в систематике шизоаффективных расстройств.

Цель работы заключалась в сравнении частоты генотипов в нозологически разных группах больных ШАП.

С учетом ранее полученных нами данных и в свете выдвинутой клинической концепции о нозологической самостоятельности ШАП, мы предположили, что обнаруженные ранее отличия в частоте генетических вариантов, характерных для общей группы больных ШАП, в наибольшей степени сохранятся только для его «ядерного» варианта.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью исследования было обследовано 149 больных, диагностированных по критериям МКБ-10 как шизоаффективное рас-

стройство (F25.), возраст первой манифестации заболеваний у всех был более 20 лет. При нозологической оценке заболевания были сформированы следующие группы пациентов: 39 больных были диагностированы как «ядерный» вариант ШАП, 57 — как «краевой» вариант ШАП, 53 — как шизоаффективный вариант приступообразной шизофрении. Для исключения определяющего влияния аффективных циркулярных расстройств в картине заболевания на молекулярно-генетические показатели была сформирована группа больных приступообразной шизофренией с аффективно-бредовой картиной в приступах, но не шизоаффективной структуры (81 больной). Таким образом, общее число обследованных больных составило 230 человек (72 мужчины и 158 женщин). Контрольная группа была сформирована на базе данных генотипирования психически здоровых лиц, проведенного ранее в лаборатории клинической генетики НЦПЗ РАМН. Она включала 328 человек и была сопоставима по полу и возрасту с исследуемыми группами больных. Демографические и патогенетические сведения о больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. То есть все включенные в исследование лица были сопоставимы по возрасту на момент обследования и по возрасту начала болезни. Все они были информированы о целях исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Генотипирование было проведено для трех ранее изученных нами генов. Кроме того, в исследование был включен еще один ген, который кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (МТГФР). Этот фермент участвует в метаболизме гомоцистеина — аминокислоты, повышенный уровень которой в головном мозге связывают с развитием шизофрении [7]. В гене МТГФР был изучен полиморфизм С677Т, являющийся функциональным, т. е. изменяющим функцию кодируемого геном фермента. Аллель Т ассоциирован с более низкой активностью фермента и, соответственно, с повышенным уровнем гомоцистеина. При гомозиготном носительстве (вариант ТТ) уровень ферментативной активности снижен примерно в три раза по сравнению с вариантом СС.

Молекулярно-генетическое исследование проводили следующим образом: ДНК из венозной крови выделяли фенол-хлороформным методом. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции по методикам, описанным ранее для полиморфных маркеров 5-HTTLPR [11], T102C [11], Val66Met [13] и C677T [4]. Генотипы переносчика серотонина были получены для всех больных, рецептора серотонина — для 227 человек, мозгового нейротрофического фактора — для 228 человек, МТГФР — для 225 человек.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Х2 Пирсона для сравнения частот аллелей и генотипов и показателя «отношение шансов» (OR — odds ratio), оценивающего риск заболевания, связанный с наличием определенного генотипа.

Результаты и обсуждение

В таблицах 2–5 даны распределение и частота генотипов по всем изученным генам в группах с «ядерным» и «краевым» вариантами ШАП, шизоаффективны-

ми состояниями при шизофрении и аффективно-бредовыми картинами нешизоаффективной структуры в психотических приступах при шизофрении, а также в контрольной группе психически здоровых лиц.

Для того чтобы проверить, в какой степени различия между больными ШАП и психически здоровыми, выявленные в нашем предыдущем исследовании [1], сохранятся для отдельных подгрупп, изучаемых в настоящей работе, в особенности для нозологически самостоятельного ШАП, на первом этапе анализа данных было проведено сравнение распределения генотипов в трех группах больных шизоаффективным расстройством также с контрольной группой. Для гена переносчика серотонина были обнаружены статистически значимые различия в распределении генотипов между контрольной группой, группой больных с «ядерным» ШАП и шизоаффективными вариантами шизофрении. В обеих группах больных частота генотипа SS, ассоциированного по литературным данным с аффективными расстройствами, была выше, чем в контрольной (соответственно, 35,9% и 28,2% по сравнению с 15,9% в контроле). В группе больных с «краевым» вариантом ШАП частота этого генотипа также была выше (26,4%), чем в контроле, однако различия не достигали принятого уровня значимости (p=0,10). Распределение генотипов рецептора серотонина типа 2А не отличалось от контроля в группе больных с «ядерным» вариантом ШАП. В группах с «краевым» вариантом ШАП и шизоаффективными состояниями при шизофрении была обнаружена тенденция к увеличению частоты генотипа СС, который, по литературным данным, ассоциирован с шизофренией. Не было найдено различий между контролем и группами больных для гена мозгового нейротрофического фактора. Однако при сравнении комбинаций вариантов этого гена с геном переносчика серотонина было обнаружено, что частота комбинации ValVal*SS, ассоциированной по литературным данным с аффективной патологией [8], значимо выше в группе больных с «ядерным» ШАП по сравнению с контролем (28,2% и 11,3%, соответственно X^2=8,3, p=0,004). Для остальных групп больных значимых различий в частоте этого варианта найдено не было. Для гена МТГФР различия в сравнении с контрольной группой выявлены только для группы больных с «ядерным» вариантом ШАП, в которой наблюдалась тенденция (p=0,05) к снижению частоты генотипов, содержащих одну (генотип ТС) или две (генотип ТТ) копии аллеля Т, ассоциированного по литературным данным с шизофренией. Частота этих генотипов составила 35,9% в группе с «ядерным» ШАП и 55,7% в контрольной группе. Таким образом, обнаруженное нами ранее повышение частоты определенных генотипов в клинически и нозологически недифференцированной группе больных, которым был поставлен диагноз ШАП, по сравнению с контрольной группой сохранялось для нозологически самостоятельного варианта ШАП только в случае комбинации ValVal*SS генов мозгового нейротрофического фактора и переносчика серотонина. Кроме того, лишь для этого варианта было обнаружено различие в частоте генотипов МТГФР.

Далее был проведен следующий этап анализа данных для того, чтобы выявить различия в распределении изученных генотипов в группах больных с нозологически самостоятельными вариантами ШАП, шизоаффективными состоя-

ниями при шизофрении и шизофренией с аффективно-бредовыми приступами нешизоаффективной структуры. Для гена переносчика серотонина такие различия наблюдались на уровне тенденции между группой больных с «ядерным» вариантом ШАП и двумя группами больных шизофренией (p=0,10). В группе больных с «ядерным» вариантом ШАП частота генотипа SS была выше, по сравнению с краевым вариантом ШАП различий выявлено не было. Для генов рецептора серотонина и мозгового нейротрофического фактора различия между группами отсутствовали. Частота комбинации ValVal*SS в группе больных с «ядерным» вариантом ШАП была выше, чем в каждой из остальных групп больных, на уровне тенденции (p=0,07), а при сравнении этого показателя с данными в объединенной группе больных шизофренией различия достигали статистической значимости (28,2% и 13,5%, соответственно, X^2=4,6, p=0,03). Аналогичная закономерность наблюдалась для гена МТГФР: в группе больных с «ядерным» вариантом ШАП частота генотипов (TC + CC) была выше, чем в обеих группах больных шизофренией (35,9% и 58,3%, соответственно, X^2=6,5, p=0,01).

Таблица 1. Демографические и патогенетические показатели в группах больных с различными вариантами психозов

Вариант психоза	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Средний возраст на момент обследования, годы	Средний возраст к началу болезни, годы
«Ядерный» ШАП	9 (30)	30 (70)	30,3 (10,3) *	24,5 (7,5) *
«Краевой» ШАП	23 (40,3)	34 (59,6)	30,7 (9,9)	24,3 (6,5)
Шизоаффективные состояния при шизофрении	15 (28,3)	38 (71,7)	31,7 (11,4)	25,2 (7,2)
Шизофрения с аффективно-бредовыми (нешизоаффективными) расстройствами в структуре приступов	25 (30,9)	56 (69,1)	31,6 (9,8)	25,7 (8,2)
Психически здоровые люди (контроль)	122 (37,2)	206 (62,8)	31,92 (13,2)	

** В скобках приведено стандартное отклонение.*

Выявленные отличия позволяют говорить о том, что «ядерный» вариант как типичный для нозологически самостоятельного ШАП имеет генетический профиль, отличающий его от других форм эндогенных психозов, протекающих с шизоаффективными расстройствами. В частности, было установлено, что в подгруппе шизоаффективного варианта шизофрении и шизофрении с аффективно-

бредовыми картинами нешизоаффективной структуры в приступах частота определенных генотипов практически совпадает, т. е. правомерно говорить о том, что эти данные определяются нозологической принадлежностью заболевания к шизофрении, а не особенностями психопатологической картины его проявлений.

Как показали результаты исследования, на основании полученных результатов можно рассчитать величину, оценивающую шансы правомерности постановки диагноза ШАП у больного с учетом его генотипов. Мы проверили несколько моделей, в которые включали различное число генотипов в разных сочетаниях и рассчитывали степень шансов в каждом случае. Так, при наличии комбинации ValVal*SS и генотипа СС МТГФР шансы наличия диагноза нозологически самостоятельного ШАП в его «ядерном» (типичном) варианте была выше в 2,7 раза (доверительный интервал при 95%-ном уровне вероятности — 0,9–7,6), чем диагноза шизофрения.

Следует отметить, что поскольку это исследование является первым в своем роде и выполнено на небольших выборках, полученные результаты можно рассматривать в качестве задела для проведения более основательных исследований, которые могут подтвердить правомерность выделения ШАП как самостоятельной диагностической категории в нозографии эндогенных психозов.

Таблица 2. Распределение генотипов переносчика серотонина в исследуемых группах больных

Вариант психоза	Генотипы			
	LL	LS	SS	Всего
«Ядерный» ШАП	12 (30,8)	13 (33,3)	14 (35,9) *	39 (100)
Краевой ШАП	21 (36,8)	21 (36,6)	14 (26,4)	56 (100)
Шизоаффективные состояния при шизофрении	19 (35,8)	19 (35,8)	15 (28,2)**	53 (100)
Шизофрения с аффективно-бредовой (нешизоаффективной) структуры	28 (34,6)	37 (45,7)	16 (19,7)	81 (100)
Психически здоровые люди	122 (37,3)	153 (46,8)	53 (15,9)	328 (100)

Примечание. Приведено число генотипов, в скобках указана частота генотипа в процентах.

** — различия значимы по сравнению с контрольной группой (χ^2= 9.1, p=0.003)*

*** — различия значимы по сравнению с контрольной группой (χ^2= 4.6, p=0.03)*

Таблица 3. Распределение генотипов рецептора серотонина типа 2А в исследуемых группах больных

Вариант психоза	Генотипы			
	TT	CT	CC	Всего
«Ядерный» ШАП	7 (17,9)	19 (48,7)	13 (33,4)	39 (100)
Краевой ШАП	7 (12,5)	25 (44,6)	24 (42,8)	56 (100)
Шизоаффективные состояния при шизофрении	8 (15,4)	23 (44,2)	21 (40,4)	52 (100)
Шизофрения с аффективно-бредовой (нешизоаффективной) структуры	13 (16,2)	36 (45,0)	31 (38,8)	80 (100)
Психически здоровые люди	68 (20,7)	141 (42,9)	119 (36,4)	328 (100)

Примечание. Приведено число генотипов, в скобках указана частота генотипа в процентах.

Таблица 4. Распределение генотипов мозгового нейротрофического фактора в исследуемых группах больных

Вариант психоза	Генотипы			
	ValVal	ValMet	MetMet	Всего
«Ядерный» ШАП	29 (74,3)	9 (23,1)	1 (2,6)	39 (100)
Краевой ШАП	34 (60,7)	20 (35,7)	2 (3,6)	56 (100)
Шизоаффективные состояния при шизофрении	32 (61,5)	17 (32,7)	3 (5,8)	52 (100)
Шизофрения с аффективно-бредовой (нешизоаффективной) структуры	49 (60,5)	28 (34,6)	4 (4,9)	81 (100)
Психически здоровые люди	207 (63,1)	114 (34,7)	7 (2,1)	328 (100)

Примечание. Приведено число генотипов, в скобках указана частота генотипа в процентах.

Таблица 5. Распределение генотипов метилентетрагидрофолатредуктазы в исследуемых группах больных

Вариант психоза	Генотипы			
	CC	CT	TT	Всего
«Ядерный» ШАП	25 (64,1)	12 (30,8)	2 (5,1)	39 (100)
Краевой ШАП	27 (50,0)	20 (37,0)	7 (13,0)	54 (100)
Шизоаффективные состояния при шизофрении	21 (41,1)	24 (47,7)	6 (11,8)	51 (100)
Шизофрения с аффективно-бредовой (нешизоаффективной) структуры	34 (41,9)	43 (34,6)	4 (4,9)	81 (100)
Психически здоровые люди	149 (45,4)	144 (43,9)	35 (10,7)	328 (100)

Примечание. Приведено число генотипов, в скобках указана частота генотипа в процентах.

Литература

1. *Голимбет В.Е., Абрамова Л.И., Каледа В.Г., Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Лаврушина О.М., Бархатова А.Н.* Молекулярно-генетические аспекты дифференциации шизоаффективного психоза и приступообразной шизофрении // Вестник Российской АМН. 2007. № 3. С. 3–7.
2. *Пантелеева Г.П., Бологов П.В.* Клинико-нозологический подход к диагностике шизоаффективного психоза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. 102(9). С. 4–8.
3. *Пантелеева Г.П., Бологов П.В.* Шизоаффективный психоз: нозологическая оценка и дифференциальный диагноз // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. 108(9). С. 4–10.
4. *Голимбет В.Е., Лебедева И.С., Алфимова М.В. и др.* Гены, связанные с метаболизмом гомоцистеина, и функция внимания у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. 110(6). С. 86–89.
5. *Averill P.M., Reas D.L., Shack A., Shah N.N., Cowan K., Krajewski K., Kopecky C., Guynn R.W.* Is schizoaffective disorder a stable diagnostic category: a retrospective examination // Psychiatr Q. 2004. Fall;75(3). S. 215–227.
6. *Benabarre A,, Vieta E., Colom F., Martínez-Arán A., Reinares M., Gastó C.* Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences // Eur Psychiatry. 2001. Apr;16(3). S. 167–172.
7. *Brown A.S., Susser E.S.* Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biological Psychiatry.* 2005. 29: 1175–1180.
8. *Golimbet V., Korovaitseva G., Abramova L., Kaleda V.* The *844ins68* polymorphism of the cystathionine beta-synthase gene is associated with schizophrenia // Psychiatric Research. 2009. Dec 30;170(2–3):168–171.

9. *Golimbet V.E., Alfimova M.V., Manandyan K.K., Mitushina N.G., Abramova L., Kaleda V.G., Oleichik I.V., Yurov Y., Trubnikov V.I.* 5HTR2A gene polymorphism and personality traits in patients with major psychoses // Eur Psychiatry. 2002. 17(1): 24–28.
10. *Lencz T., Lipsky R.H., DeRosse P., Burdick K.E., Kane J.M., Malhotra A.K.* Molecular differentiation of schizoaffective disorder from schizophrenia using BDNF haplotypes // Br J Psychiatry. 2009. Apr;194(4):313–318.
11. *Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D.; Petri S., Benjamin J., Muller C.R., Hamer D.H., Murphy D.L.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // Science. 1996. 274:1527–1531.
12. *Marneros A.* Schizoaffective disorder: clinical aspects, differential diagnosis, and treatment // Curr Psychiatry Rep. 2003. Jul; 5(3):202–205.
13. *Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A., Zhang F., Breen G., Yates P., Sinclair M., Crombie C., Walker N., St Clair D.M.* BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population // Mol Psychiatry. 2005. 10(2): 208–212.

О.Ю. Соколов, Н.В. Кост, О.О. Андреева,
Е.В. Корнеева, В.К. Мешавкин, Ю.Н. Тараканова,
А.К. Дадаян, Ю.А. Золотарев, С.А. Грачев,
И.Г. Михеева, А.А. Зозуля

Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма

Психиатрия. 2010. № 3 (45). С. 29–35.

Аутизм в детском возрасте представлен кругом расстройств, характеризующихся нарушением психического развития, аутистической формой контактов с окружающими, расстройствами речи, моторики, стереотипностью деятельности и поведения, приводящими к социальной дезадаптации [5]. Данные о распространенности аутистических расстройств противоречивы: от 4,5 на 10 000 [17] до 50–90 на 10 000 [31], что может указывать на различия в диагностических подходах. Клиническая и патогенетическая неоднородность детского аутизма позволяет говорить о расстройствах аутистического спектра [12]. В МКБ-10 аутистические расстройства описываются в следующих рубриках: Детский аутизм (F84.0), Синдром Аспергера (F84.5, аутистическая психопатия, высокофункциональный аутизм), Синдром Ретта (F84.2), атипичный аутизм (F84.1) и пр. В отличие от синдромального подхода МКБ-10, в НЦПЗ РАМН разработана «Классификация аутистических расстройств в детстве», основанная на этиологическом разделении. Согласно этой классификации, выделяются: детский аутизм эндогенного генеза (синдром Каннера, синдром Аспергера, детский процессуальный аутизм); детский аутизм экзогенного генеза (аутистические расстройства при органическом поражении ЦНС, аутистические психогенные расстройства); аутистические расстройства при генетически обусловленной патологии (синдром Ретта, синдром Мартина-Белл и др.); аутистические расстройства неустановленного генеза.

К настоящему времени выдвинуто множество гипотез возникновения аутизма. В общих чертах их можно разбить на две основные теории. Первая, генетическая, утверждает, что аутизм — врожденная дисфункция мозга, поскольку более чем в половине случаев прослеживается наследственный характер заболевания. Действительно, обнаружено множество генов-кандидатов, однако эффект каждого из них по отдельности очень мал [6]. Как известно, аутизмом страдают также дети из семей с неотягощенной наследственностью. Для объяснения подобных случаев разработана вторая теория, теория внешних факторов, представляющая аутизм как приобретенное заболевание, следствие патологии беременности, родовых травм, инфекций, отравления тяжелыми металлами, вакцинаций и пр. Однако далеко не всегда при подобных поражениях развивается именно аутизм. Поэтому все больше исследователей сходятся во мнении, что «аутизм является

результатом влияния множества факторов, действующих на стадии развития» [20]. Иными словами, аутизм — драматическое совпадение генетической предрасположенности и влияния повреждающих внешних факторов.

Одной из своеобразных синтетических теорий, учитывающих и генетическую предрасположенность, и роль экзогенных факторов, является опиоидная теория аутизма. На возможную вовлеченность эндогенной опиоидной системы в патогенез аутистических расстройств обратил внимание в 1979 году Panksepp [22]. Он впервые отметил сходство симптомов аутизма и эффектов длительного использования морфина у людей: низкую болевую чувствительность, задержку в развитии, снижение социальных контактов, и предположил, что у детей с аутизмом может быть повышено содержание бета-эндорфина в организме. В серии последующих экспериментов было показано, что содержание эндогенных опиоидов в плазме крови [16], клетках крови [8] и в ликворе [11, 21] при аутизме действительно повышено, причем не только у детей, но и у более чем половины матерей [33]. О возможном опиоидном механизме патогенеза аутизма свидетельствует тот факт, что блокатор опиоидных рецепторов налтрексон улучшает в ряде случаев клиническую картину аутизма [15]. Предполагается, что наблюдаемый при аутизме высокий уровень эндогенных опиоидов может быть связан с генетически детерминированной редукцией активности ряда ключевых пептидаз [23, 28].

С открытием опиоидных пептидов пищевого происхождения — казоморфинов (КМ), продуктов гидролиза казеина молока, глиадо- и глютеноморфинов, продуктов гидролиза белков злаковых культуры — возникла новая разновидность опиоидной теории — «экзорфиновая теория аутизма». Согласно опиоидной гипотезе участие КМ в развитии аутизма сводится к следующей цепи событий: нарушение функционирования желудочно-кишечного тракта из-за дефектов развития, наследственной предрасположенности и/или инфекционных заболеваний приводит к снижению активности ферментов деградации белков и пептидов, повышению проницаемости кишечного барьера и, как следствие, к гиперпептидемии и появлению в крови ребенка казоморфинов, а также глиадо- и глютеноморфинов. Способствовать накоплению биологически активных пептидов может также низкая активность пептидаз, непосредственно циркулирующих в крови. В конечном счете экзорфины проникают в мозг, где оказывают действие на опиоидную и связанные с ней другие нейрохимические системы, приводя к развитию симптоматики заболеваний аутистического спектра. Отягощающим фактором здесь служат различные травмы мозга, инфекционные поражения, приводящие к высокой проницаемости гемато-энцефалического барьера [28].

Итак, предполагается, что повышенное содержание КМ в организме может являться патогенетическим звеном в развитии аутизма. Каково же возможное участие казоморфинов в патогенезе аутизма? Ранее нами было впервые продемонстрировано наличие КМ-7 быка и человека в крови детей первого года жизни, находящихся на разных видах вскармливания, и показана взаимосвязь содержания КМ-7 с уровнем психомоторного развития (ПМР) детей [3]. Причем у детей с задержкой ПМР выявлена повышенная концентрация КМ-7 в крови, по сравнению с нормально развивавшимися детьми, получавшими искусственные смеси

на основе коровьего молока. То есть избыток бычьего КМ-7 связан с нарушением ПМР детей первого года жизни [2, 14].

С целью подтверждения данной гипотезы мы провели пилотное исследование содержания бычьего КМ-7 (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile) в моче детей с аутизмом. Для этого нами был разработан высокочувствительный метод иммуноферментного определения бычьего КМ-7 в моче. Методом обратно-фазной и гель-фильтрационной высокоэффективной жидкостной хроматографии было продемонстрировано соответствие детектируемого в ИФА иммунореактивного материала бычьему КМ-7 [14]. Минимальное детектируемое количество составило 10 пг, что почти на порядок выше чувствительности известных масс-спектрометрических методов [10].

Обследовано 20 детей (5 детей с детским аутизмом, 5 с синдромом Аспергера; 10 здоровых, возраст 4–8 лет). Набор клинического материала осуществлялся на базе Центра психолого-педагогической реабилитации и коррекции Тверской г. Москвы. Состояние 5 детей соответствовало критериям детского аутизма, F84.0 по МКБ-10, и характеризовалось кататоно-регрессивной симптоматикой, развившейся в 2 случаях на фоне диссоциированного дизонтогенеза, в 3 случаях — на фоне нормального онтогенеза. Состояние 5 детей соответствовало критериям синдрома Аспергера, F84.5 по МКБ-10, в 2 случаях присутствовала аффективная симптоматика. Интеллект был нормален в 3 случаях, в 2 случаях негрубо снижен.

Особенности выделения белка с мочой оценивали по уровню микроальбуминурии в утренней порции мочи, определяемому пирогалоловым методом. Уровень микроальбуминурии у больных детским аутизмом был выше, чем у больных с синдромом Аспергера и здоровых, $p<0.05$, что хорошо согласуется с данными литературы о повышенной микроальбуминурии в рамках дисметаболического синдрома, характерного для детского аутизма [18], но не для синдрома Аспергера [30].

Концентрация бычьего КМ-7 в моче больных составила 91±10 пг/мл и была достоверно выше, чем у здоровых детей (58±7 пг/мл). В группе больных более высокий уровень КМ-7 отмечался у детей с детским аутизмом, чем у детей с синдромом Аспергера: 104±10 и 75±18 пг/мл соответственно, $p<0.05$. Концентрации КМ-7 не коррелировали с уровнем микроальбуминурии ни в группе больных, ни в группе здоровых, то есть повышение содержания казоморфина в моче не связано с нарушением фильтрующей функции почек.

Абсолютно неожиданным явилось наличие в моче здоровых детей бычьего КМ-7. По-видимому, в норме сквозь слизистую ЖКТ могут проходить не только ди- и трипептиды, но и несколько более крупные пептидные молекулы. Можно предположить, что широкоизвестный успокаивающий эффект теплого молока, выпитого ребенком перед сном, связан с действием именно казоморфинов.

Итак, на первом этапе был установлен избыток казоморфинов в моче детей с аутистическими расстройствами. Несомненно, начатые исследования требуют продолжения, однако уже сейчас, несмотря на малую численность обследованных больных ($n=10$), полученные данные указывают на наличие прямой корреляции между концентрацией казоморфинов и тяжестью заболевания, оцениваемой в баллах по Childhood Autism Rating Scale (коэффициент ранговых корреляций

Спирмана составил 0.85, p<0,01). Полученные результаты хорошо согласуются с данными ВЭЖХ о высоком уровне пептидурии при аутистических расстройствах у детей, причем уровень пептидурии отражает тяжесть заболевания — чем ярче клинические проявления заболевания, тем выше концентрация пептидов, и КМ в том числе [24, 28]. Складывается впечатление, что высокий уровень бычьего КМ-7 обусловлен недостаточно слаженной системой протеолиза и выведения изучаемого пептида. На это указывает и ранее установленный факт, что у грудных детей с задержкой ПМР, в отличие от нормально развивающихся младенцев, высокий уровень КМ быка в крови наблюдался даже после шестичасового ночного перерыва в кормлении [2].

Известно, что основным ферментом деградации КМ является дипептидилпептидаза 4 (ДПП4, ЕС 3.4.14.5), которая способна расщеплять пролинсодержащие связи в молекуле казоморфина. ДПП4 широко распространена в организме человека, она функционирует в ЖКТ, почках, иммунокомпетентных клетках (CD26). В экспериментах на животных показано, что дефект гена ДПП4 приводит к резкому повышению содержания пролинсодержащих пептидов в крови и моче нокаутных мышей и крыс» [9, 32]. Поскольку у обследованных детей не было жалоб со стороны работы ЖКТ, то можно предположить, что один из механизмов накопления КМ у пациентов может быть связан с дефектом ДПП4. Нарушение активности этой пептидазы может носить как наследственный характер, так и приобретенный. Показано, что ДПП4 — сериновая пептидаза, весьма чувствительна к действию неблагоприятных факторов внешней среды: отравление фосфорорганическими веществами, солями тяжелых металлов негативно сказываются на ее активности. Учитывая этот факт, ряд авторов высказывает предположение о провоцировании аутистических расстройств многодозовыми вакцинами, содержащими в качестве консерванта соли ртути [13, 35].

На втором этапе исследования мы попытались исследовать возможные механизмы патогенетического действия КМ при аутизме. Широко известна способность этих пептидов взаимодействовать с опиоидными рецепторами, однако далеко не все их биологические эффекты можно объяснить воздействием только на эндогенную опиоидную систему [26, 27]. Поскольку многие авторы логично предполагают участие серотониновой системы в патогенезе аутизма, мы исследовали способность КМ-7 влиять на эту систему.

Радиорецепторным методом было показано, что КМ-7 вытесняет ^{3}H-спиперон из 5-НТ$_2$ рецепторов фронтальной коры мозга крыс — ЕС$_{50}$ 8±1 мкМ [29]. Далее было установлено, что человеческий и бычий КМ-7 дозозависимо блокируют серотонин-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека *in vitro*, то есть проявляют свойства антагонистов 5-НТ$_2$-рецепторов. IC$_{50}$ КМ-7 человека и быка составило, соответственно, 5±1 и 20±4 мкМ [4].

В экспериментах in vivo нами показано, что КМ-7 человека и быка обладают сравнимой способностью снижать поведенческие проявления индуцированной 5-гидрокситриптофаном гиперфункции серотониновой системы мышей в тесте «встряхивание головой». Эффект КМ-7 был дозозависимым и становился достоверным (p<0,01) при введении пептидов в дозе 1 мг/кг. В этой дозе пептиды поч-

ти в 2 раза снижали выраженность гиперкинеза. Эффекты КМ-7, зарегистрированные в данном тесте, можно объяснить обнаруженными ранее у этих пептидов свойствами антагонистов серотониновых рецепторов. При этом одновременное с пептидами введение антагониста опиоидных рецепторов налоксона приводило к полной блокаде обнаруженных эффектов КМ, что свидетельствует об участии опиоид-зависимого звена в механизме их влияния на серотониновую систему [1].

Таким образом, тремя независимыми методами нами впервые установлена способность КМ-7 взаимодействовать с серотониновой системой, причем КМ проявляют свойства антагонистов 5-НТ2-рецепторов. Следовательно, их повышенное содержание может патогенетически влиять не только на опиоидную, но и на серотониновую систему ребенка и способствовать развитию аутистической патологии.

Одним из возможных способов борьбы с повышенным содержанием КМ у больных аутизмом является назначение бесказеиновых диет или ферментных препаратов, способствующих полному расщеплению казеина в ЖКТ. В ряде случаев такой подход приводит к клиническому улучшению, причем чем меньше ребенок, тем лучше он реагирует на диетотерапию [34]. Так, по данным Института аутизма Великобритании введение бесказениновой диеты улучшает состояние в 60–65% случаев, а полное удаление молока из рациона эффективно в 55%. Интересно отметить, что в первые дни введения диеты у некоторых детей наблюдается состояние, сходное с «синдромом отмены» у опийных наркоманов, что также свидетельствует в пользу опиоидной теории аутизма. Кроме того показано, что после диетотерапии уровень пептидурии значительно снижается [25].

Вместе с тем очевидно, что в связи с полиэтиологичностью заболевания поголовное введение диеты при аутизме неразумно. Необходимо четкое выделение группы больных, применение диеты которым будет патогенетически обоснованным [34]. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что иммуно-ферментное определение содержания казоморфинов в моче больных может быть использовано в диагностических целях и для назначения диеты и/или ферментных препаратов, содержащих ДПП4.

Итак, показано, что КМ, являясь антагонистами серотониновых и агонистами опиоидных рецепторов, могут при повышенных концентрациях патогенетически влиять на опиоидную и серотониновую системы и, в ряде случаев, приводить к развитию расстройств аутистического спектра.

Литература

1. *Зозуля А.А.* Блокируемое налоксоном подавление бета-казоморфинами-7 человека и быка поведенческих проявлений гиперфункции серотонинергической системы мышей в тесте «встряхивание головой» / Зозуля А.А., Кост Н.В., Мешавкин В.К., Соколов О.Ю. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т. 72(2). С. 3–5.
2. *Михеева И.Г.* Опиоидные пептиды экзогенного происхождения (β-казоморфины) и психомоторное развитие детей грудного возраста, влияние различных видов вскармливания / Михеева И.Г., Курасова О.Б., Корнеева Е.В., Кост Н.В. и др. // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 3. С. 66–69.

3. *Соколов О.Ю.* Регуляторные пептиды и психомоторное развитие детей грудного возраста / Соколов О.Ю., Кост Н.В., Курасова О.Б., Дмитриев А.Д. и др. // Вестник РАМН, 2007. № 3. С. 33–39.
4. *Соколов О.Ю.* Взаимодействие β-казоморфинов-7 с 5-HT_2-серотониновыми рецепторами / Соколов О.Ю., Пряникова Н.А., Кост Н.В., Золотарев Ю.А. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. № 11. С. 595–597.
5. *Тиганов А.С.* Современные подходы к пониманию аутизма в детстве / Тиганов А.С., Башина В.М. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. № 105(8). С. 4–13.
6. *Abrahams B.S.* Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology / Abrahams B.S., Geschwind D.H. // Nat Rev Genet. 2008. May. 9(5):341–355.
7. *Brambilla F.* Beta-endorphin and cholecystokinin 8 concentrations in peripheral blood mononuclear cells of autistic children / Brambilla F., Guareschi-Cazzullo A., Tacchini C., Musetti C. et al. // Neuropsychobiology. 1997. 35(1):1–4.
8. *Cazzulo A.G.* Beta-endorphin levels in peripheral blood mononuclear cells and long-term naltrexone treatment in autistic children / Cazzulo A.G., Musetti M.C., Musetti L., Bajo et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. (1999) 9:361–366.
9. *Debarati M.* Peptidase Substrates via Global Peptide Profiling / Debarati M., Tagore, Whitney M., Nolte, John M., Neveu, Roberto Rangel et al. // Nat Chem Biol. 2009. January; 5(1):23–25.
10. *Dettmer K.* Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC-tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory / Dettmer K., Hanna D., Whetstone P., Hansen R., Hammock B.D. // Anal Bioanal Chem. 2007. Aug; 388(8):1643–1651.
11. *Gillberg C.* Endorphin activity inchildhood psychosis. Spinal fluid levels in 24 cases / Gillberg C., Terenius L., Lonnerholm G. // Arc. Gen. Psychia. (1985) 42:780–783.
12. *Gillberg Ch.* Autism spectrum disorders / In: 16-th World Congress of International Association for child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (Berlin, 22–26 august 2004) // Darmstadt. 2004. 3.
13. *Karin B.* Thimerosal and Autism? / Karin B., Nelson and Margaret L., Bauman // Pediatrics. 2003. 111; 674–679.
14. *Kost N.V.* Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development / Kost N.V., Sokolov O.Y., Kurasova O.B., Dmitriev A.D. et al. // Peptides. 2009. Oct; 30(10):1854–1860.
15. *Leboyer M.* Opiate hypothesis in infantile autism? Therapeutic trials with naltrexone / Leboyer M., Bouvard M.P., Launay J.M., Recasens C. et al. // Encephale. 1993. Mar-Apr; 19(2):95–102.
16. *Leboyer M.* Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives / Leboyer M., Philippe A., Bouvard M., Guilloud-Bataille et al. // Biol Psychiatry. 1999. Jan 15; 45(2):158–163.
17. *Lotter V.* Epidemiology of autistic condition in young children in prevalence // Social Psychiat. 1966; 1:124–137.
18. *Manzi B.* Autism and metabolic diseases / Manzi B., Loizzo A.L., Giana G., Curatolo P.J. // Child Neurol. 2008. Mar; 23(3):307–314.

19. *Muhle R.* The genetics of autism / Muhle R., Trentacoste S.V., Rapin I. // Pediatrics. 2004. May; 113(5):472–486.
20. *Müller R.A.* The study of autism as a distributed disorder // Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007.13(1):85–95.
21. *Nagamitsu S.* CSF beta-endorphin levels in patients with infantile autism / Nagamitsu S., Matsuishi T., Kisa T., Komori H. et al. // Autism Dev Disord. 1997. Apr; 27(2):155–63.
22. *Panksepp J.* A neurochemical theory of autism // Trends Neurosci. 1979. 2:174–177.
23. *Persico A.M.* Adenosine deaminase alleles and autistic disorder: case control and family-based association studies / Persico A.M., Militerni R., Bravaccio C. // Am. J. Med. Gen. 2000. 96:784–790.
24. *Reichelt K.L.* Biologically active peptide containing fractions in schizophrenia and childhood autism. / Reichelt K.L., Hole K., Hambergera A. // Adv. Bio. Psychopharm. 1981. 28:627–643.
25. *Reichelt K.L.* The possibility and probability of a gut-to-brain connection in autism / Reichelt K.L., Knivsberg A.M. // Ann Clin Psychiatry. 2009. Oct-Dec; 21(4):205–211.
26. *Rüthrich H.L.* Influence of beta-casomorphins on apomorphine-induced hyperlocomotion. / Rüthrich H.L., Grecksch G., Matthies H. // Pharmacol Biochem Behav. 1993. Jan; 44(1):227–231.
27. *Rüthrich H.L.* Influence of modified casomorphins on yawning behavior of rats / Rüthrich H.L., Grecksch G., Matthies H. // Peptides. 1992. Jan-Feb; 13(1):69–72.
28. *Shattock P.* Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention / Shattock P., Whiteley P. // Expert Opin Ther Targets. 2002. Apr; 6(2):175–183.
29. *Sokolov O.Yu.* Influence of human B-casomorphin-7 on specific binding of 3H-spiperone to the 5-HT2-receptors of rat brain frontal cortex / Sokolov O.Yu., Kost N.V., Zolotarev Yu.A., Ryukert E.N. and Zozulya A.A. // Protein & Peptide Letters. 2006. 13:169–170.
30. *Sponheim E.* Urine peptide patterns in children with milder types of autism / Sponheim E., Myhre A.M., Reichelt K.L., Aalen O.O. // Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 May 25; 126(11):1475–1477. 31. The autistic spectrum — a handbook // NAS, 393 City Road, London EC1V 1NE, UK, 1999.
32. *Tiruppathi G.* Hydrolysis and transport of proline-containing peptides in renal brush-border membrane vesicles from dipeptidylpeptidase IV positive and dipeptidylpeptidase IV-negative rat strains / Tiruppathi G., Miyamoto Yi., Ganapathy V., Roesel R. et al. // J. Biol. Chem.1990. Vol. 265. No.3. 1476–1483.
33. *Tordjman S.* Pain reactivity and plasma beta-endorphin in children and adolescents with autistic disorder / Tordjman S., Anderson G.M., Botbol M., Brailly-Tabard et al. // PLoS One. 2009. Aug 26; 4(8):5289.
34. *Whiteley P.* The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders / Whiteley P., Haracopos D., Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Parlar S., Jacobsen J., Seim A., Pedersen L., Schondel M., Shattock P. // Nutr Neurosci. 2010. Apr; 13(2):87–100.
35. *Young H.A.* Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink / Young H.A., Geier D.A., Geier M.R. // J Neurol Sci. 2008. Aug 15; 271(1–2):110–118.

А.С. Тиганов, Ю.Б. Юров,
С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров

Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней

Вестник РАМН. 2012. № 9. С. 45–53.

Введение

Непостоянство или нестабильность генома на уровне последовательности ДНК или хромосом — ключевая особенность наследственного аппарата всех без исключения живых организмов, включая человека. Генетическая изменчивость (нестабильность), затрагивающая геном половых клеток, наследуется в ряду поколений клеток и организмов, обеспечивает не только филогенетическое разнообразие генов и хромосом между видами в ходе эволюции, но также лежит в основе различных патологических процессов, нарушающих структуру и функции генома [1, 2]. Однако многие широко распространенные и социально значимые заболевания, например, онкологические, иммунологические и многие генетические в значительной степени обусловлены нарушениями генома, происходящими не в половых, а в соматических клетках на разных стадиях онтогенеза [3–5]. Нестабильность генома в онтогенезе проявляется в клетках разных тканей и органов, включая головной мозг. Наиболее частой формой приобретенных геномных изменений является, по-видимому, нестабильность хромосом (CIN – Chromosome INstability) или анеуплоидия [4]. Анеуплоидия или изменение числа хромосом в клетке затрагивает одновременно сотни или тысячи генов, является наиболее злокачественной формой геномной нестабильности (GIN — Genome INstability). У человека в клетках центральной нервной системы (ЦНС) анеуплоидия проявляется почти на все этапах внутриутробного развития, достигая самого высокого уровня в первом триместре пренатального развития [6–8]. После рождения уровень CIN в клетках головного мозга значительно снижается, по-видимому, за счет запрограммированной смерти аномальных клеток с хромосомными и геномными нарушениями. Это приводит, по крайней мере, к тройному уменьшению уровня нестабильности (анеуплоидии) в клетках ЦНС после рождения [6, 9–11]. Однако, сохраняясь благодаря ошибкам при клеточном (митотическом) делении и последующем отборе нормальных и пораженных (анеуплоидных) клеток, такая нестабильность может дать начало различным патологическим состояниям. В частности, CIN, проявляющаяся как соматически приобретенная анеуплоидия,

связана с нарушениями пренатального развития, хромосомными синдромами, раком и заболеваниями мозга [3, 12–18]. Поэтому приобретенную геномную нестабильность (GIN), инициированную CIN/анеуплоидией, можно рассматривать, с одной стороны, как феномен, неразрывно связанный с развитием мозга, и с другой — как механизм, обуславливающий развитие патологии мозга в постнатальный период. Кроме того, связанные с GIN и CIN патологические проявления неизменно наблюдаются при старении человека и, предположительно, являются следствием нарушений сегрегации хромосом в ходе митоза на поздних этапах онтогенеза. Нельзя также исключить неблагоприятное влияние нестабильности генома в ходе онтогенеза, например, из-за накопления мутаций в процессе репарации повреждений ДНК или аномальной репликации ДНК в ходе взрослого нейрогенеза в гиппокампе (гипотеза репликационного стресса), а также в результате пролиферативных процессов с вовлечением глиальных клеток [19–22]. Последнее, однако, остается предположением, требующим экспериментального подтверждения, потому что GIN, CIN и анеуплоидии наблюдаются в тканях головного мозга, которые состоят преимущественно из постмитотических неделящихся клеток. Недавно была предложена оригинальная гипотеза для разрешения этого парадоксального явления, рассматривающая возможные онтогенетические изменения генома в ходе старения мозга, учитывающие влияние GIN/CIN на клеточный гомеостаз [22–23]. К сожалению, в настоящее время не существуют общепринятых концепций и нейробиологических теорий относительно значения нестабильности соматического генома для психического здоровья или продолжительности жизни.

Тем не менее известно, что вариации или нестабильность генома, проявляющиеся на хромосомном уровне (численные и структурные аномалии хромосом) являются наиболее частой генетической причиной нарушения психики [24–26]. В частности, по данным разных исследователей, подобные формы геномных вариаций связаны с 30–50% случаев умственной отсталости у детей, 1–10% — шизофрении, 5–40% — аутизма [5, 9, 27–29]. Известно, что патогенез такого распространенного и социально значимого заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА), связан с субмикроскопическими вариациями на хромосомном уровне (дупликации гена белка-предшественника бета-амилоида) [18, 30–31], а также анеуплоидизацией тканей центральной нервной системы (ЦНС) [5, 27]. Более того, некоторые заболевания, которые рассматривают также в качестве молекулярных моделей нейродегенерации, представляют собой синдромы хромосомной нестабильности (например, атаксия-телеангиэктазия или АТ) [18]. Это позволяет сделать вывод о том, что геномные вариации, в частности анеуплоидия, являются одним из наиболее значимых генетических факторов предрасположенности ко многим психическим и нейродегенеративным заболеваниям [25, 27].

Для того чтобы оценить современное состояние исследований в области нейробиологии и геномики, а также оценить возможную роль нестабильности генома в этиологии и патогенезе психических болезней, необходимо рассмотреть экспериментальные данные и существующие гипотезы о роли нестабильности генома человека и головного мозга в норме и при нервной и психической патологии.

Цель настоящей работы заключается в рассмотрении результатов исследований, проведенных в экспериментальных и клинических подразделениях и лабораториях НЦПЗ РАМН, направленных на анализ нестабильности генома в клетках головного мозга в норме и при таких психических заболеваниях как аутизм, шизофрения и болезнь Альцгеймера. Помимо этого, в обзоре обсуждаются наиболее значимые исследования зарубежных исследователей, работающих в этой области экспериментальной медицины на стыке психиатрии, генетики и нейробиологии. Обсуждаются возможности цитогенетики и геномики мозга — нового научного направления, цель которого — интегрировать знания о геноме на клеточном и молекулярном уровнях в норме и при патологии мозга, а также использовать их в контексте клинической, диагностической и терапевтической практики.

Нестабильность соматического генома во время пренатального развития

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о необычно высоком уровне соматических геномных вариаций (СГВ) и нестабильности генома у эмбрионов человека. До 50–70% эмбрионов являются анеуплоидными, представляя, следовательно, случаи нестабильного генома в результате мейотического нерасхождения [4, 10, 32–35]. Однако подавляющее большинство анеуплоидных эмбрионов, вероятно, спонтанно абортируются на последующих стадиях развития [9, 23, 35]. Тем не менее исследование преимплационных эмбрионов, которые демонстрируют геномную нестабильность на следующих онтогенетических стадиях, выявляет почти во всех образцах возникновение анеуплоидию или хромосомные аберрации, затрагивающее не менее 20–50% клеток [8, 32, 36]. Уровень соматической нестабильности, вероятно, уменьшается в ходе пренатального развития за счет селективного отбора в пользу нормальных диплоидных клеток [9, 22]. Экспериментальный анализ анеуплоидии в клетках спонтанных абортов и при некоторых болезнях мозга у детей подтверждает эти предположения [36–37]. Другая особенность CIN во время ранних стадий онтогенеза — способность ограничиваться (определенной) тканью. Наглядным примером является хорошо известный феномен хромосомного мозаицизма, ограниченного плацентой, который, согласно данным пренатальной диагностики, идентифицируется приблизительно в 1–2% нормальных беременностей [38]. Другая подтвержденная причина тканеспецифичного хромосомного мозаицизма — ограничение анеуплоидии в развивающемся мозге [7]. Эмбриональные ткани яичника, вероятно, показывают также повышенные уровни анеуплоидии с вовлечением хромосомы 21 [33]. Кроме того, неслучайное тканеспецифичное распределение кариотипически аномальных клеток наблюдается при анеуплоидии, связанной с наличием дополнительных маркерных хромосом [39]. В табл. 1 суммированы последние данные по вариациям CIN в ходе развития человека. Это наблюдения свидетельствуют о том, что множество CIN-связанных процессов действительно происходят в за-

родышах человека и предлагают определенную роль СВГ в пренатальном развитии. CIN, проявляющаяся как анеуплоидия, вероятно, воздействует на нормальное формирование плаценты у человека [40]. Что касается других типов развития CIN и анеуплоидий, их роль может быть установлена в сравнении с СГВ, наблюдаемыми после рождения.

СГВ во время постнатальной жизни: поздний онтогенез и болезни старения

Сравнение уровня анеуплоидий в нормальном развивающемся (эмбриональном) и взрослом мозге показывает трехкратное сокращение числа аномальных клеток после рождения [7, 41]. В то же время исследования анеуплоидии в нормальном мозге в постнатальный период жизни не выявили значительных межиндивидуальных вариаций в уровне мозаичной анеуплоидии и CIN в ходе онтогенеза [23]. Однако наличие онтогенетических вариаций генома удалось обнаружить в случае заболеваний, связанных с ускоренным или патологическим старением [22, 23]. В настоящее время существует более 30 болезней, которые прямо или косвенно связаны с GIN, CIN и старением. Однако только немногие из них были оценены в свете вариаций генома, проявляющихся как GIN или CIN. Среди них такой моногенный CIN синдромы, как атаксия-телеангиектазия (AT), болезнь Альцгеймера и синдром Дауна (трисомия хромосомы 21) [27, 33, 42–43]. Обнаружено, что возрастание уровня анеуплоидии в онтогенезе, по-видимому, характерно для болезней, ассоциированных с преждевременным старением (например, AT) [18, 41], а также наблюдается и в малигнизированных тканях [3, 44]. Табл. 2 суммирует естественные вариации генома при нормальном старении и заболеваниях, связанных с аномальным старением.

Очевидно, что, независимо от стадии онтогенеза, рост GIN и CIN вызывает фенотипы старения (табл. 2). Однако онтогенетические вариации генома при старении более очевидны в исследованиях нормально стареющих клеток и тканей [45–51]. GIN и CIN (анеуплоидии) вызывают широкий спектр болезней и в детстве, и в зрелом возрасте [5, 10, 15, 24]. Помимо этого, описаны некоторые специфические проявления GIN/CIN, такие как унипарентальная дисомия при ограниченном плацентой мозаицизме [52], а также случаи хромосомного мозаицизма низкого уровня у детей и взрослых [4, 5, 7]. Это, по-видимому, предполагает, что «GIN'n'CIN» гипотеза старения мозга человека [22], также справедлива и для других тканей в организме человека. Таким образом, можно отметить следующие особенности онтогенетических геномных вариаций в норме, установленных для GIN, CIN или анеуплоидий: (1) СГВ достигает самого высокого уровня во время раннего внутриутробного развития, когда GIN/CIN проявляются в виде возрастания частоты анеуплоидии; (2) после рождения в мозге наблюдается трехкратная редукция анеуплоидных клеток в результате апоптоза; (3) частота анеуплоидии и других форм СГВ, по-видимому, может возрастать в позднем онтогенезе при старении мозга. Это, очевидно, соответствует данным по СГВ

в различных тканях человека, рассматривающих СГВ как главные генетические причины старения [19, 22]. Однако не ясно, как постмитотические и, следовательно, неделящиеся клетки мозга, в первую очередь нейроны, становятся анеуплоидными в ходе онтогенеза посредством механизма митотического деления [22, 23]. Тем не менее данные и наличие синтеза и репликации ДНК в нейронах головного мозга позволяют предположить наличие митотически активных клеток в мозге человека [53–55]. Теоретически, появление анеуплоидных клеток в мозге можно объяснить как результат взрослого нейрогенеза или глиогенеза [56]. Кроме того, показано, что генные мутации, связанные с ранним началом БА, могут приводить к нарушению митотической хромосомный сегрегации и анеуплоидии [30–31]. Чтобы экспериментально попытаться решить этот парадокс были проведены молекулярно-цитогенетические исследования анеуплоидии в мозге при БА [57]. Результаты этой работы позволили предложить модель, предполагающую, что накопление GIN и CIN из-за аномального митотического поведения клеток мозга во время пренатального развития и раннего детства привело к возникновению анеуплоидных по хромосоме 21 клеток и проявлению болезни в позднем онтогенезе [22, 57]. Эта модель вполне согласуется с результатами генетических исследований, выполненных на клетках мозга лабораторных мышей с мутациями гена пресенелина 1, моделирующих моногенную формы БА [30]. Сходный феномен увеличения CIN, вероятно, лежит в основе патогенеза другого нейродегенеративного заболевания — АТ, которое является также ярким примером болезней хромосомной нестабильности, развивающейся на ранних этапах онтогенеза [18, 41]. При АТ геномная и хромосомная нестабильность (GIN/CIN) проявляется в детстве и характеризуется патогенной формой CIN с вовлечением нескольких генонасыщенных хромосом, включая хромосомы 7, 14 и X [41]. Однако нужно иметь в виду, что GIN и CIN в мозге при болезнях старения невозможно оценить в динамике и их проявление оценивается в аутопсийных образцах тканей мозга разных индивидуумов. Поэтому для предшествующих онтогенетических периодов данные о вариациях генома практически недоступны. Для того чтобы получить интегрированное представление о соматических вариациях генома в процессе онтогенеза и их возможной роли в развитии нервных и психических болезней, можно проанализировать имеющиеся данные о возможном происхождении геномных вариаций (соматических, зародышевых или искусственных) и их связи с фенотипами старения в норме и при патологии мозга.

Онтогенетические вариации генома: параллели филогенеза-онтогенеза и обновленная “GIN’N’CIN” гипотеза

Геном человека, по-видимому, подвержен динамическим вариациям во время онтогенеза [23]. Термин «динамический геном» введен для описания процесса перемещения мобильных генетических элементов, изменяющих количество

ДНК в геноме растений и животных. Обнаруженный более 50 лет назад, этот феномен использовался для объяснения многочисленных генетических процессов, включая вариации генома во время филогенеза [58]. Современные концепции в исследовании генома позволяют экстраполировать принципы филогеномики к СГВ [59–62]. Если филогенетические принципы применимы к клеточным популяциям и геномам, то «дарвинский или естественный отбор» на клеточном уровне, вероятно, существует в популяциях клеток при заболеваниях мозга и злокачественных опухолях, а также и при нормальном развитии и старении [59, 62]. По-видимому, возникновение и последующая редукция (элиминация) аномальных клеток с анеуплоидией или CIN/GIN служат защитным механизмом во время пренатального и раннего постнатального периода развития в ходе активной пролиферации клеток и образования тканей и органов. Неполная элиминация жизнеспособности клеток с геномными вариациями, включая анеуплоидию, может приводить к патологическим состояниям, таким как хромосомные и онкологические болезни. В позднем онтогенезе, особенно при старении, наблюдается увеличение числа анеуплоидных клеток (CIN/GIN) из-за сбоя в механизмах элиминации аномальных клеток, или из-за связанных со старением изменений в митотических механизмах в ходе пролиферации клеток. Старение тканей, состоящих преимущественно из постмитотических клеток, вероятно, может быть связано с изменениями геномной экспрессии (эпигенетическое ре-программирование) в нормальных клетках, а также в клетках с аномальным хромосомным набором, образованных на ранних стадиях онтогенеза. Итак, гипотетическая модель «динамического генома» в ходе онтогенеза человека заключается в следующем: СГВ в раннем пренатальном развитии мозга достигают, по-видимому, максимального уровня. На более поздних онтогенетических стадиях развития мозга часть клеток с измененным геномом элиминуется в результате апоптоза; на более поздних онтогенетических стадиях вновь наблюдается рост СГВ, и это связано со старением (рис. 1) [22].

В настоящее время почти все исследования в областях генетики и геномики человека оперируют со «средним геномом клетки». Такой подход дает возможность определять геномные вариации между индивидуумами. Хотя применение таких технологий в геномных исследованиях неизбежно, СГВ не может быть адекватно описана методами анализа ДНК, выделенной из большого пула клеток. Намного меньше внимания обращено на такие явления, как онтогенетические вариации генома, которые невозможно оценить, изучая «средний геном клетки». Геномные исследования отдельных клеток более сложны, и их результаты намного трудней интерпретировать [63]. Будущее геномных исследований, вероятно, связано с биологией отдельной клетки, которая отвергает «концепцию усредненной клетки» и постулирует возможность непрерывного (структурного и функционального) изменения клеточного генома в популяциях клеток в ходе онтогенеза. Поэтому дальнейшие исследования генома были бы неполны без ориентации на его способность динамически изменяться в ходе онтогенеза.

Анеуплоидия в мозге при психических заболеваниях раннего, среднего и позднего возраста (аутизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера)

Разными группами исследователей было экспериментально доказано, что спонтанная или спорадическая анеуплоидия является источником межклеточной вариации генома клеток ЦНС в норме [15, 27, 64]. Воспроизводимые данные о «нормальном» (непатогенном) уровне спорадических хромосомных мутаций (анеуплоидии) позволили сравнить частоту вариаций хромосом в клетках мозга в норме и при психических и нейродегенеративных заболеваниях. В табл. 3 суммированы данные о хромосомной нестабильности и анеуплоидии, выявляемых в клетках крови и постмортальных тканей головного мозга, по данным молекулярно-цитогенетических исследований индивидуумов с разными заболеваниями ЦНС.

До проведения прямого изучения хромосом в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях было известно, что этиология многих болезней мозга может быть связана с различными типами геномных нарушений, включающих не только генные мутации, а также в значительном числе случаев и хромосомные аномалии. Анализ этих данных позволил нам сформулировать гипотезу о том, что не только этиология, в также и патогенез ряда психических заболеваний (аутизм, шизофрения, БА) может быть связан с особенностями проявлений генетических нарушений и нестабильности генома в клетках головного мозга [9].

Для экспериментальной проверки данной гипотезы нами была проведена серия молекулярно-цитогенетических исследований на клетках разных тканей, включая клетки аутопсийных образцов головного мозга, при аутизме, шизофрении, АТ и БА. В случае расстройств аутистического спектра были исследованы дети с недифференцированным аутизмом и синдромом Ретта (моногенное Х-сцепленное доминантное наследственное заболевание известной этиологии, обусловленное мутациями гена *MECP2*). Было обнаружено, что синдром Ретта (летальный для плодов мужского пола) может наблюдаться у мальчиков только при условии мозаичной/регулярной анеуплоидии хромосомы Х [13, 37, 54, 65–68]. При идиопатическом аутизме в 5% случаев наблюдались регулярные структурные и численные хромосомные аномалии [13], а в 16% — низкопроцентный мозаицизм, проявляющийся преимущественно в виде дополнительная хромосомы Х при мужском кариотипе [14]. Примерно у половины детей с данным заболеванием наблюдались хромосомные варианты (изменения морфологии хромосом без явных фенотипических последствий), которые косегрегировали по материнской линии вместе с различными нарушениями психики (не только аутистические черты), а в некоторых случаях и с хромосомной нестабильностью [61]. Исследования анеуплоидии в мозге больных детей с недифференцированным аутизмом показали статистически значимое (2–3-кратное) увеличение уровня анеуплоидии с участием хромосомы Х в коре головного мозга при аутизме по сравнению с кон-

тролем [68]. Аутистические расстройства встречаются в четыре раза чаще у индивидуумов мужского пола по сравнению с женским полом. Мозаичная анеуплоидия с участием хромосомы X и наличие нервных клеток с предполагаемым кариотипом 47,XXY в мозге больных может помочь объяснить четырех- или пятикратное преобладание мальчиков среди детей, страдающих аутизмом. Межклеточные вариации генома в мозге при аутизме являются одним из возможных генетических факторов риска возникновения аутизма. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что нестабильность соматического генома может негативно влиять на гомеостаз анеуплоидных нейронов и нарушать функционирование нейронной сети, играя, таким образом, значимую роль в патогенезе аутизма. Молекулярно-нейроцитогенетические исследования при шизофрении показали, что единичные случаи этого заболевания могут быть связаны с хромосомным мозаицизмом (анеуплоидия хромосом 1, 18 и X), выявляемом в клетках головного мозга. Было также обнаружено, что в клетках головного мозга при шизофрении повышен фоновой уровень спорадических хромосомных мутаций в виде анеуплоидии. Этот факт свидетельствует о том, что шизофрения, вероятно, может быть связана с хромосомной нестабильностью, специфически поражающей клетки ЦНС [12, 16].

Результаты этих исследований позволяют предположить существование определенных общих генетических механизмов, способствующих развитию аутизма и шизофрении, проявление которых на хромосомном уровне можно использовать как биологические маркеры заболевания [24–26].

В качестве одной из моделей нейродегенерации нами была атаксия-телеангиэктазия (АТ) или синдром Луи-Бар — тяжелое нейродегенеративное заболевание раннего возраста, связанное с мутациями в гене *ATM* и хромосомной нестабильностью (CIN) [18, 41, 69]. Известно, что хромосомная нестабильность при АТ поражает преимущественно клетки иммунной системы. Причины прогрессирующей мозжечковой нейродегенерации у больных АТ и ее возможная связь с CIN в мозге до сих пор не известны. Ранее была выдвинута гипотеза о том, что CIN может специфически поражать нервные клетки в отделах мозга, подверженных нейродегенерации, т. е. в мозжечке больных АТ [2]. Для экспериментальной проверки этой гипотезы был проведен молекулярно-цитогенетический анализ особенности CIN в клетках головного мозга больных с АТ (постмортальные образца коры и мозжечка). Исследование хромосомных разрывов и анеуплоидии проведено с помощью многоцветовой интерфазной флюоресцентой гибридизации *in situ* (MFISH), интерфазного хромосомоспецифичного многоцветового окрашивания (ICS-MCB), иммуно-FISH и биоинформатического анализа как описано ранее [18, 41]. В мозге больных АТ по сравнению с контролем выявлено 25-кратное увеличение уровня анеуплоидии в коре и мозжечке. Кроме того, было выявлено 5–20-кратное увеличение числа клеток со специфическими разрывами хромосомы 14 в нервных клетках мозжечка, в то время как в других отделах мозга хромосомные разрывы не наблюдались. Методом ICS-MCB было показано, что в клетках головного мозга при АТ выявляются специфические маркеры геномной нестабильности, связанные с нарушением процессов репарации ДНК, сегрегации хромосом и, по-видимому, апоптоза. В частности, в 5–15% клеток вы-

являлись неслучайные хромосомные разрывы в хромосомах 7, 14 и X. Аномальный анеуплоидный хромосомный набор и дополнительные хромосомы с разрывами наблюдались в 40–70% клеток только в мозжечке. Иммуно-FISH показал, что подавляющее большинство клеток (более 80%), в которых наблюдалась CIN, могут представлять собой незрелые клетки Пуркинье, которые являются основной мишенью нейродегенерации при АТ. Кроме того, высоковероятно, что они могут представлять собой также глиальные клетки, включая микроглию, которая является единственным иммунокомпетентным компартментом в ЦНС. Применение ICS-MCB позволило картировать рекуррентные точки разрыва интерфазных хромосом, связанные с мозжечковой нейродегенерацией при АТ, в участках 7p14, 14q12, Xp22.1, Xp22.3. С помощью биоинформатических технологий (анализа геномных и эпигенетических баз данных) было показано, что в участке 14q12 расположены гены-кандидаты, которые, возможно, являются мишенями CIN при АТ — FOXG1B и NOVA1. Другие точки разрыва не содержат специфических генов-мишеней, однако они расположены в участках ломкости хромосом — FRA7C, FRAXB и FRAXC. Следовательно, ген АТ (*ATM*) может регулировать стабильность сайтов ломкости. Полученные данные свидетельствуют о том, что селективная мозаичная экспрессия CIN в мозжечке может являться основной причиной нейродегенерации при АТ. Применение комплекса молекулярно-цитогенетических и биоинформатических технологий позволяет проводить мониторинг геномной нестабильности и картирование генов-мишеней в нервных клетках головного мозга. Таким образом, АТ может рассматриваться в качестве адекватной генетической модели для выявления роли нестабильности генома в патогенезе других неврологических и нейродегенеративных заболеваний.

Генетические механизмы нейродегенерации при болезни Альцгеймера до настоящего времени не ясны. Существуют две основные гипотезы гибели нервных клеток головного мозга при БА: (1) нарушения клеточного цикла и (2) митотического нерасхождения хромосом [56, 57]. Первая основана на данных по инициации клеточного цикла и аномальной репликации ДНК в дифференцированных нейронах, приводящей к их полиплоидизации и гибели на стадии G2/M клеточного цикла. Вторая рассматривает аномалии митоза (нерасхождение хромосом) и анеуплоидию как основную причину аномального старения и гибели нервных клеток. Обе эти гипотезы основаны на предположении о существовании генетической или геномной нестабильности в клетках ЦНС и нуждаются в экспериментальной проверке. Проведенное исследование геномной нестабильности (анеуплоидии и аномальной репликации ДНК) в клетках мозга при БА выявило достоверное увеличение числа генетически аномальных нейронов с дополнительной хромосомой 21, т. е. анеуплоидией по хромосоме 21 [18]. Эти данные подтверждают гипотезу нейродегенерации, основанную на феномене нерасхождения хромосом. Примечательно, что многие исследователи отмечают сходство патологии мозга и патогенеза при БА и синдроме Дауна, который является следствием регулярной трисомии по хромосоме 21 [30, 31]. Таким образом, БА и синдром Дауна имеют сходный генетический дефект нервных клеток в виде трисомии 21. Получены также данные против полиплоидизации нервных клеток и гибели их

на стадиях G2/M клеточного цикла. Показано, что гибель клеток происходит на стадии синтеза ДНК (S фаза) в результате аномальной репликации ДНК («репликационный стресс») [70]. Таким образом, анеуплоидия и репликационный стресс могут являться биологическими маркерами БА, которые можно использовать в клинической практике.

Таблица 1. CIN во время пренатального развития человека

Стадия развития	Ткань	Тип CIN	Нормальная вариация	Патологическое состояние	Ссылки
Преимплантационные эмбрионы	-	Анеуплоидии	+	+	[8, 32, 36]
	-	Анеуплоидии/ структурные аномалии	+	?	[8]
Зародыши на 7–12 неделе беременности	Ворсины хориона	Анеуплоидии	+	-	[7]
	Мозг	Анеуплоидии	+	?	[6, 7]
	Кожа	Анеуплоидии	+	-	[7]
	Ткань яичника	Анеуплоидии	+	-	[33]
Спонтанные аборты (беременность 7–15 недель)	Ворсины хориона	Хромосомный мозаицизм (Анеуплоидии)	-	+	[36]
Пренатальной диагноз (беременность ~7–12 недель) (хорионоцентез)	Ворсины хориона Плацента	Хромосомный мозаицизм (Анеуплоидии)	+	-	[38, 40]
Пренатальная диагностика на 20 неделе беременности	14 различных тканей	Производные хромосомы (маркерные хромосомы)	-	+	[39]

Таким образом, исследования вариаций и нестабильности генома на хромосомном уровне в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях позволили определить возможную роль геномных нарушений в патогенезе аутизма, шизофрении, БА и АТ. Полученные данные позволяют выделить диагностические маркеры нарушения психики при аутистических расстройствах, связанные с мозаичными формами хромосомных аномалий и нестабильностью, а также специфическими межиндивидуальными вариациями генома. Подобное утверждение, по-видимому, также справедливо и для шизофрении. Однако следует отметить, что частота подобных вариаций генома при этом заболевании встречается значительно реже, чем при расстройствах аутистического спектра. Современные гипотезы патогенеза шизофрении исходят из предпосылок о том, что шизофрения обусловлена либо нарушением процессов развития мозга на ранних или поздних онтогенетических этапах развития головного мозга, либо эта болезнь является одним из вариантов нейродегенерации. Анеуплоидия в мозге может объяснить и примирить эти обе модели патогенеза шизофрении. Анеуплоидия возникает на ранних этапах развития мозга, анеуплоидизация

нервных клеток также происходит в ходе взрослого нейрогенеза и часто приводит не только к дисфункции клеток, но и к их преждевременной гибели. Таким образом, двоякое негативное влияние геномной нестабильности (анеуплоидии) на функциональную активность нервных клеток согласуется с «онтогенетической» и нейродегенеративной гипотезами шизофрении. Нестабильность генома (хромосом), являющаяся причиной нарушений ЦНС, предполагает возможность успешной молекулярной и клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний, основанной на ингибировании патологических процессов в клетках головного мозга.

Таблица 2. GIN и CIN (SGV), связанные с нормальным старением человека и болезнями старения

Состояние	Типы тканей/клеток	Особенности нестабильности хромосом	Ссылки
Естественные геномные вариация во время нормального старения			
Нормальное старение	Лимфоциты крови	Хромосома X: 1,5–2,5%* и 4,5–7,3%** Аутосомы: 1,2%* и 1–2%**	[19, 20, 45–50]
	Фибробласты кожи	2,2%* и 4,4%**	[46]
	Мозг	0,3–0,9%* и 1,4–3%**(никакие специальные исследования стареющего мозга пока не доступны)	[6, 9, 11, 16, 18, 22, 23]
Анеуплоидии и ассоциированные с анеуплоидиями/болезни старения			
Анеуплоидии	Анеуплоидные клеточные линии	Анеуплоидные клетки демонстрируют фенотипы старения	[51]
Синдром Дауна (трисомия 21)	Лимфоциты крови (другие ткани редко анализируются),	100% (?) клеток с дополнительной хромосомой 21 вызывают фенотип ускоренного старения	[17, 21, 42, 49, 50]
AT	Мозг	Анеуплоидии и разрывы хромосом, приводящие к дополнительным перестройкам хромосом (частичные анеуплоидии), определяют деградацию мозжечка и затрагивают до 40% клеток	[18, 41]
AD	Мозг	Анеуплоидии хромосомы 21 поражают 6–15% клеток мозга	[18]
	Пресенелин 1 видоизмененные клетки человека	Приобретенное нарушение сегрегации хромосом вызывает анеуплоидии, связанные с аномальным функционированием пресенелина 1	[30]
	Трансгенные мыши и трансфектные клетки человека	Ген амилоидного белка предшественника *(APP)* вызывает нарушение сегрегации хромосом и анеуплоидии	[31]
Раковые образования	Почти все типы злокачественных тканей/клеток	Анеуплоидии свойственны почти всем злокачественным опухолям; анеуплоидные клетки показывают фенотип старения	[3–5, 21, 27, 44]

* — *индивидуумы среднего возраста;*
** — *пожилые индивидуумы.*

Таблица 3. Хромосомная нестабильность и анеуплоидия при психических и нейродегенеративных заболеваниях

Заболевание	Формы геномной/хромосомной нестабильности и анеуплоидии	Объект исследования	Ключевые ссылки
Недифференцированный аутизм	Мозаичная анеуплоидия хромосом 9, 15 и дополнительная хромосома X при мужском кариотипе (XXY); хромосомные аномалии, варианты, анеуплоидия гоносом в мозге.	Клетки крови. Клетки коры головного мозга	[13, 14, 25, 26, 37, 67, 68]
Синдром Ретта у мальчиков	Дисомия хромосомы X при мужском кариотипе (XXY)	Клетки крови и фибробластов кожи	[65, 66]
Атаксия-телеангиэктазия	Хромосомная нестабильность в виде анеуплоидии	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[18, 41, 69]
Атаксия-телеангиэктазия	Нестабильность хромосомы 14 (разрывы, образование дополнительных хромосом)	Клетки головного мозга (мозжечок)	[41]
Болезнь Альцгеймера	Мозаичная анеуплоидия хромосомы 21 (хромосомо-специфическая нестабильность)	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[18, 57, 70]
Шизофрения	Анеуплоидия половых хромосом	Клетки крови	[5, 9, 15, 17, 29]
Шизофрения	Мозаичная трисомия хромосом 1, 18 и X, а также повышенный уровень спонтанной анеуплоидии	Клетки головного мозга (кора головного мозга)	[12, 16]

Заключение

Нестабильность генома в клетках центральной нервной системы (ЦНС) выявлена как в норме, так и при генетически обусловленных заболеваниях мозга [63]. Молекулярные и клеточные механизмы, регулирующие стабильность генома, играют значимую роль в поддержании гомеостаза, жизнеспособности и долговечности клеток ЦНС. Анеуплоидия или изменение числа хромосом в клетке является наиболее патогенной формой геномной нестабильности. Анеуплоидия этиологически и патогенетически связана с различной патологией ЦНС, включая хромосомные, психические и нейродегенеративные заболевания, а также играет решающую роль в процессах старения мозга. Высокий уровень анеуплоидии (до 30–35% от общего числа клеток) наблюдается в эмбриональном мозге человека в период пренатального развития, резко уменьшаясь после рождения до 10% нервных клеток во взрослом мозге человека. Таким образом, головной мозг содержит как нормальные диплоидные, так и аномальные анеуплоидные клетки. Увеличение уровня мозаичной анеуплоидии выявлено при таких генетически гетерогенных и многофакторных болезнях мозга, как аутизм и шизофрения, и связано, по-видимому, с геномной нестабильностью и наруше-

нием регуляции числа анеуплоидных клеток в ходе раннего нейрогенеза. При нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся преждевременным старением (атаксия-телеангиэктазия) или патологическим старением (болезнь Альцгеймера), наблюдается значительное увеличение анеуплоидии и хромосомных перестроек в отделах мозга, пораженных нейродегенерацией. Предполагается, что при нейродегенеративных заболеваниях этот феномен связан с нарушением процессов взрослого нейрогенеза или глиогенеза. Увеличение уровня геномной нестабильности наблюдается на более поздних стадиях онтогенеза и в норме, что, по-видимому, является одним из вероятных механизмов старения мозга. Эти эмпирические наблюдения позволили высказать гипотезу о ведущей роли геномной и хромосомной нестабильности в патогенезе нервных и психических заболеваний, а также в процессах старения мозга. Эта гипотеза предполагает, что соматические геномные изменения в ходе онтогенеза являются детерминантами клеточной жизнеспособности в норме и при патологии, включая внутриутробное развитие, постнатальный период и старение. Приведенный обзор собственных и литературных данных формулирует новую концепцию «динамического генома» нервной клетки, которая позволяет определить роль геномных и хромосомных вариаций в ходе онтогенеза в норме и при генетически обусловленных заболеваниях мозга.

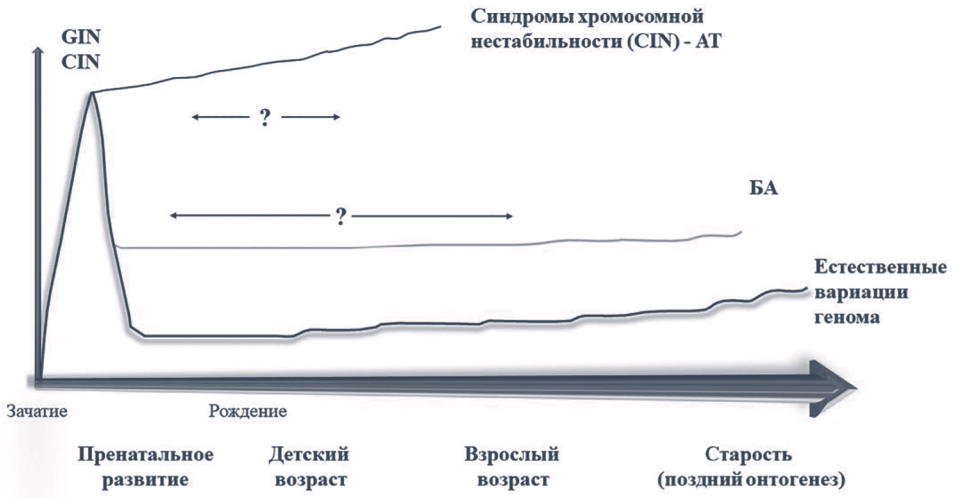


Рис. 1. Схематическое представление СГВ, проявленных как GIN/CIN, изменяющиеся во время онтогенеза из-за естественных вариаций генома и при болезнях старения: AT (синдром CIN) и БА

Будучи повышенными в раннем пренатальном развитии, GIN/CIN снижаются в течение следующих стадий онтогенеза, показывая, однако, небольшой всплеск в позднем онтогенезе. В случаях CIN синдромов GIN/CIN, вероятно, сокращаются незначительно и демонстрирует высокие уровни после рождения, что иллюстрируется исследованиями AT мозга [17, 32]. Предполагается, что БА

может быть связана с неполной элиминацией клеток, подверженных GIN/CIN, показывающих высокий уровень анеуплоидий хромосомы 21 в пораженном мозге, проанализированном после манифестации (поздний онтогенез) [7, 17, 21]. Интервалы, отмеченные знаком вопроса, показывают онтогенетические периоды, которые не были изучены в контексте СГВ.

Литература

1. *Stankiewicz P., Lupski J.R.* Structural variation in the human genome and its role in disease // Annu Rev Med. 2010; 61: 437–455.
2. *Zhang F., Gu W., Hurles M.E., Lupski J.R.* Copy number variation in human health, disease, and evolution // Annu Rev Genomics Hum Genet. 2009;10: 451–481.
3. *Gordon D.J., Resio B., Pellman D.* Causes and consequences of aneuploidy in cancer // Nat Rev Genet. 2012; 13(3): 189–203.
4. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Intercellular gnomic (chromosomal) variations resulting in somatic mosaicism: mechanisms and consequences // Curr. Genomics 2006; 7: 435–446.
5. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Somatic Genome Variations // In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. http://www.els.net
6. *Yurov Y.B., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G.* The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study // J. Histochem. Cytochem. 2005; 53: 385–390.
7. *Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Lieh T., Kolotii A.D., Kutsev S.I., Pellestor F., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kravets V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V.* Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // PLoS ONE 2007; 2: e558.
8. *Vanneste E., Voet T., Le Caignec C., Ampe M., Konings P., Melotte C., Debrock S., Amyere M., Vikkula M., Schuit F., Fryns J.P., Verbeke G., D'Hooghe T., Moreau Y., Vermeesch J.R.* Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos // Nat. Med. 2009; 15: 577–583.
9. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. 2006; 249: 143–191.
10. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Chromosomal mosaicism goes global // Mol. Cytogenet. 2008; 1: 26.
11. *Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Yurov Y.B.* Visualization of interphase chromosomes in postmitotic cells of the human brain by multicolour banding (MCB) // Chromosome Res. 2006; 14: 223–229.
12. *Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Iourov I.Y.* Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // Brain. Dev. 2001; 23: 186–190.
13. *Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Демидова И.А., Воинова-Улас В.Ю., Кравец В.С., Соловьев И.В., Горбачевская Н.Л., Юров Ю.Б.* Вариабельность гетерохроматиновых районов хромосом и хромосомные аномалии у детей с аутизмом: иден-

тификация генетических маркеров аутистических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106(6): 52–57.
14. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L.* Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J. Med. Genet. 2007; 44: 521–525.
15. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics 2008; 9: 452–465.
16. *Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kravets V.S., Beresheva A.K., Kolotii A.D., Monakhov V.V., Uranova N.A., Vostrikov V.M., Soloviev I.V., Liehr T.* The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // Schizophr. Res. 2008; 98: 139–147.
17. *Dierssen M., Herault Y., Estivill X.* Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome // Physiol. Rev. 2009; 89: 887–920.
18. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B.* Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // Neurobiol. Dis. 2009; 34: 212–220.
19. *Ly D.H., Lockhar D.J., Lerne R.A., Schultz P.G.* Mitotic misregulation and human aging // Science 2000: 287: 2486–2492.
20. *Leach N.T., Rehder D., Jensen K., Holt S., Jackson-Cook C.* Human chromosomes with shorter telomeres and large heterochromatin regions have a higher frequency of acquired somatic cell aneuploidy // Mech. Ageing Dev. 2004; 125: 563–573.
21. *Finkel T., Serrano M., Blasco M.A.* The common biology of cancer and ageing // Nature 2007; 448: 767–774.
22. Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. GIN'n'CIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny // Mol. Cytogenet. 2009; 2: 23.
23. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.* Ontogenetic variation of the human genome // Current Genomics 2010; 11(6): 420–425.
24. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б.* Молекулярная нейроцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия 2007; 28(4): 36–43.
25. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б.* Вариабельность и нестабильность генома в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях // Психиатрия. 2010; 3: 7–12.
26. Ю*ров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Соловьев И.Ю., Юров И.Ю.* Нестабильность хромосом в нервных клетках человека в норме и при нервно-психических заболеваниях // Генетика. 2010; 46(10):1352–1355.
27. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Yu. B.* Somatic genome variations in health and disease // Current Genomics 2010; 11(6): 387–396.
28. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y.* Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // Current Genomics 2010; 11(6): 440–446.
29. *Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г.* Молекулярно-цитогенетические исследования хромосомных аномалий и нарушений при нервно-психических заболевани-

ях: поиск биологических маркеров для диагностики // Вестник РАМН. 2001;7: 26–31.
30. *Boeras D.I., Granic A., Padmanabhan J., Crespo N.C., Rojiani A.M., Potter H.* Alzheimer's presenilin 1 causes chromosome missegregation and aneuploidy // Neurobiol. Aging 2008: 29: 319–328.
31. *Granic A., Padmanabhan J., Norden M., Potte H.* Alzheimer Abeta peptide induces chromosome mis-segregation and aneuploidy, including trisomy 21: requirement for tau and APP // Mol. Biol. Cell. 2010; 21: 511-520.
32. *Los F.J., Van Opstal D., van den Berg C.* The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model // Hum. Reprod. Update 2004; 10: 79–94.
33. *Hulten M.A., Patel S.D., Westgren M., Papadogiannaki N., Jonsso A.M., Jonasson J., Iwarsson E.* On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome // Mol. Cytogenet. 2010; 3: 4.
34. *Hassold T., Hall H., Hunt P.* The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going // Hum. Mol. Genet. 2007; 16: 203–208.
35. *Weier J.F., Ferlatte C., Baumgartner A., Jung C.J., Nguyen H.N., Chu L.W., Pedersen R.A., Fisher S.J., Weier H.U.* Molecular cytogenetic studies towards the full karyotype analysis of human blastocysts and cytotrophoblasts // Cytogenet. Genome Res. 2006; 114: 302–311.
36. *Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Kirillova E.A., Soloviev I.V., Yurov Y.B.* Evidence for high frequency of chromosomal mosaicism in spontaneous abortions revealed by interphase FISH analysis // J. Histochem. Cytochem. 2005; 53: 375–380.
37. *Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Demidova I.A., Voinova-Ulas V.Y., Kravets V.S., Soloviev I.V., Gorbachevskaya N.L., Yurov Y.B.* Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. 2007: 37: 553–558.
38. *Kalousek D.K., Vekemans M.* Confined placental mosaicism and genomic imprinting. Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet // Gynaecol. 2000; 1: 723–730.
39. *Fickelscher I., Starke H., Schulze E., Ernst G., Kosyakova N., Mkrtchyan H., MacDermont K., Sebire N., Liehr T.* A further case with a small supernumerary marker chromosome (sSMC) derived from chromosome 1 — evidence for high variability in mosaicism in different tissues of sSMC carriers. // Prenat. Diagn. 2007; 27: 783–785.
40. *Weier J.F., Weier H.U., Jung C.J., Gormley M., Zhou Y., Chu L.W., Genbacev O., Wright A.A., Fisher S.J.* Human cytotrophoblasts acquire aneuploidies as they differentiate to an invasive phenotype // Dev. Biol. 2005; 279: 420–432.
41. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Yurov Y.B.* Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain. Hum. // Mol. Genet. 2009; 18: 2656–2669.
42. *Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Beresheva A.K., Demidova I.A., Monakhov V.V.,*

Kravets V.S., Bartseva O.B., Goyko E.A., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Non-disjunction of chromosome 21, alphoid DNA variation, and sociogenetic features of Down syndrome. // Tsitol. Genet. 2005; 39(6): 30–36.
43. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y.* Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies // Mol. Cytogenet. 2010; 3: 1.
44. *Erickson R.P.* Somatic gene mutation and human disease other than cancer: An update. // Mutat. Res. 2010; 705(2): 96–106.
45. *Nowinski G.P., van Dyke D.L., Tilley B.C., Jacobsen G., Babu V.R., Worsham M.J., Wilson G.N., Weiss L.* The frequency of aneuploidy in cultured lymphocytes is correlated with age and gender but not with reproductive history // Am. J. Hum. Genet. 1990; 46: 1101–1111.
46. *Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M.* Sex chromosomes loss and aging: in situ hybridization studies on human interphase nuclei // Am. J. Hum. Genet. 1995; 57: 1143–1150.
47. *Geigl J.B., Langer S., Barwisch S., Pfleghaar K., Lederer G., Speicher M.R.* Analysis of gene expression patterns and chromosomal changes associated with aging // Cancer. Res. 2004; 64: 8850–8557.
48. *Russel L.M., Strike P., Browne C.E., Jacobs P.A.* X chromosome loss and aging // Cytogenet. Genome. Res. 2007; 116: 181–185.
49. *Kipling D., Davis T., Ostler E.L., Faragher R.G.* What can progeroid syndromes tell us about human aging? // Science 2004; 305: 1426–1431.
50. *Neveling K., Bechtold A., Hoehn H.* Genetic instability syndromes with progeroid features // Z. Gerontol. Geriatr. 2007; 40: 339–348.
51. *Vorsanova S.G.* Dynamics of changes in anomalous human cells during prolonged cultivation in the stationary phase. Trisomy 7 cells. // Biull. Eksp. Biol. Med., 1977, 3, 742–744.
52. *Liehr T.* Cytogenetic contribution to uniparental disomy (UPD) // Mol. Cytogenet. 2010; 3: 8.
53. *Soloviev I.V., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Fayet F., Roizes G., Malet P.* Prenatal diagnosis of trisomy 21 using interphase fluorescence in situ hybridization of postreplicated cells with sitespecific cosmid and cosmid contig probes // Prenat. Diagn. 1995; 15: 237–248.
54. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kolotii A.D., Soloviev I.V.* FISH analysis of replication and transcription of chromosome X loci: new approach for genetic analysis of Rett syndrome // Brain. Dev. 2001; 23: 191–195.
55. *Yeshaya J., Amir I., Rimon A., Freedman J., Shohat M., Avivi L.* Microdeletion syndromes disclose replication timing alterations of genes unrelated to the missing DNA // Mol. Cytogenet. 2009; 2: 11.
56. *Yang Y., Herrup K.* Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons? // Biochim. Biophys. Acta 2007; 1772: 457–466.
57. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Genomic landscape of the Alzheimer's disease brain: chromosome instability — aneuploidy, but not tetraploidy — mediates neurodegeneration // Neurodegener. Dis. 2010; 8: 35–37.
58. *Federoff N., Botstein D. (eds).* The dynamic genome: Barbara McClintock's ideas

in the century of genetics // Cold Spring Harbor Lab. Press, Plainview, New-York, 1992.
59. *Sgaramella V., Astolfi P.A.* Somatic genome variations interact with environment, genome and epigenome in the determination of the phenotype: a paradigm shift in genomics? // DNA Repair. 2010; 9: 470–473.
60. *Gericke G.S.* An integrative view of dynamic genomic elements influencing human brain evolution and individual neurodevelopment // Med. Hypotheses 2008; 71: 360–373.
61. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Developmental neural chromosome instability as a possible cause of childhood brain cancers // Med. Hypotheses 2009; 72: 615–616.
62. *Little M.P.* Cancer models, genomic instability and somatic cellular Darwinian evolution // Biol. Direct. 2010; 5: 19.
63. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* Single cell Genomics of the Brain: Focus on Neuronal Diversity and Neuropsychiatric Diseases // Current Genomics 2012; 13(6): 477–488.
54. *Yurov Y.B., Iourov I.Y.* Editorial: Somatic genome variations // Current Genomics 2010;11: 377–378.
65. *Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Y. et al.* Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases // NeuroReport 1996; 7:187–189.
66. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. et al.* Cytogenetic and molecular-cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys) // Brain Dev. 2001; 23:196–201.
67. *Vorsanova S.G., Voinova V.Yu., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S., Demidova I.A., Yurov Yu.B.* Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders // Neurosciense and Behavioral Physiology 2010; 40: 745–756.
68. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Liehr T., Iourov I.Y.* Aneuploidy in the autistic brain: the first molecular cytogenetic study // Balkan Journal of Medical Genetics 2011;14: 73.
69. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Колотий А.Д. и др.* Мозаичная анеуплоидия в клетках головного мозга при атаксии-телеангиэктазии (синдроме Луи-Бар) // Мед. Генет. 2008; 73: 22–26.
70. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.* The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease // Scientific World Journal 2011; 11:2602–2612.

Г.Ш. Бурбаева, И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина,
Л.И. Стародубцева, О.К. Савушкина,
Е.А. Воробьева, Т.А. Прохорова

Роль глутаматдекарбоксилазы при болезни Альцгеймера

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 4. С. 68–72.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) — центральный тормозной нейромедиатор в нервной системе млекопитающих синтезируется путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты пиридоксаль-5'-фосфатзависимым ферментом глутаматдекарбоксилазой (ГДК). В 70-х годах прошлого века в мозге млекопитающих были обнаружены две изоформы ГДК [1], которые позднее были названы в соответствии с молекулярными массами их субъединиц: ГДК65 и ГДК67 [2, 3]. Они имеют разную субклеточную локализацию и функции. Существование нескольких изоформ ключевых ферментов в мозге млекопитающих — по-видимому, фундаментальное свойство нервной системы, обеспечивающее ее пластичность, в данном случае — это способность к использованию альтернативных метаболических путей [4].

ГДК65 кодируется индуцибельным геном (ГДК2, 10p12.1), экспрессия которого индуцируется при резко возрастающей потребности в обеспечении ГАМК. Она связана главным образом с передачей нервных импульсов и ассоциирована с мембранами синаптических везикул в нервных окончаниях [5, 6]. ГДК65 образует комплекс с другими белками, в частности везикулярным переносчиком ГАМК, что способствует сопряжению синтеза и переноса ГАМК в синаптические везикулы [6], и ее состояние циклично меняется из апо- в холофермент в зависимости от потребности в ГАМК [7]. ГДК67, кодируемая конститутивно экспрессирующимся геном (ГДК1, 1q31.1), более равномерно распределена в клетках. Синтез ГАМК этим ферментом является основным синтетическим путем пула ГАМК, который используется для обеспечения базовых функций нейронов, а также функций, напрямую не связанных с проведением нервных импульсов (например, ГАМК используется в качестве дополнительного энергетического источника или трофического фактора при развитии нервной ткани) [7–9].

О важности роли ГДК в мозге млекопитающих свидетельствует то, что нокаут гена *ГДК67* летален, а гена *ГДК65* — приводит к развитию у животных крайней степени пугливости и судорожных эпилептических припадков [10, 11].

Нарушения ГАМКергической системы происходят при многих нервных и психических заболеваниях, и поскольку ГДК — это центральный фермент синтеза ГАМК, много исследований посвящено регуляции экспрессии генов, кодирующих ее изоформы, а также регуляции активности и локализации ее изоформ и их изменениям — в связи с различными патологиями нервной системы.

ГДК исследовалась при нейродегенеративных заболеваниях, в частности болезни Альцгеймера (БА). Так, в недавней работе [12] на модели БА авторы отметили у трансгенных мышей существенное повышение активности ГДК в зонах коры, обогащенных отложениями в-амилоида, причем этого повышения не наблюдалось в мозжечке, в котором у трансгенных животных в-амилоид не откладывается. Оказалось, что повышение активности ГДК происходит только во фракции глиального происхождения. Однако другие авторы [13] наблюдали достоверное снижение числа гиппокампальных нейронов, окрашивающихся антителами к ГДК67, в мозге животных линии TgCRND8 — мышиной модели БА — и связывали это с токсическим действием в-амилоида.

Учитывая эффекты, обнаруженные на животных — моделях БА, и глубокие нейрональные и глиальные нарушения при БА, следует признать большую актуальность исследований ферментов метаболизма ГАМК в мозге больных БА. Результаты исследований изоформ ГДК в аутопсийном мозге при БА оказались весьма противоречивыми, что может быть связано с влиянием артефактов (в основном — из-за состояния сильной гипоксии при агонии) на уровень ГАМК и соответственно ГДК при исследовании образцов аутопсийного мозга больных БА [14, 15]. Известны данные о связи количества ГДК в аутопсийном мозге с конкретным терминальным состоянием (наличие, например, ацидоза, связанного с гипоксией), неоднократно отмечалось снижение ее активности в результате тяжелого длительного заболевания [16, 17].

Учитывая, что в последнее время при изучении когнитивных расстройств все большее внимание уделяется мозжечку [18, 19], а также противоречивые результаты исследований количества изоформ ГДК в мозге при БА, выполнено исследование, целью которого было определение содержания ГДК65 и ГДК67 в аутопсийных образцах мозжечка при БА и установление возможной связи изучавшихся показателей обмена с этой патологией.

Материал и методы

Исследование проводили на образцах коры мозжечка из коллекции аутопсийного мозга, собранной и хранящейся при -80°С в лаборатории нейрохимии (руководитель — проф. Г.Ш. Бурбаева) Научного центра психического здоровья РАМН. Было подобрано 13 случаев БА и 13 контрольных образцов (мозг психически здоровых людей). Эти группы достоверно не различались по интервалу, прошедшему от момента смерти до взятия материала для исследования (4–6 ч), возрасту (в контрольной группе — 52–81 год — медиана 70 лет, в группе БА — 57–83 года — медиана 72 года) и причинам смерти. Обе группы были уравнены также по числу представителей обоих полов (8 женщин и 5 мужчин в каждой).

Образцы ткани (50 мг) гомогенизировали в гомогенизаторе Potter (стекло/тефлон) в 1 мл 50 мМ TRIS-HCl буфера, pH 7,0, с добавлением 0,35 М сахарозы и коктейля ингибиторов протеаз Sigma P8340-5ml, с последующим центрифугированием при 1000 *g* и удалением осадка, содержащего ядерные фрагменты и оскол-

ки неразрушенных клеток. В полученные супернатанты добавляли 10% раствор додецилсульфата Na (10% объема) и ß-меркаптоэтанол (10% объема), образцы нагревали на кипящей водяной бане 5 мин и проводили одномерный электрофорез в полиакриламидном геле по Лэммли (нагрузка на 1 дорожку составила 10 мкг общего белка экстракта) и последующий Вестерн-иммуноблоттинг с хемилюминесцентным усилением сигнала с использованием поликлональных антител (фирма «Chemicon Ab1511»), дающих реакцию с обеими изоформами ГДК, в разведении 1:10 000, и конъюгата козьих антител к IgG кролика с пероксидазой хрена в том же разведении. Количество иммунореактивных изоформ ГДК оценивали в условных единицах (усл. ед.) после сканирования фотопленок, засвеченных при хемилюминесценции нитроцеллюлозных мембран после Вестерн-иммуноблоттинга, и количественной обработки полученных изображений.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica 6.0 (Statsoft), модуль — непараметрический анализ.

Результаты и обсуждение

Учитывая различную клеточную локализацию и разную степень ассоциации с мембранами изоформ ГДК65 и ГДК67, мы выбрали способ экстракции белков из ткани мозжечка, позволивший достичь полного извлечения обеих изоформ ГДК и перевода их в растворимую форму. Количество обеих изоформ ГДК во всех образцах определялось троекратно. На рис. 1 приведена наиболее типичная картина окрашивания, полученная в результате электрофореза и иммуноблоттинга образцов мозжечка с последующей обработкой антителами, узнающими обе изоформы. Видно присутствие в некоторых образцах более низкомолекулярных зон, окрашивающихся при иммуноблоттинге и возникающих по причинам, описанным в литературе [20]. Однако эти зоны присутствуют не во всех образцах, и связь их интенсивности с наличием БА в настоящей работе не исследовалась.

На рис. 2 представлены результаты определения относительного количества иммунореактивных изоформ ГДК65 и ГДК67 в образцах мозжечка контрольной группы и больных БА. Видно, что большинство образцов от больных БА содержит меньшее количество обеих изоформ ГДК, чем контрольные. Для обеих изоформ в группе БА значения медиан составили ~50 усл. ед. Для ГДК67 это значение ниже в 2 раза (110 усл. ед.), чем в контроле, а для ГДК65 — почти в 4 раза ниже (190 усл. ед.), чем в контроле, т. е. количество изоформы, ответственной за синтез нейромедиаторной ГАМК (ГДК65), снижено при БА в большей степени, чем изоформы, отвечающей за базовый метаболизм ГАМК (ГДК67).

Различия между группами, оцененные критерием Манна–Уитни, были статистически достоверными: для ГДК67 p=0,00004, для ГДК65 p=0,0002. Достоверной корреляции между уровнями ГДК65 и ГДК67 в обеих группах не наблюдалось.

Интересно отметить, что в 90-е годы прошлого века в мозжечке млекопитающих был обнаружен гетеродимер ГДК65/67, хотя специфическая клеточная локализация его не выяснена, а вопрос о том, имеет ли он отношение к распре-

делению фермента во внутриклеточных органеллах, так и остался открытым [21, 22]. Исходя из установленного в настоящей работе отсутствия корреляции между количеством ГДК65 и ГДК67, можно предположить, что в мозжечке человека эти изоформы синтезируются независимо и, поскольку присутствуют не в эквимолярных количествах, не все из них образуют гетеродимеры. Как упоминалось выше, результаты выполненных ранее исследований ГДК при БА были весьма противоречивы. Так, при сравнении образцов мозга больных БА с контрольными случаями не было зарегистрировано достоверных отличий ни в активности ГДК (20 случаев БА и 14 — контрольных) [23], ни в уровнях мРНК ГДК67 [24], хотя первые авторы зафиксировали тенденцию к усилению (по сравнению с контролем) активности ГДК в таламусе, полосатом теле и черной субстанции [23].



Рис. 1. Иммуноэлектрофореграмма аутопсийных образцов коры мозжечка контрольной группы (К) и при БА
Слева указано положение белков-стандартов молекулярных масс и молекулярная масса в кДа.

В ранних работах [14–16, 25] считалось, что в мозжечке при БА поражаются главным образом холинергические нейроны, а ГАМКергические — в основном остаются интактными, причем если и наблюдалось «выпадение» ГАМКергических нейронов при БА, исследователи считали это результатом влияния артефактов, в основном из-за состояния сильной гипоксии при агонии.

В работе E. Perry и соавт. [25] при сравнении образцов аутопсийного мозга больных сенильной деменцией (БА) с контрольной группой, независимо от исследованной структуры мозга, было отмечено снижение активности ГДК. Однако на нее влияли упомянутые выше факторы, поэтому авторы указали на необходимость тщательного подбора образцов контрольной группы. Впоследствии этот вопрос в литературе специально не поднимался, и возможные влияния считали нивелированными подбором соответствующих контрольных групп.

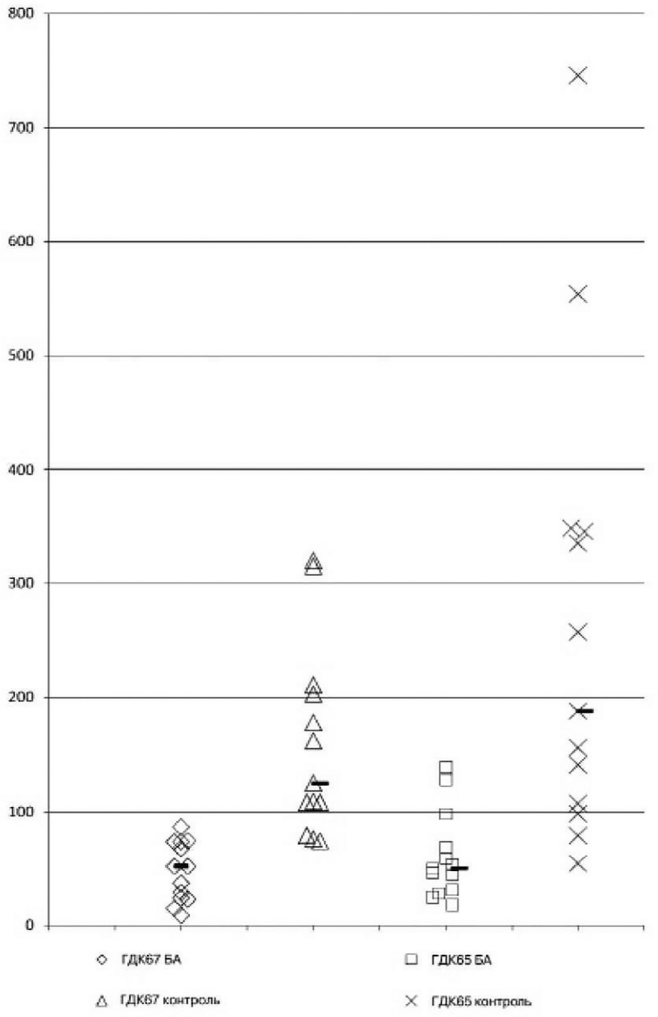


Рис. 2. Количество иммунореактивных изоформ ГДК65 и ГДК67 (в усл. ед.) в аутопсийных образцах коры мозжечка в контрольной группе (К) и при БА

При сравнении образцов мозга трех групп — пожилых лиц контрольной группы, пожилых пациентов с шизофренией, больных БА — M. Gluck и соавт. [26] наблюдали достоверное снижение активности ГДК при шизофрении по сравнению с контролем, но при сравнении контрольной группы с БА различий не наблюдали. При сравнении уровня экспрессии ГДК67 (количество мРНК) в образцах полосатого тела 5 больных БА и 9 контрольных случаев было обнаружено достоверное повышение сигнала мРНК ГДК67 в дорсальных отделах — хвостатом ядре и скорлупе, но не в вентральном отделе полосатого тела [24]. Недавно

при сравнительных исследованиях аутопсийного мозга больных БА и контрольной группы было обнаружено снижение количества иммунореактивной ГДК65 нейронов и нейропиля в образцах височной извилины, гиппокампе и скорлупе. Однако в количестве ГДК67 различий не наблюдалось [27].

В нашей работе было выявлено достоверное снижение количества обеих изоформ ГДК в мозжечке при БА, причем количество изоформы, ответственной за синтез нейромедиаторной ГАМК (ГДК65), снижено при БА в большей степени, чем изоформы, отвечающей за базовый метаболизм ГАМК (ГДК67). Это дает основание предполагать, что, по меньшей мере, в мозжечке при БА нарушаются не только процессы, непосредственно связанные с ГАМК-зависимой нейротрансмиссией (ГДК65), но и базовые процессы по обеспечению нейронов и глией ГАМК (ГДК67). Обнаруженное нами снижение количества обеих изоформ ГДК согласуется с распространенными представлениями о недостаточности в мозге при БА ГАМКергической ингибирующей системы и развивающихся вследствие этого гипервозбуждения и нейротоксичности. В связи с этим можно говорить не о причинах наблюдаемого снижения концентрации ГДК при БА, а о его последствиях и возможных путях их компенсации.

Несмотря на обнаружение многочисленных путей регуляции активности ГДК и экспрессии ее генов, о попытках использования в терапевтических целях этих регуляторных путей неизвестно. Однако, исходя из распространенных представлений о том, что при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Паркинсона, Альцгеймера) наблюдается недостаточность активности ГАМКергической системы, обусловленная снижением активности ГДК, был предложен способ повышения активности ГДК посредством генной терапии. Недостаточность ГАМК-системы предложено компенсировать путем введения вектора — последовательности ДНК, кодирующей ГДК, и, таким образом, увеличения количества ГДК в мозге больных эпилепсией, болезнью Паркинсона или Альцгеймера[1]. Представляет большой интерес дальнейшее развитие исследований в этом направлении.

Литература

1. *Tursky T., Lassanova M.* Inhibition of different molecular forms of brain glutamic acid decarboxylase (ГДК) with ATP // J Neurochem. 1978; 30: 4: 903–905.

2. *Сухарева Б.С., Дарий Е.Л., Христофоров Р.Р.* Глутаматдекарбоксилаза: структура и каталитические свойства // Успехи биол химии. 2001; 41: 131–162.

3. *Erlander M.G., Tobin A.J.* The structural and functional heterogeneity of glutamic acid decarboxylase: a review // Neurochem Res. 1991; 16: 3: 215–226.

4. *Бокша И.С.* Взаимосвязь нейронов и глиальных клеток через метаболизм глутамата в мозге здоровых и психически больных людей // Биохимия. 2004; 69: 7: 869–886.

5. *Tian N., Petersen C., Kash S. et al.* The role of the synthetic enzyme ГДК65 in

[1] *Bland R., Fitzsimons H.* Novel Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Chimera and Methods of Use. Патент США US8071563 B2, 2009.

the control of neuronal gamma-aminobutyric acid release // Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96: 12911–12916.

6. *Wei J., Wu J.-Y.* Post-translational regulation of L-glutamic acid decarboxylase in the brain // Neurochem Res. 2008; 33: 1459–1465.

7. *Fenalti G., Law R.H., Buckle A.M. et al.* GABA production by glutamic acid decarboxylase is regulated by a dynamic catalytic loop // Nat Struct Mol Biol. 2007; 14: 280–286.

8. *Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.* Two forms of the aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distribution and cofactor interaction // J Neurochem. 1991; 56: 720–723.

9. *Owens D., Kriegstein A.* Is there more to GABA than synaptic inhibition? Nat Rev Neurosci 2002; 3: 715–727.

10. *Asada H., Kawamura Y., Maruyama K.* Mice lacking the 65kDa isoform of glutamic acid decarboxylase (ГДК65) maintain normal levels of ГДК67 and GABA in their brains but are susceptible to seizures // Biochem Biophys Res Commun. 1996; 229: 891–895.

11. *Asada H., Kawamura Y., Maruyama K.* Cleft palate and decreased brain gamma-aminobutyric acid in mice lacking the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase // Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94: 12: 6496–6499.

12. *Mitew S., Kirkcaldie M.T., Dickson T.C., Vickers J.C.* Altered synapses and gliotransmission in Alzheimer's disease and AD model mice // Neurobiol Aging. 2013; 34: 10: 2341–2351.

13. *Krantic S., Isorce N., Mechawar N. et al.* Hippocampal GABAergic neurons are susceptible to amyloid-в toxicity in vitro and are decreased in number in the Alzheimer's disease TgCRND8 mouse model // J Alzheimers Dis. 2012; 29: 2: 293–308.

14. *Bowen D.M., White P., Flack R.H. et al.* Brain-decarboxylase activities as indices of pathological change in senile dementia // Lancet. 1974; 1: 7869: 1247–1249.

15. *Yates C.M., Butterworth J., Tennant M.C., Gordon A.* Enzyme activities in relation to pH and lactate in postmortem brain in Alzheimer-type and other dementias // J Neurochem. 1990; 55: 5: 1624–1630.

16. *Monfort J.C., Javoy-Agid F., Hauw J.J. et al.* Brain glutamate decarboxylase in Parkinson's disease with particular reference to a premortem severity index // Brain. 1985; 108: 2: 301–313.

17. *Simpson M.D., Cross A.J., Slater P., Deakin J.F.* Loss of cortical GABA uptake sites in Alzheimer's disease // J Neural Transm. 1988; 71: 3: 219–226.

18. *O'Halloran C.J., Kinsella G.J., Storey E.* The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review // J Clin Exp Neuropsychol. 2012; 34: 1: 35–56.

19. *Villanueva R.* The cerebellum and neuropsychiatric disorders // Psychiatry Res. 2012; 198: 3: 527–532.

20. *Buddhala C., Suarez M., Modi J. et al.* Calpain cleavage of brain glutamic acid decarboxylase 65 is pathological and impairs GABA neurotransmission // PLoS One. 2012; 7: 3: 33002.

21. *Dirkx R.Jr., Thomas A., Li L. et al.* Targeting of the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase to intracellular organelles is mediated by its interaction with the

NH2-terminal region of the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase // J Biol Chem. 1995; 270: 2241–2246.

22. *Kanaani J., Lissin D., Kash S.F., Baekkeskov S.* The hydrophilic isoform of glutamate decarboxylase, ГДК67, is targeted to membranes and nerve terminals independent of dimerization with the hydrophobic membrane-anchored isoform, ГДК65 // J Biol Chem. 1999; 274: 52: 37200–37209.

23. *Reinikainen K.J., Paljarvi L., Huuskonen M. et al.* A post-mortem study of noradrenergic, serotonergic and GABAergic neurons in Alzheimer's disease // J Neurol Sci. 1988; 84: 1: 101–116.

24. *Boissiere F, Faucheux B., Duyckaerts C. et al.* Striatal expression of glutamic acid decarboxylase gene in Alzheimer's disease // J Neurochem. 1998; 71: 2: 767–774.

25. *Perry E.K., Gibson P.H., Blessed G. et al.* Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue // J Neurol Sci. 1977; 34: 2: 247–265.

26. *Gluck M.R., Thomas R.G., Davis K.L., Haroutunian V.* Implications for altered glutamate and GABA metabolism in the dorsolateral prefrontal cortex of aged schizophrenic patients // Am J Psychiatry. 2002; 159: 7: 1165–11673.

27. *Schwab C., Yu S., Wong W. et al.* ГДК65, ГДК67, and GABAT immunostaining in human brain and apparent ГДК65 loss in Alzheimer's disease // J Alzheimers Dis. 2013; 33: 4: 1073–1088.

А.Ф. Изнак, Е.В. Изнак, И.В. Олейчик,
Л.И. Абрамова, С.А. Сорокин, С.А. Столяров

ЭЭГ-корреляты лобной дисфункции как предикторы относительной фармакорезистентности при терапии эндогенных аффективных расстройств

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 12. С. 53–58.

Оптимизация терапии эндогенных аффективных расстройств является высоко актуальной медико-социальной проблемой. Эндогенные аффективные расстройства (как депрессивные, так и маниакальные и смешанные) — это тяжелые системные социально-значимые заболевания, часто имеющие хроническое течение с многократными рецидивами. Они широко распространены и встречаются во всех возрастных группах, в том числе среди трудоспособных лиц молодого и среднего возраста. Например, распространенность депрессий в населении достигает 17%, риск их развития в течение жизни — 16–17%. Симптоматика аффективных расстройств включает выраженные нарушения не только эмоциональных, но и ряда когнитивных функций (памяти, внимания, восприятия, мышления, принятия решения), а также вегетативные расстройства. Кроме того, наличие депрессии осложняет течение многих соматических заболеваний [1].

Несмотря на несомненные успехи современной психофармакологии, доля больных с аффективными расстройствами, проявляющих неудовлетворительный ответ на психофармакотерапию («нон-респондеров»), достигает 30–60% [1–4]. Все это создает серьезные социальные проблемы в виде снижения работоспособности, ухудшения учебной и семейной адаптации пациентов, имеет крайне неблагоприятные экономические и социально-психологические последствия, не говоря уже об очень высоком риске суицидальных попыток (8–30%) и проценте завершенных суицидов (2–4%) у больных депрессией.

Актуальность проблемы и отсутствие надежных клинических показателей прогноза терапевтического ответа при лечении эндогенных аффективных расстройств обусловливают необходимость клинико-биологических исследований патофизиологических механизмов этих заболеваний с целью выявления и уточнения разных аспектов их патогенеза, а также поиска возможных биологических предикторов индивидуальной эффективности терапии (или, напротив, предикторов относительной фармакорезистентности) у конкретных пациентов. Такой мультидисциплинарный клинико-нейробиологический подход к изучению пси-

хических расстройств является традиционным для отечественной психиатрической школы А.В. Снежневского [5].

Среди нейрофизиологических показателей функционального состояния головного мозга в качестве таких возможных предикторов рассматриваются различные количественные параметры электроэнцефалограммы — как исходной фоновой ЭЭГ [6–8], так и изменений ЭЭГ в начале курса терапии [9–12]. В этих исследованиях были показаны связи отдельных количественных параметров ЭЭГ (спектральной мощности альфа-ритма, бета-ритма, согласованности (cordance) префронтального тета-ритма, значений когерентности ЭЭГ), а также интегральных «ЭЭГ-профилей» с эффективностью курсовой фармакотерапии ряда психических и неврологических расстройств (депрессии, шизофрении, последствий тяжелой ЧМТ). Однако эти данные достаточно немногочисленны, разрозненны и не всегда поддаются нейрофизиологической интерпретации.

Ранее нами также были выявлены исходные (зарегистрированные до начала курса терапии) параметры спектральной мощности фоновой ЭЭГ, которые достоверно коррелируют с количественными клиническими оценками относительно более низкой эффективности курсовой терапии эндогенных депрессий [13, 14] и аффективно-бредовых состояний [13, 15]. С точки зрения современных представлений клинической нейрофизиологии [16–19], по крайней мере, некоторые из этих параметров ЭЭГ (и/или их сочетания) являются коррелятами лобной дисфункции, что указывает на важную роль дисфункции лобных и префронтальных областей коры головного мозга, связанных с осуществлением высших психических функций [20], в патогенезе эндогенных аффективных расстройств.

В настоящей работе рассмотрены параметры фоновой ЭЭГ, которые являются коррелятами лобной дисфункции и, в перспективе, могли бы рассматриваться в качестве индивидуальных предикторов относительной фармакорезистентности (или относительно более низкой эффективности терапии) при разных формах эндогенных аффективных расстройств.

Материал и методы исследования

В клинико-нейрофизиологическое исследование, проведенное с соблюдением современных норм биомедицинской этики, были включены три группы пациентов с разными формами эндогенных аффективных расстройств.

В первую группу вошло 30 больных (20–50 лет, средний возраст 38.8 ± 9.5 лет) с эндогенным депрессивным состоянием в рамках рекуррентной депрессии (*F33.1–2* по МКБ-10) или депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства (*F31.3–4* по МКБ-10). Во вторую группу были включены 25 человек (22–48 лет, средний возраст 33,8 ± 10,7 лет) с депрессивно-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (*F20.04* по МКБ-10). В третью группу вошло 17 пациентов (22–46 лет, средний возраст 32,9 ± 11,4 лет) с маниакально-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (*F20.04* по МКБ-

10). Все пациенты получали адекватную, синдромально обусловленную психофармакотерапию.

У всех больных дважды — до начала лечения (на визите 1) и через 4–8 недель купирующей терапии на этапе становления ремиссии с выраженным клиническим улучшением (на визите 2) количественно оценивали клиническое состояние и регистрировали ЭЭГ-показатели.

Динамику выраженности аффективных расстройств в процессе терапии количественно оценивали по шкале Гамильтона для депрессии (*HDRS*) у пациентов 1-й и 2-й групп и шкалы Янга для мании (*YMRS*) у пациентов 3-й группы. Кроме того, у пациентов 2-й и 3-й групп (с аффективно-бредовыми состояниями в рамках приступообразной шизофрении) оценивали динамику клинического состояния по шкале позитивных и негативных симптомов (*PANSS*).

Фоновую ЭЭГ (16 каналов по системе 10–20) записывали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с последующим спектральным анализом ЭЭГ и топографическим картированием спектральной мощности ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах: дельта (2–4 Гц), тета-1 (4–6 Гц), тета-2 (6–8 Гц), альфа-1 (8–9 Гц), альфа-2 (9–11 Гц), альфа-3 (11–13 Гц), бета-1 (13–20 Гц) и бета-2 (20–30 Гц), с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ» (фирмы «Статокин», Россия) и компьютерной программы «*BrainSys*» (фирмы «Нейрометрикс», Россия) [21].

Комплекс количественных клинических и нейрофизиологических показателей подвергали статистической обработке с использованием пакета программ «*STATISTICA* для Windows, v.6.0», а также статистических программ, встроенных в пакет программ для анализа ЭЭГ «*BrainSys*». В соответствии с основной целью исследования нейрофизиологические данные, полученные до начала курса терапии (на визите 1), сопоставлялись с количественными клиническими оценками, полученными у тех же пациентов на этапе становления ремиссии при выраженном клиническом улучшении после курса купирующей терапии (на визите 2).

Результаты исследования

Клинические оценки эффективности терапии

Анализ количественных клинических показателей динамики состояния пациентов в ходе купирующей курсовой терапии выявил статистически высоко достоверные (на уровне $p<0.01\div0.00001$) изменения показателей использованных клинических оценочных шкал, подтверждающие выраженное уменьшение аффективной симптоматики в динамике терапии.

У пациентов 1-й группы (с эндогенной депрессией) после курса купирующей терапии (на визите 2) выявлено статистически высоко достоверное снижение среднего по группе значения суммы баллов шкалы *HDRS* с 25.6 до 11.9; $p<0.001$), что подтверждает уменьшение выраженности симптомов депрессии.

У больных 2-й (с депрессивно-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении) после курса купирующей терапии (на визите 2) выявлено

статистически высоко достоверное снижение среднего по группе значения суммы баллов шкалы *HDRS* с 32.6 до 5.7; $p<0.01$) и среднего значения суммы баллов шкалы *PANSS* (с 94.1 до 49.1; $p<0.000005$), подтверждающие уменьшение выраженности симптомов депрессии, а также позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов.

Во 3-й группе пациентов (с маниакально-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении) на визите 2 также отмечено статистически высоко достоверное снижение среднего по группе значения шкалы Янга для мании (с 26.9 до 9.4; $p<0.00001$), а также среднего по группе значения суммы баллов шкалы *PANSS* (с 76.0 до 48.8; $p<0.00002$), что подтверждает уменьшение выраженности маниакального аффекта, а также позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов после курса купирующей терапии.

Динамика ЭЭГ в процессе терапии

При выраженном улучшении клинического состояния на этапе становления ремиссии после курса купирующей терапии (на визите 2) у пациентов с эндогенной депрессией (группа 1) отмечены изменения ЭЭГ, отражающие улучшение функционального состояния головного мозга. Прежде всего, заметно уменьшилась спектральная мощность низкочастотного альфа-1 компонента (8.0–9.0 Гц) затылочного альфа-ритма и несколько возросла спектральная мощность высокочастотного альфа-3 компонента (11.0–13.0 Гц). Уменьшилась выраженность бета-активности, особенно, в теменно-затылочных областях. Выраженность медленноволновой тета-дельта-активности изменилась несущественно, однако акцент дельта-активности в лобно-передневисочных областях переместился из левого в правое полушарие, что свидетельствует об улучшении функционального состояния передних отделов левого полушария и усилении тормозных процессов в лобно-височных отделах правого полушария.

У пациентов с депрессивно-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (группа 2) на визите 2 отмечено уменьшение спектральной мощности медленноволновой тета-дельта активности в лобно-центрально-теменных отведениях и низкочастотного альфа-1-ритма в теменно-затылочных отведениях, что отражает улучшение функционального состояния этих отделов мозга. При этом акцент дельта-активности в лобных отделах смещался из левого полушария (что отмечалось на визите 1) в правое полушарие. Кроме того, на визите 2 несколько уменьшалась спектральная мощность бета-1 активности в центрально-теменных зонах, что указывает на усиление в этих областях процессов торможения.

У больных с маниакально-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (группа 3) на визите 2 спектральная мощность медленноволновой дельта, тета-1 и тета-2 активности в лобно-центрально-теменных областях, напротив, увеличивалась, а спектральная мощность высокочастотного альфа-3 ритма в затылочных отведениях и бета-2 диапазона (особенно, в левой лобно-передневисочной области) — уменьшалась, отражая усиление в этих зонах процессов торможения, нормализующих и организующих интегративную деятельность головного мозга.

ЭЭГ-показатели прогноза эффективности терапии

Специальный интерес представляют данные о статистических связях между количественными параметрами (значениями спектральной мощности) фоновой ЭЭГ, зарегистрированными у пациентов до начала курса терапии (на визите 1), и количественными клиническими оценками состояния больных, определенными после курса купирующей терапии на этапе становления ремиссии (на визите 2). Для наглядности эти данные проиллюстрированы топографическими картами распределения значений коэффициентов корреляции Спирмена между исходными (зарегистрированными на визите 1) величинами спектральной мощности ЭЭГ в исследованных узких частотных поддиапазонах и количественными клиническими оценками остаточных симптомов аффективных расстройств (по шкалам *HDRS* и *YMRS*), определенными на этапе становления ремиссии (на визите 2), у пациентов трех изученных групп (рис.1, 2 и 3).

У больных с эндогенной депрессией (группа 1) были выявлены достоверно отличающиеся от нуля ($p<0.01$) положительные коэффициенты корреляции между значениями спектральной мощности ЭЭГ бета-1 и бета-2 поддиапазонов, зарегистрированными до начала курса терапии (визит 1) и количественными клиническими оценками выраженности депрессии (по сумме баллов шкалы *HDRS*) при клиническом улучшении в результате терапии (визит 2) в большинстве ЭЭГ-отведений (с отчетливым правополушарным акцентом). Корреляции между исходными (на визите 1) значениями спектральной мощности всех остальных выделенных поддиапазонов ЭЭГ и количественными клиническими оценками выраженности депрессии на визите 2 в этой группе пациентов не достигли уровня достоверности ($p>0.05$) (рис. 1).

Поскольку более высокие значения баллов по шкале Гамильтона (*HDRS*) соответствуют большей тяжести депрессии, то, согласно полученным результатам, чем сильнее выражена бета-активность ЭЭГ до начала курса лечения (на визите 1) у пациента с эндогенной депрессией, тем относительно хуже его индивидуальный краткосрочный прогноз в отношении купирования депрессивной симптоматики под действием терапии. Таким образом, параметры спектральной мощности бета-1 и бета-2 поддиапазонов исходной (до начала курса терапии) фоновой ЭЭГ могут иметь прогностическое значение в отношении выраженности остаточных симптомов депрессии на этапе становления ремиссии.

В группе пациентов с депрессивно-бредовым состоянием исходные (на визите 1) значения спектральной мощности дельта и тета-1 поддиапазонов в левой передне-височной области, низкочастотного альфа-1 поддиапазона по всем отведениям и бета-1 и бета-2 поддиапазонов в височных областях (в передневисочных отведениях — с правополушарным акцентом) достоверно положительно ($p<0.05\div0.01$) коррелировали со значениями количественных клинических оценок (по шкале *HDRS*) на этапе становления ремиссии (на визите 2) (рис.2).

Корреляции между исходными (до начала терапии) параметрами ЭЭГ и суммой баллов шкалы Гамильтона (*HDRS)* после курса терапии в группе пациентов с эндогенной депрессией

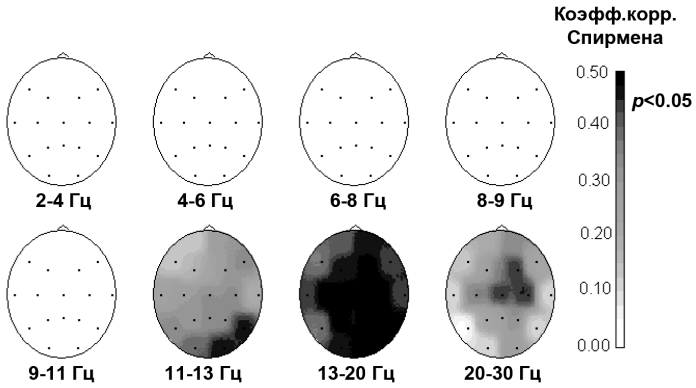


Рис.1. Топографические карты распределения значений коэффициентов корреляции Спирмена между количественными клиническими оценками выраженности остаточных симптомов депрессии (суммы баллов по шкале *HDRS*) и значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов фоновой ЭЭГ до начала курса терапии (на визите 1) у пациентов с эндогенной депрессией (группа 1, n=40) на этапе становления ремиссии (на визите 2)

Здесь и на рис. 2 и 3 под каждой картой указан частотный поддиапазон ЭЭГ: дельта (2–4 Гц), тета-1 (4–6 Гц), тета-2 (6–8 Гц), альфа-1 (8–9 Гц), альфа-2 (9–11 Гц), альфа-3 (11–13 Гц), бета-1 (13–20 Гц) и бета-2 (20–30 Гц).

Черно-белая шкала— в значениях коэффициента корреляции Спирмена (с указанием уровня достоверности $p<0.05$).

Таким образом, в этой группе пациентов чем значительнее было снижено функциональное состояние головного мозга (особенно, передних отделов левого полушария) и чем более были активированы передние отделы правого полушария (что соответствовало большей тяжести исходного клинического состояния), тем в большей степени сохранялись остаточные симптомы депрессии после курса терапии.

Корреляции между исходными (до начала терапии) параметрами ЭЭГ и суммой баллов шкалы Гамильтона (*HDRS)* после курса терапии в группе пациентов с депрессивно-бредовым состоянием

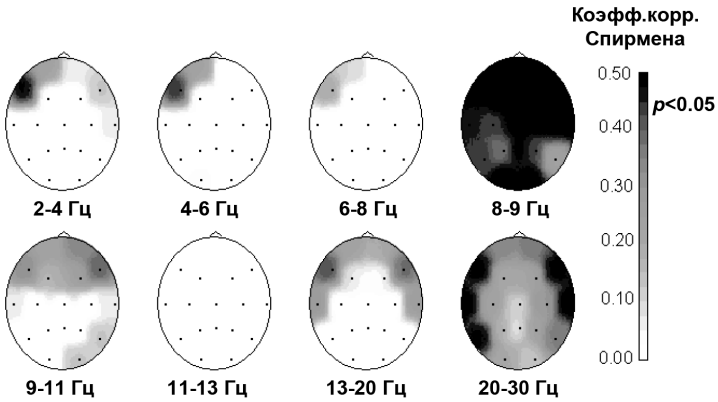


Рис. 2. Топографические карты распределения значений коэффициентов корреляции Спирмена между количественными клиническими оценками выраженности остаточных симптомов депрессии (суммы баллов по шкале *HDRS*) и значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов фоновой ЭЭГ до начала курса терапии (на визите 1) у пациентов с депрессивно-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (группа 2, n=25) на этапе становления ремиссии (на визите 2)

В группе больных с исходным маниакально-бредовым состоянием значения спектральной мощности большинства проанализированных узких поддиапазонов ЭЭГ практически во всех ЭЭГ-отведениях (кроме высокочастотных бета-1 и бета-2 поддиапазонов), зарегистрированные до начала курса лечения (на визите 1), достоверно отрицательно ($p<0.05\div0.01$) коррелировали со средними значениями суммы баллов по шкале *YMRS* на этапе становления ремиссии после курса терапии (на визите 2). Напротив, как и в группах 1 и 2 исходные (зарегистрированные на визите 1) значения спектральной мощности бета-1 и бета-2 поддиапазонов в лобно-передневисочных зонах (с правополушарным акцентом) достоверно положительно ($p<0.05$) коррелировали со значениями суммы баллов по шкале *YMRS* после курса терапии (на визите 2) (рис. 3).

Корреляции между исходными (до начала терапии) параметрами ЭЭГ и суммой баллов шкалы мании Янга (*YMRS*) после курса терапии у пациентов с маниакально-бредовым состоянием

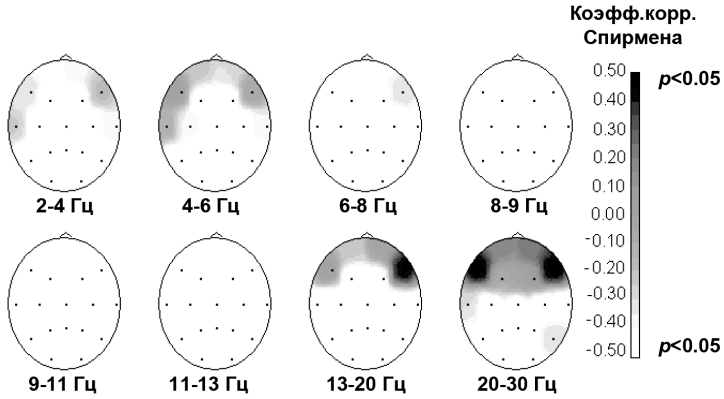


Рис. 3. Топографические карты распределения значений коэффициентов корреляции Спирмена между количественными клиническими оценками выраженности остаточных симптомов мании (суммы баллов по шкале *YMRS*) и значениями спектральной мощности узких частотных поддиапазонов фоновой ЭЭГ до начала курса терапии (на визите 1) у пациентов с депрессивно-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (группа 3, n=17) на этапе становления ремиссии (на визите 2)

Следовательно, в этой группе пациентов чем более десинхронизированной была исходная ЭЭГ и чем сильнее были выражены признаки гиперактивации передних отделов коры (что соответствует дефициту процессов торможения в коре и гиперактивации стволовых структур головного мозга), тем в большей степени сохранялись остаточные симптомы мании после курса терапии.

Обсуждение результатов

Приведенные данные показывают, что общим компонентом динамики ЭЭГ в процессе терапии для всех трех исследованных групп пациентов с аффективными расстройствами (несмотря на противоположную полярность аффекта у пациентов группы 3, по сравнению с группами 1 и 2) является исходно повышенная спектральная мощность бета-активности ЭЭГ на визите 1, отражающая дефицит тормозных процессов в коре головного мозга и гиперактивацию стволовых структур, и ее снижение на визите 2, что, по-видимому, связано с уменьшением

остроты психического состояния под влиянием успешной терапии. Более того, во всех трех группах пациентов исходные (зарегистрированные на визите 1) значения спектральной мощности бета-1 и бета-2 поддиапазонов (с акцентом в передних отведениях от правого полушария) достоверно положительно ($p<0.05\div0.01$) коррелировали со значениями клинических оценок остаточной выраженности аффекта (как депрессии, так и мании) после курса купирующей терапии (на визите 2), то есть проявляли свойства потенциальных ЭЭГ-предикторов относительной фармакорезистентности.

Ранее мы показали, что повышенное содержание бета-активности входит в состав комплекса ЭЭГ-показателей, являющегося ЭЭГ-коррелятом дисфункции лобных и префронтальных областей коры в виде снижения их тормозных влияний на другие корковые зоны и подкорковые структуры мозга, что приводит к нарушению когнитивных функций при ряде эндогенных и органических психических расстройств [17–19].

«Традиционные» для клинической электроэнцефалографии ЭЭГ-признаки гипофронтальности в виде исходно повышенного содержания медленноволновой (тета-дельта) ЭЭГ-активности в передних областях (с левополушарным акцентом) четко проявились только в группе пациентов с депрессивно-бредовыми состояниями в рамках приступообразной шизофрении (группа 2). ЭЭГ-признаки гиперактивации стволовых структур головного мозга в виде генерализованной десинхронизации ЭЭГ и повышенного содержания бета-активности в лобных зонах в наибольшей степени проявились в группе пациентов с маниакально-бредовыми состояниями в рамках приступообразной шизофрении (группа 3).

Таким образом, выявленные ЭЭГ-показатели тяжести состояния и потенциальные ЭЭГ-предикторы относительной фармакорезистентности при аффективных расстройствах, по-видимому, отражают лобную дисфункцию. Важная роль снижения функционального состояния (и даже нейродегенеративных повреждений) этих же отделов коры (особенно левого полушария), ведущего к «растормаживанию» стволовых структур (в том, числе, гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем), в патогенезе депрессивных расстройств подчеркивается во многих исследованиях [см. обзоры 3, 22]. Неблагоприятное прогностическое значение появления бета-активности ЭЭГ (вместо альфа-ритма) в динамике восстановительной терапии после тяжелой черепно-мозговой травмы, отражающее более серьезное повреждение лобной коры, отмечено и у пациентов клиники нейрохирургии [10].

Таким образом, приведенные данные подчеркивают значение измененного функционального состояния передних отделов коры головного мозга (сниженного функционального состояния лобно-височных отделов левого полушария и гиперактивации лобно-височных областей правого полушария) в патогенезе депрессивного аффекта, а также роль дефицита процессов коркового торможения и гиперактивации стволовых структур в патогенезе маниакальных состояний. Они также хорошо согласуются с нейрофизиологическими и нейропсихологическими представлениями о преимущественном участии левого полушария в регуляции положительных эмоций, а правого полушария — в регуляции отрицатель-

ных эмоций, и с антидепрессивным эффектом высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) префронтальной коры левого полушария [23, 24].Выявленные достоверные корреляции между исходными (до начала курса терапии) значениями спектральной мощности некоторых поддиапазонов ЭЭГ и количественными клиническими оценками степени сохранности остаточных аффективных симптомов на этапе становления ремиссии после курса купирующей терапии свидетельствуют о прогностической информативности параметров ЭЭГ (особенно исходных значений спектральной мощности бета-активности) в отношении более низкой эффективности терапии (или относительной фармакорезистентности) у пациентов с аффективными расстройствами.

С учетом клинической оценки исходных синдромальных особенностей психического состояния, эти параметры ЭЭГ, в перспективе могут рассматриваться в качестве индивидуализированных предикторов относительной фармакорезистентности (или более низкой эффективности терапии) пациентов с аффективными расстройствами.

Заключение

Приведенные в работе данные подчеркивают значение сниженного функционального состояния передних отделов левого полушария и гиперактивации передних отделов правого полушария коры головного мозга в патогенезе депрессивных и депрессивно-бредовых расстройств, а также роль дефицита процессов торможения в патогенезе маниакально-бредовых состояний. Некоторые количественные параметры исходной фоновой ЭЭГ, с учетом клинической оценки исходных синдромальных особенностей психического расстройства, в перспективе могут рассматриваться в качестве индивидуализированных предикторов относительной фармакорезистентности (или эффективности терапии) пациентов с эндогенными аффективными расстройствами.

Литература

1. *Тиганов А.С.* Эндогенные аффективные расстройства: проблемы систематики и типологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011; 4:4–10.
2. *Fava M.* Diagnosis and definition of treatment-resistant depression // Biol. Psychiatry. 2003; 53(8):649–659.
3. *Мазо Г.Э., Крижановский А.С.* Специфический нейробиологический профиль терапевтически резистентной депрессии: pro et contra // Современная терапия психических расстройств. 2012; 1:2–7.
4. *Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К.* Депрессии и резистентность. М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. 374 с.
5. *Снежневский А.В.* (ред.) Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972. 403 с.

6. *Bruder G.E., Sedoruk J.P., Stewart J.W., McGrath P.J., Quitkin F.M., Tenke C.E.* Electroencephalographic alpha measures predict therapeutic response to a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant: pre- and post-treatment findings // Biol. Psychiatry. 2008; 63(12): 1171–1177.
7. *Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В.* Информативность использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии // Функциональная диагностика. 2009; 1:88–93.
8. *Iosifescu D.V.* Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response // Harv. Rev. Psychiatry. 2011; 19(3):144–154.
9. *Itil T.M., Le Bars P., Eralp E.* Quantitative EEG as biological marker // Neuropsychopharmacology. 1994; 10(4):310–315.
10. *Шарова Е.В., Щекутьев Г.А., Окнина Л.Б., Зайцев О.С., Трошина Е.М.* Прогностическая значимость электрической активности мозга (ЭЭГ и ВП) при затяжных посттравматических бессознательных состояниях // Доктор.Ру (научно-практический журнал). 2008; 4:30–37.
11. *Bares M., Brunovsky M., Kopecek M., Novak T., Stopkova P., Kozeny J., Sos P., Krajca V., Hoschl C.* Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder // Eur. Psychiatry. 2008;23(5):350–355.
12. *Bares M., Novak T., Brunovsky M., Kopecek M., Stopkova P., Krajca V., Höschl C.* The change of QEEG prefrontal cordance as a response predictor to antidepressive intervention in bipolar depression. A pilot study // J. Psychiatr. Res. 2012; 46(2):219–225.
13. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Пантелеева Г.П., Клюшник Т.П., Абрамова Л.И., Олейчик И.В., Сорокин С.А., Столяров С.А.* Нейробиологические показатели тяжести и прогноза эффективности терапии эндогенных депрессий // Психиатрия. 2013; 2:15–25.
14. *Изнак А.Ф., Тиганов А.С., Изнак Е.В., Сорокин С.А.* ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии // Физиология человека. 2013;39(4):49–57.
15. *Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Клюшник Т.П., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столяров С.А.* Нейрофизиологические и нейроиммунологические показатели прогноза эффективности терапии аффективно-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении // Психиатрия. 2014; 2:47–52.
16. *Andreasen N.C.* Schizophrenia: the fundamental questions // Brain Res. Rev. 2000; 31(2–3):106–112.
17. *Iznak A.F.* EEG correlates of mild impairments of higher cortical functions / Neuronal Coding of Perceptual Systems (Ed. W. Backhaus). New Jersey–London–Singapore–Hong Kong: World Scientific, 2001. P. 602–615.
18. *Изнак А.Ф., Горбачевская Н.Л., Жигульская С.Е., Гаврилова С.И.* Количественные ЭЭГ-корреляты дисфункции лобных долей коры головного мозга человека // Вестник РАМН. 2001; 7:48–53.
19. *Изнак А.Ф.* Нарушения структурно-функциональной организации головного мозга при шизофрении // Психиатрия. 2008; 3:25–31.

20. *Лурия А.Р.* Высшие психические функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 3-е изд. М.: Академический Проект, 2000. 512 с.
21. *Митрофанов А.А.* Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). М. 2005. 63 с.
22. *Изнак А.Ф.* Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7(1):24–27.
23. Padberg F., Zwanzger P., Thoma H., Kathmann N., Haag C., Greenberg B.D., Hampel H., Muller H.J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS // Psychiatry Research. 1999; 88(3):163–171.
24. *Noda Y., Nakamura M., Saeki T., Inoue M., Iwanari H., Kasai K.* Potentiation of quantitative electroencephalograms following prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression // Neuroscience Research. 2013; 77(1–2):70–77.

И.С. Лебедева

Поиск «сохранных» структурно-функциональных систем головного мозга как смена парадигмы в исследовании шизофрении

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 2. С. 37–41.

Изучение структурно-функциональных характеристик головного мозга при шизофрении является одним из наиболее разрабатываемых направлений в современной биологической психиатрии — например, за период 2009–2013 годы в PubMed ключевое слово «schizophrenia» (шизофрения) встречается вместе с ключевым словом «neuroimaging» (нейровизуализация) 1585 раз, а с ключевыми словами «EEG OR ERP» (ЭЭГ или ВП) — 951 раз.

Не претендуя на полноту обзора, можно, тем не менее, утверждать, что полученные результаты указывают на выраженные изменения в структуре, биохимии и электрофизиологии головного мозга при данном заболевании.

Так, в подавляющем числе случаев было обнаружено уменьшение объема серого вещества [напр., обзоры 1, 2], при этом число таких областей по совокупности доходило до 50 [3]. Исследования у больных с т. н. «первым эпизодом» показали уже на ранних стадиях заболевания редукцию серого вещества в верхней височной извилине, дорсолатеральной префронтальной коре, островке, орбитофронтальной коре, нижней лобной извилине, таламусе, гиппокампе, миндалине [4–6]. Следует обратить внимание также, что подобные изменения часто описывались как динамический процесс, при котором отдельные области лобных, височных и теменных долей менялись в разной степени [7].

Также исследователи устойчиво обнаруживали снижение объема белого вещества как по всему объему головного мозга, так и в лобных [8], височных [9] долях, внутренней капсуле [8]. При динамическом наблюдении объемы белого вещества у больных снижались значимо быстрее, чем у психически здоровых испытуемых [9]. Правда, в отдельных работах различий по объему белого вещества как всего головного мозга [10], так и височной доли [11] найдено не было.

Подавляющее число авторов описывает нарушение проводящих путей при шизофрении (обзоры, например [12–13]).

Так, патология в виде снижения показателя фракционной анизотропии (ФА) в мозолистом теле была описана у больных уже во время первого приступа [14–15]. Редукция ФА у больных была найдена в белом веществе, ассоциируемом с правой лобной долей, левой верхней височной извилиной, правой средней височной извилиной [16], меньшие величины этого показателя регистрировали в области верхнего продольного пучка, нижнего продольного пучка, таламической

радиации [15]. Вместе с тем Peters et al. [17] не обнаружили статистически значимых отличий от нормы по микроструктурным характеристикам проводящих путей у больных с первым эпизодом шизофрении.

Аналогично, разнонаправленными являются и данные о метаболических особенностях головного мозга, полученные методом МР-спектроскопии. Если ограничиться рассмотрением данных только протонной МР-спектроскопии, то можно отметить, что у больных шизофренией были обнаружена снижение концентрация N-ацетиласпартата в дорсолатеральной префронтальной коре [18–19], хотя данные у больных шизофренией во время первого эпизода оказались более противоречивыми. A. Zabala и соавт. [20]) подтвердили этот феномен, а другие авторы [21] соответствующих изменений обнаружить не смогли. У больных с первым эпизодом заболевания было отмечено повышение уровня глутамина в передней поясной извилине и таламусе [22], другие авторы показали снижение концентрации глутамата и повышение глутамина в лобных отделах [23]. У нелеченных больных шизофренией отмечали повышенный уровень ГАМК и индекса глутамин\глутамат в медиальной лобной, но не в дорсолатеральной префронтальной коре [24].

Если перейти к нейрофизиологическим данным, то в литературе неоднократно описана редукция амплитуды N100, в том числе для ВП на нецелевые стимулы в стандартной парадигме oddball при шизофрении [25–26], включая и больных во время первого эпизода эндогенного психоза [27]; но, по данным других авторов, амплитуда N100 не была изменена у больных [28]. Целый ряд исследователей находил при шизофрении снижение амплитуды [26–27, 29–32] и увеличение латентного периода [29–30] волны P300, хотя, по данным Coburn с соавт. [29], это имело место только до начала лечения.

Подытоживая, даже из вышеперечисленного крайне ограниченного рассмотрения данных литературы видно, что, несмотря на колоссальный объем выполненных исследований, результаты изучения структурно-функциональной патологии головного мозга при шизофрении достаточно противоречивы, данные одной работы часто не совпадают с данными другой (обзоры [33–34]), что вызывает многочисленные дискуссии относительно вероятной множественности механизмов заболевания и неустойчивости клинических критериев данной нозологии (обсуждение см., напр., обзоры [35–36]).

Очевидным становится необходимость изменения существующей парадигмы изучения болезни, учета тех факторов, которые ранее не брались в анализ (обзоры [37–39]).

Последние десятилетия такой подход был уже реализован, когда широкое распространение получили исследования с акцентом на стадии развития заболевания, в частности, особое внимание стало уделяться ранним («первый эпизод») и доманифестным (группы высокого риска) этапам. Тем не менее, как видно из представленного выше обзора литературы, все это незначительно снизило гетерогенность полученных данных о структуре и функции головного мозга при шизофрении.

В этой связи следует отметить, что патогенез шизофрении является длитель-

ным процессом, определяющимся несколькими одновременно действующими нейро\психо\биологическими механизмами в сложной иерархии с влиянием социальных факторов и факторов окружающей среды. Манифестации заболевания предшествует длительный период нейробиологических процессов как патологического, так и компенсаторного характера, так что на момент перехода барьера здоровье–болезнь имеется индивидуально вариабельная мозаика отклонений, где в отдельных элементах нейрональных сетей головного мозга структурные изменения не обязательно сопряжены с функциональными (например, за счет компенсации со стороны других отделов сети).

В этом контексте наиболее перспективным представляется расширение области исследования — поиск не только отклонений, но и неизмененных структурно-морфологических параметров (частично обсуждалось Swerdlow [39]), и, что более значимо, стабильно функционирующих структурно-функциональных сетей. Развитие этого предположения приводит к постановке задачи поиска минимально допустимого «ущерба» головного мозга для развития заболевания, когда тестируемые характеристики анализируются в континууме от признаков измененных до признаков, сохранных у всех больных.

Особо следует отметить ключевую роль в этой связи определения аномалий у отдельного больного, результаты обследования которого сопоставляются с данными нормативной группы.

Настоящее сообщение иллюстрирует реализацию описанного выше подхода при анализе результатов, полученных ранее в рамках мультидисциплинарного нейровизуализационного и нейрофизиологического исследования [40, 41].

Из массива данных были выбраны три показателя, отражающих процессы, которые, как было показано, тесно связаны с нейробиологическими механизмами заболевания. К этим характеристикам относились следующие: латентный период волны P300 слуховых ВП на значимый стимул в парадигме oddball (характеризующий скорость протекания ментальных процессов), уровень N-ацетиласпартата в дорсолатеральной префронтальной коре (отражающий степень структурно-функциональной «сохранности» данной области головного мозга) и величина фракционной анизотропии крючковидного пучка, соединяющего височную и лобную доли (дающая представление о нарушениях микроструктуры белого вещества).

Целью работы стало сопоставление вариабельности указанных выше характеристик в группах больных и психически здорового контроля.

Материал и методы

Объектом исследования являлись мужчины-правши в возрасте 18–25 лет, госпитализированные в клинику ФГБУ «НЦПЗ» РАМН с юношеской приступообразной шизофренией (F20, МКБ-10). Это были больные на раннем этапе развития эндогенного заболевания (не более пяти лет от начала процесса), перенесшие первое или повторное психотическое состояние, все они получали индивидуаль-

но подобранную медикаментозную терапию. Для анализа были взяты данные 30 больных и 27 испытуемых группы контроля[1].

Методы нейровизуализации были реализованы на магнитно-резонансном томографе 3T Phillips Achieva (Голландия). Проводили диффузионно-тензорную МРТ (протокол DTI high iso, TE 70 ms, TR–6589 ms, FOV 240), также локализационную протонную. МР-спектроскопию (PRESS, TE = 35 мс,TR = 2000 мс), воксель (20×15×10 мм$^{3)}$помещали в области средней лобной извилины правого и левого полушария.

Нейрофизиологические методы включали регистрацию биоэлектрической активности на 21-канальном аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга (NeuroKM, НМФ «Статокин», Россия, обработку проводили с помощью программы Brainsys («Нейрометрикс», Россия). Регистрация слуховых ВП на значимый стимул осуществляли в условиях избирательного внимания (стандартная т. н. «двухтоновая» (1000\2000 Гц) парадигма oddball с вероятностью предъявления целевого стимула 0.2).

Результаты и обсуждение

По результатам межгруппового сравнения у больных по сравнению с контролем были статистически значимо ($p<0.05$) выше латентные периоды волны Р300 в лобных областях, левой и правой центральной области, правом средневисочном отведении, что указывает на замедление процессов обработки информации (на рис.1 показаны результаты для лобных отведений)

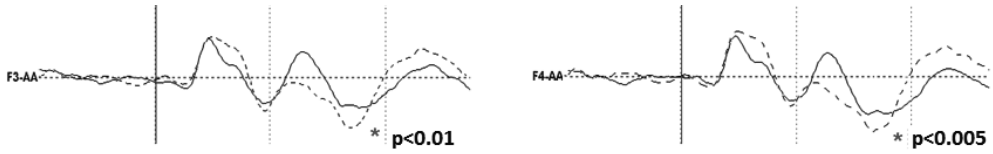
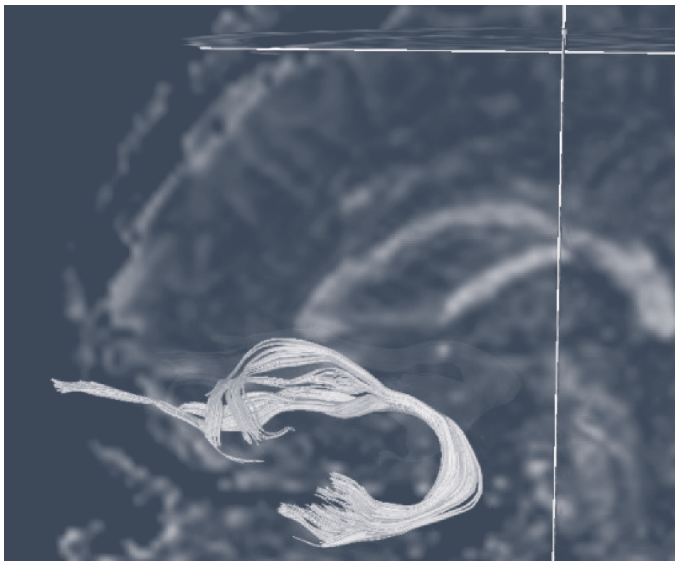


Рис. 1. ВП на целевой стимул, усредненные в группе больных (сплошная линия) и контроля (пунктирная линия) в левом и правом лобных отведениях

Однако если взять, например, данные для правой лобной области (отведение F4), то диапазон величин латентностей Р300 у психически здоровых испытуемых (280–436 мсек) значительно перекрывался с диапазоном величин ЛП у больных (284–464 мсек).

Анализ состояния проводящих путей выявил значимое снижение фракционной анизотропии в крючковидном пучке левого полушария (что предполагает нарушение микроструктуры этого проводящего пути) (рис. 2).

[1] Величины выборок в разных фрагментах работы были разными, во всех случаях группы были подобраны по возрасту и полу.



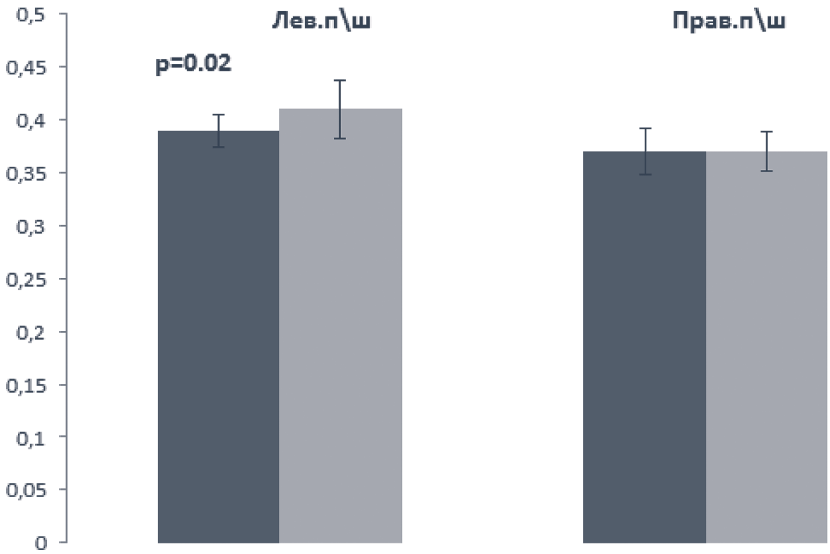


Рис. 2. Трактография крючковидного пучка у одного из испытуемых, величины фракционной анизотропии в левом и правом полушарии, усредненные в группе больных (черный столбик) и контроля (серый столбик)

И снова, если брать диапазоны величин ФА, то они перекрываются у больных (0.37–0.43) и контроля (0.36–0.46).

Напротив, при межгрупповом анализе спектроскопических данных не были выявлены статистически значимые межгрупповые различия (рис. 3), однако, в

группе больных соотношение NAA\H2O в правой дорсолатеральной префронтальной коре регистрировали в диапазоне от 0.42 до 1.02, а в норме этот интервал составлял 0.7–0.96. Диапазоны не совпадают в области низких значений (величин, предполагающих нарушение в структурно-функциональной целостности данной области головного мозга), т. е. у ряда больных величины соответствующего показателя были значительно ниже нормативных данных.

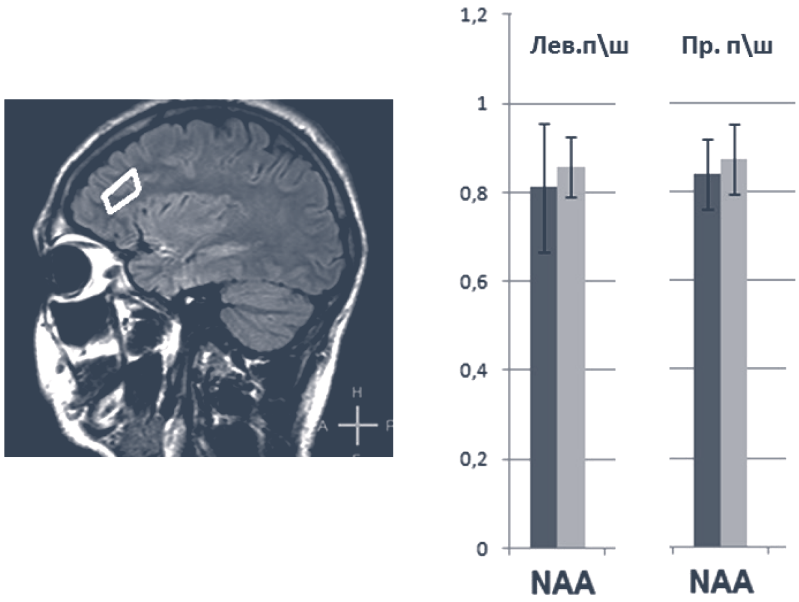


Рис. 3. Локализация вокселя (дорсолатеральная префронтальная кора) и величины NAA\H2O в левом и правом полушарии, усредненные в группе больных (черный столбик) и контроля (серый столбик)

Таким образом, хотя межгрупповые сравнения указывают на нарушение (замедление) процессов обработки слуховой информации в условиях избирательного внимания, а также на нарушения в структуре крючковидного пучка при шизофрении, у отдельных больных эти аномалии не были выявлены, и, наоборот, параметр, по которому отсутствовали межгрупповые различия, у отдельных больных мог значимо отличаться от показателей в норме, а значит, протестированные нейрофизиологические, метаболические и структурные характеристики головного мозга, вероятно, не являются «обязательными» для заболевания.

Безусловно, анализ, проведенный в настоящей работе, является достаточно поверхностным, окончательные выводы могут быть сделаны при обследовании больших по объему выборок с использованием большего числа показателей (например, включением данных для всех отведений ЭЭГ, использовании помимо фракционной анизотропии и измеряемого коэффициента диффузии и т. д.).

Тем не менее, как представляется, внимание к «сохранным» элементам структурно-функционального обеспечения работы головного мозга, индивидуализированный анализ его характеристик у больных позволит лучше понять базовые нейробиологические механизмы шизофрении, что является определяющим для поиска новых методов лечения и профилактики этого тяжелого психического заболевания.

Литература

1. *Brent B.K., Thermenos H.W., Keshavan M.S., Seidman L.J.* Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings // Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013. 22(4). C. 689–714.
2. *Shenton M., Dickey C., Frumin M., McCarley R.* A review of MRI findings in schizophrenia // Schizophrenia Res. 2001. V. 49. N 1–2. P.1–52.
3. *Honea R., Crow T.J., Passingham D., Mackay C.E.* Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies // American Journal of Psychiatry. 2005; 162:2233–2245.
4. *Ellison-Wright I., Glahn D.C., Laird A.R., Thelen S.M., Bullmore E.* The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis // American Journal of Psychiatry. 2008; 165:1015–1023.
5. *Molina V., Sanz J., Villa R., Pérez J., González D., Sarramea F., Ballesteros A., Galindo G., Hernández J.A.* Voxel-based morphometry comparison between first episodes of psychosis with and without evolution to schizophrenia // Psychiatry Research. 2010; 30:204–10.
6. *Witthaus H., Kaufmann C., Bohner G., Ozgürdal S., Gudlowski Y., Gallinat J., Ruhrmann S., Brüne M., Heinz A., Klingebiel R., Juckel G.* Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls // Psychiatry Research. 2009; 173:163–169.
7. *Vita A., De Peri L., Deste G., Sacchetti E.* Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies // Transl Psychiatry. 2012. Nov 20;2:e190.
8. *Di X., Chan R.C., Gong Q.Y.* White matter reduction in patients with schizophrenia as revealed by voxel-based morphometry: an activation likelihood estimation meta-analysis // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009; 33(8):1390–1394.
9. *Whitford T.J., Grieve S.M., Farrow T.F., Gomes L., Brennan J., Harris A.W., Gordon E., Williams L.M.* Volumetric white matter abnormalities in first-episode schizophrenia: a longitudinal, tensor-based morphometry study // Am J Psychiatry. 2007, Jul;164(7):1082–1089.
10. *Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Lems E.B., van Haren N.E., Schnack H.G., van der Linden J.A., Schothorst P.F., van Engeland H., Kahn R.S.* Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study // Arch Gen Psychiatry. 2002, Nov; 59(11):1002–1010.
11. *Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., Suzuki M., Kawasaki Y., Phillips L.J., Velakoulis D., Pantelis C.* Progressive Gray Matter Reduction of the

Superior Temporal Gyrus During Transition to Psychosis // Archives of General Psychiatry. 2009; 66:366–376.
12. *Alexander-Bloch A.F., Vértes P.E., Stidd R., Lalonde F., Clasen L., Rapoport J., Giedd J., Bullmore E.T., Gogtay N.* The anatomical distance of functional connections predicts brain network topology in health and schizophrenia // Cereb Cortex. 2013; 23(1):127–138.
13. *Skudlarski P., Jagannathan K., Anderson K., Stevens M.C., Calhoun V.D., Skudlarska B.A., Pearlson G.* Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach // Biol Psychiatry. 2010, Jul. 1; 68(1):61–69.
14. *Carpenter D.M., Tang C.Y., Friedman J.I., Hof P.R., Stewart D.G., Buchsbaum M.S., Harvey P.D., Gorman J.G., Davis K.L.* Temporal characteristics of tract-specific anisotropy abnormalities in schizophrenia // Neuroreport. 2008, Sep. 17;19(14):1369–1372.
15. *Pérez-Iglesias R., Tordesillas-Gutiérrez D., Barker G.J., McGuire P.K., Roiz-Santiañez R., Mata I., de Lucas E.M., Quintana F., Vazquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B.* White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging // Neuroimage. 2010, Jan 1; 49(1):199–204.
16. *Cheung V., Chiu C.P., Law C.W., Cheung C., Hui C.L., Chan K.K., Sham P.C., Deng M.Y., Tai K.S., Khong P.L., McAlonan G.M., Chua S.E., Chen E.* Positive symptoms and white matter microstructure in never-medicated first episode schizophrenia // Psychol Med. 2011, Aug; 41(8):1709–1719.
17. *Peters B.D., de Haan L., Dekker N., Blaas J., Becker H.E., Dingemans P.M., Akkerman E.M., Majoie C.B., van Amelsvoort T., den Heeten G., Linszen D.H.* White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis // Neuropsychobiology. 2008; 58(1):19–28.
18. *Steen R.G., Hamer R.M., Lieberman J.A.* Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Neuropsychopharmacology. 2005; 30: 11: 1949–1962.
19. *Tanaka Y., Obata T., Sassa T. et al.* Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: Relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction // Psychiat and Clin neuroscie. 2006; 60: 365–372.
20. *Zabala A., Sánchez-González J., Parellada M. et al.* Findings of proton magnetic resonance spectro1metry in the dorsolateral prefrontal cortex in adolescents with first episodes of psychosis // Psychiat Res Neuroimaging. 2007; 156: 33–42.
21. *Ohrmann P., Siegmund A., Suslow T. et al.* Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first- episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study // Schizophr Res. 2005; 73: 2–3: 153–1.
22. *Théberge J., Bartha R., Drost D.J., Menon R.S., Malla A., Takhar J., Neufeld R.W., Rogers J., Pavlosky W., Schaefer B., Densmore M., Al-Semaan Y., Williamson P.C.* Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers // Am J Psychiatry. 2002 Nov; 159(11):1944–1946.

23. *Marsman A.1, van den Heuvel M.P., Klomp D.W., Kahn R.S., Luijten P.R., Hulshoff Pol H.E.* Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of ^{1}H-MRS studies // Schizophr Bull. 2013, Jan; 39(1):120–129.
24. *Kegeles L.S., Mao X., Stanford A.D., Girgis R., Ojeil N., Xu X., Gil R., Slifstein M., Abi-Dargham A., Lisanby S.H., Shungu D.C.* Elevated prefrontal cortex γ-aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy // Arch Gen Psychiatry. 2012, May; 69(5):449–459.
25. *O'Donnell B., Vohs J., Hetrick W. et al.* Auditory event-related abnormalities in bipolar disorders and schizophrenia // Int. J of psychophysiology. 2004. 53, 45–55.
26. *Ogura C., Nageishi Y., Matsubayashi M., Omuta F. et al.* Abnormalities in event related potenitials: N100, P200, P300 and slow waves in schizophrenia // Jap. J. Psychiat. Neurol. 1991. V. 45. P. 57–65.
27. *Brown K.J., Gonsalvez C., Harris A., Williams L., Gordon E.* Target and non target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia // Clinical Neurophysiology. 2002. V.113. N11. P. 1754–1763.
28. *Egan M. et al.,* 1994; *Egan M., Duncan C., Suddath R., Kirch D., Mirsky A., Wyatt R.* Even-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia // Schizophrenia Res. 1994. V. 11. N3. P.259–271.
29. *Coburn K., Shillcutt S., Tucker K., Estes K., Brin F.B., Merai P., Moore N.C.* P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medication // Biological Psychiatry. 1998. V. 44. N6. P. 466–474.
30. *Demiralp T., Üçok A., Devrim M., Isoglu Alkaç U., Tecer A., Polich J.* N2 and P3 components of event related potential in first episode schizophrenic patients: scalp topography, medication, and latency effects // Psychiatry Res. V. 111. N2–3. P. 167–179.
31. *Mathalon D.H., Ford J.M., Pfefferbaum A.* Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study // Biological Psychiatry. 2000. V. 47. N5. P. 434–449.
32. *Van der Stelt O., Lieberman J., Belger A.* Auditory P300 in high risk, recent onset and chronic schizophrenia // Schizophrenia Res. 2005. V. 77. N2–3. P. 309–320.
33. *Ross C.A., Margolis R.L., Reading S.A., Pletnikov M., Coyle J.T.* Neurobiology of schizophrenia // Neuron. 2006 Oct 5; 52(1):139–153.
34. *Wong A.H., Van Tol H.H.* Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology // Neurosci Biobehav Rev. 2003, May; 27(3):269–306.
35. *Howes O.D., Kapur S.* The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway // Schizophr Bull. 2009, May; 35(3):549–562.
36. *Keshavan M.S.* Psychiatric classifications across the world: Challenges and opportunities // Asian J Psychiatr. 2008, Dec; 1(2):21.
37. *Catts V.S., Fung S.J., Long L.E., Joshi D., Vercammen A., Allen K.M., Fillman S.G., Rothmond D.A., Sinclair D., Tiwari Y., Tsai S.Y., Weickert T.W., Shannon Weickert C.* Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment // Front Cell Neurosci. 2013, May. 15;7:60.
38. *Peters B.D., Blaas J., de Haan L.* Diffusion tensor imaging in the early phase of

schizophrenia: what have we learned?.// J Psychiatr Res. 2010 Nov;.44(15):993–1004.
39. *Swerdlow N.R.* Are we studying and treating schizophrenia correctly? // Schizophr Res. 2011, Aug; 130(1–3):1–10.
40. *Лебедева И.С., Сидорин С.В., Ахадов Т.А., Бархатова А.Н., Каледа В.Г., Семенова Н.А.* Некоторые структурно-функциональные особенности дорзолатеральной префронтальной коры и колена мозолистого тела и процессы обработки слуховой информации (P300) в норме и при юношеской шизофрении // Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова. 2012. Т. 62. №5. С. 544–552.
41. *Лебедева И.С., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Ахадов Т.А., Семенова Н.А.* Маркеры структурного и функционального состояния головного мозга при становлении ремиссии у больных юношеской шизофренией // Психиатрия. 2013. №2. С. 26–31.

В.Е. Голимбет

Моногенная модель шизофрении: смена парадигм

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 2. С. 4–8.

В начале 70-х годов в результате широкомасштабных генетико-эпидемиологических исследований с использованием близнецового и семейного методов было установлено, что генетические факторы вносят значительный вклад в развитие шизофрении. Были предложены генетические модели, базировавшиеся на диаметрально противоположных представлениях о числе генов, связанных с заболеванием. Одна из моделей объясняла возникновение заболевания действием одного, главного, гена, другая — была полигенной.

T. Crow [1–3] является наиболее ярким приверженцем представлений о том, что в основе шизофрении лежит один ген. Аргументы в пользу этого были сформулированы им следующим образом: 1) частота возникновения шизофрении, если рассматривать проявление ее основных симптомов, постоянна во всех популяциях; 2) структурные изменения в головном мозге, наблюдаемые при этом заболевании, например расширение боковых желудочков, также встречаются с одинаковой частотой во всех популяциях; 3) возраст начала болезни имеет специфическое распределение в течение репродуктивной фазы; 4) отмечены половые различия в течении и исходе болезни — у мужчин шизофрения начинается раньше, чем у женщин, и имеет более неблагоприятный исход; 5) основные симптомы психоза связаны с речью, т. е. специфичны только для человека. По мнению автора гипотезы, ни одно из перечисленных наблюдений нельзя объяснить как результат случайных мутаций в большом числе генов.

T. Crow предположил, что главный ген следует искать в так называемом псевдоаутосомном участке, который образован в результате переноса части хромосомы X на хромосому Y и обнаружен только у человека[1]. В пользу гипотезы свидетельствовало обнаружение моносомии псевдоаутосомного участка половой хромосомы, повышенная частота кариотипа XXY у больных шизофренией, наличие сцепления шизофрении с несколькими локусами псевдоаутосомного участка. Расшифровка его нуклеотидной последовательности позволила обнаружить ген, кодирующий белок протокадхерин (protocadherin X/Y, или PCDHX и PCDHY) [4].

[1] Появление его можно объяснить следующим образом: в результате произошедших в процессе эволюции хромосомных перестроек могла иметь место транслокация (перенос) части хромосомы X на хромосому У с последующей ее инверсией (поворот на 180°) на коротком плече хромосомы У, что привело к возникновению гомологичного (идентичный по последовательности тринуклеотидов) участка между положением Xq21.3 и двумя блоками на Yp. Действительно, у человека, в отличие от обезьян, описанный выше участок обнаруживается на обеих хромосомах.

Этот ген проявляет свою активность в основном в головном мозге и связан с синаптогенезом. Показано, что у человека протокадхерин был подвержен ускоренной эволюции (16 замен аминокислот на хромосоме У и 5 — на хромосоме Х) по сравнению с человекообразными обезьянами, у которых участок на хромосоме Х остается относительно стабильным. Возраст образования транслокации, давшей начало образованию двух гомологичных форм гена, оценивается примерно в 3 млн лет. Таким образом, этот ген (точнее пара, поскольку ген присутствует на каждой из половых хромосом) вполне можно было считать одним из кандидатов, определяющих асимметрию головного мозга, связанную с речью [5]. Кроме того, продукты его экспрессии были обнаружены в критических для патогенеза шизофрении участках головного мозга [6]. Описано несколько однонуклеотидных замен (полиморфизмы) в структуре этого гена, ведущих к замене аминокислот в соответствующем белке, однако связи этих полиморфизмов с шизофренией найдено не было [7].

Гипотеза о главном гене шизофрении подвергалась критике сторонников полигенной модели. Так, N. Risch [8], используя методы математического моделирования, не нашел подтверждения модели с участием главного гена. Основным контраргументом являлось уменьшение величин рекуррентного риска шизофрении с увеличением отдаленности родства с больным, что противоречило моногенному наследованию мутации, имеющей большой эффект. В пользу неправомерности использования моногенной модели по отношению к шизофрении свидетельствовало и то, что это заболевание не является клинически гетерогенным.

В результате стали рассматриваться альтернативные модели. Согласно одной из них, за возникновение шизофрении ответственны несколько взаимодействующих между собой основных генов [9] — так называемая олигогенная гипотеза. Другая модель базировалась на гипотезе, что болезнь является результатом совместного влияния многих распространенных генетических вариантов с небольшим эффектом. Под влиянием факторов окружающей среды на эти варианты происходит преодоление определенного биологического порога [10]. Позднее эта модель была трансформирована и получила название «распространенная болезнь — распространенный аллель» (common disease — common allele) [11]. При ее обосновании A. Chakzavarti апеллировал к эвристическим, т. е. не полученным опытным путем данным, полагая, что, поскольку шизофрения встречается относительно часто в популяции и распространена во всем мире, то и предрасполагающие к ней гены также могут быть распространены во всех популяциях. Модель «распространенная болезнь — распространенный аллель» получила широкое признание. В ее пользу свидетельствуют данные многих работ, в которых на основании анализа ассоциаций обнаружены различные гены, связанные с шизофренией. Исследования с помощью широкомасштабного сканирования генома и проведенные на их основе метаанализы показывают, что количество вносящих вклад в развитие шизофрении генов может достигать трехзначных чисел [12]. В последней работе, обобщающей данные геномного сканирования десятков тысяч больных [13], было выявлено более ста генов-кандидатов. Наряду с генами-кандидатами, связанными с нейрохимическими процессами, нарушение которых

имеет место при шизофрении, выявлены и неизвестные ранее гены, роль которых еще предстоит установить.

Оказалось, однако, что модель «распространенная болезнь — распространенный аллель» не может объяснить противоречие между данными молекулярно-генетических и генетико-эпидемиологических исследований. Статистические расчеты показывают, что суммарный вклад генов в развитие шизофрении не превышает 30%. По данным эпидемиологических исследований, проведенных с помощью методов близнецового и семейного анализа, вклад генетического фактора составляет 60–80%. Получается, что большая часть вклада генетических факторов остается не выявленной. Эта часть названа в англоязычной литературе «потерянная наследуемость» (missing heritability). Причины ее также остаются неясными. И в качестве одного из вариантов было предложено фактически вернуться к моногенной модели.

По аналогии с моделью «распространенная болезнь — распространенный аллель» ее было предложено назвать «распространенная болезнь — редкие аллели». Авторы этой гипотезы — J. McClellen и соавт. [14] считают, что болезнь может быть обусловлена редкими мутациями, обладающими высокой пенетрантностью, при этом каждая по отдельности встречается редко, являясь специфичной только для определенного больного или семьи. Согласно этой модели, в различных семьях встречаются различные мутации — либо в том же гене, либо в разных, однако на одну семью может приходиться не более одной-двух мутаций. При этом не исключается, что мутации могут быть образованы *de novo,* т. е. вновь, в результате влияния таких факторов, как аддитивный эффект генов, недостаток питательных веществ в организме матери, поздний возраст отца, эпигенетические изменения. В пользу возможности возникновения вновь образованных мутаций свидетельствует то, что распространенность шизофрении в различных популяциях находится примерно на одном и том же уровне, несмотря на сниженные репродуктивные возможности больных шизофренией по сравнению с нормальной популяцией. Известно, что вследствие такого снижения имеет место так называемая негативная селекция — феномен, при котором наследуемые варианты вымываются из популяции.

Теория так бы и осталась теорией, если бы новые методы исследования генома не позволили сделать одно открытие. Оказалось, что в геноме человека присутствуют значительные по длине (от нескольких тысяч до нескольких миллионов пар нуклеотидов) участки. Они могут встраиваться в ген, образуя две копии (такое явление получило название дупликация) или, наоборот, выпадать из его структуры (так называемые делеции). Эти вариации обозначили термином «copy number variations», или вариации числа копий (CNVs). Важность их для функционирования генома заключается в следующем: 1) они настолько велики по длине, что могут включать в себя отдельные гены, в этом случае при дупликации появляется лишняя копия этого гена; 2) наоборот, при выпадении (делеция) большого участка одной копией гена становится меньше; 3) CNVs могут встраиваться в нуклеотидную последовательность гена или выпадать из нее, вызывая разрыв. Протяженность этих участков довольно велика — в целом она составляет до 12%

всего генома, т. е. вклад CNVs в вариативность генома сопоставим с вкладом однонуклеотидных полиморфизмов или даже превышает его. Более того, как отмечалось выше, обусловленные CNVs мутации могут не только наследоваться, но и возникать *de novo.* Этот факт обнаружили при сравнении геномов семейных трио. Несмотря на непреложную истину, что мы наследуем по одной копии каждого гена от отца и матери, оказалось, что число копий у разных людей может отличаться от положенных двух, и процент такой вариативности гораздо выше ожидаемого. Тот же эффект наблюдался и у монозиготных близнецов.

Причины, вызывающие вариации числа копий, пока остаются невыясненными. Возможно, CNVs возникают в участках генома, включающих в себя повторяющиеся последовательности, или эти последовательности примыкают к ним в виде дублированных или многократных копий. В таких участках чаще могут возникать сбои при сближении родительских хромосом в процессе обмена генетическим материалом. По предварительной оценке, около 10% CNVs являются патогенетическими. Они могут быть причиной нескольких десятков спорадических заболеваний, вызванных геномными перестройками, а также обнаружены в семьях с моногенными наследственными болезнями.

Известно о связи CNVs с широко распространенными заболеваниями, в том числе психическими (шизофрения, аутизм, биполярное аффективное расстройство).

Механизмы, посредством которых CNVs могут оказывать влияние на фенотип, весьма разнообразны. В числе наиболее существенных можно отметить 1) изменение активности гена вследствие числа копий по принципу доза-эффект, потеря функции гена или слияние генов, когда ген разрывает последовательность ДНК; 2) связанное с делецией усиление экспрессии рецессивной мутации на одной из хромосом в случае гемизиготного носительства; 3) аномальная экспрессия генов, прилегающих к мутации. Недавно было выдвинуто и экспериментально подтверждено предположение о том, что встраивание CNVs в участок генома приводит к образованию «химерных» генов, экспрессия которых в головном мозге может нарушать критические для шизофрении нейрохимические процессы [15]. Интересно, что обусловленные CNVs мутации могут взаимодействовать между собой. Например, у людей с задержкой умственного развития, кроме делеции большого участка на хромосоме 16p 12.1, в 25% случаев была обнаружена еще одна мутация, усиливающая эффект первой [16]. Накопление CNVs в семьях было проиллюстрировано [17] на примере семьи, в которой пробанду были поставлены диагнозы умственной отсталости, аутизма и эпилепсии, его отец страдал шизофренией, у матери обнаружены субклинические проявления аутизма, а у брата имело место психическое расстройство. Молекулярно-генетическое исследование выявило в этой семье наследуемые CNVs в гене нейрексина (NRXN1): у пробанда выявлены две мутации, одна из которых унаследована от матери, а у его брата — мутация, предположительно унаследованная от отца. Поскольку отец был недоступен для проведения генотипирования, предположение было сделано только на основании сходных фенотипических проявлений.

Отметим, что одна из обнаруженных мутаций в гене нейрексина 1 (NRXN1)

была описана ранее [18]. Она представляет собой делецию в участке 2p 16.3, которая разрывает последовательность в одном из экзонов. Частота этой мутации у больных шизофренией была почти на порядок выше, чем в контрольной группе психически здоровых. Эта же мутация часто встречалась и у больных аутизмом.

Следует отметить, что мутации, обусловленные CNVs, имеют очень низкую популяционную частоту (в некоторых случаях это единицы процента, в других — десятые доли и ниже). Поэтому для их обнаружения нужно провести генотипирование в группах численностью 1000 человек и более. Это обстоятельство является существенным препятствием на пути поиска CNVs, связанных с шизофренией. К настоящему времени список наиболее значимых вариаций, обнаруженных у больных шизофренией [19–25], включает в себя следующие хромосомные участки: 1q21.1 (делеция); 15q11 (делеция); 15q13 (дупликация, делеция); 16p11 (дупликация, делеция); 22q11 (делеция); 3q29 (микродупликации); 7q11.23 (микроделеция), 17q2 (дупликация). Не все перечисленные мутации являются специфическими для шизофрении, например мутация на хромосоме 15 обнаружена и при аутизме. На некоторых из хромосомных участков выявлены конкретные гены, содержащие мутацию. Так, микроделеция на участке 7q11.23 изменяет сигнальную функцию вазоактивного интестинального пептида (VPAC2), который является нейромедиатором. Дупликация на 16p11включает в себя 29 генов, из которых 22 проявляют свою активность в головном мозге, и по крайней мере 9 имеют отношение к патогенезу шизофрении, т. е. связаны с процессами дифференциации и пластичности нейронов, нейротрансмиссией глутамата [26].

Поиск новых CNVs и уточнение роли уже известных вариаций активно продолжается. Не исключено, что в будущем развитие геномных технологий (соответственно снижение стоимости поиска CNVs в геноме) будет способствовать их более широкому использованию для исследования семей с отягощенной наследственностью по шизофрении.

Литература

1. *Crow T.J.* A single locus for psychosis and intelligence in the exchange region of the sex chromosomes? // Ethical issues of molecular genetic in psychiatry. Eds. Sram R.J., Bulyzhenkov V., Prilipko L., Christen Y. Berlin: Springer-Verlag, 1991;12–33.
2. *Crow T.J.* How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis review and hypothesis // J Psychiatry. 2007;164(1):13–21.
3. *Crow T.J.* The XY gene hypothesis of psychosis: origins and current status // J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. *2013;162B(8):800–824.*
5. *Williams N.A., Close J., Giouzeli M., Crow T.J.* Accelerated evolution of Protocadherin11xy: a candidate gene-pair for cerebral asymmetry and language // J Med Genetic B Neuropsychiatr Genet. 2006;141:623–633.
6. *Giouzeli M., Williams N.A., Lonie L.J., DeLisi L.E., Crow T.J.* Protocadherin X/Y, a candidate gene-pair for schizophrenia and schizoaffective disorder: a DHPLC investigation of genomic sequence // J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2004;129B(1):1–9.
7. *Durand C.M., Kappeler C., Betancur C., Delorme R., Quach H., Goubran-Botros*

H., Melke J., Nygren G., Chabane N., Bellivier F., Szoke A., Schurhoff Rastam M., Anckarsater H., Gillberg C., Leboyer M., Bourgeron T. Expression and genetic variability of PCDH11Y, a gene specific to Homo sapiens and candidate for susceptibility to psychiatric disorders // J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006;141B(1):67–70.

8.*Gregorio S.P., Sallet P.C., Do K.A., Lin E., Gattaz W.F., Dias-Neto E.* Polymorphisms in genes involved in neurodevelopment may be associated with altered brain morphology in schizophrenia: preliminary evidence // Psychiatry Res. 2009;165(1–2):1–9.

9. *Risch N.* Linkage strategies for genetically complex traits. The multi locus models // J Med Genet. 1990;46:222–228.

10. *Owen M., McGuffin P.* Association and linkage complementary strategies for complex disorders // J Med Genet. 1993;30:638–639.

11. *Gottesman I.I., Shields J.* Schizophrenia and genetics. New York & London: Academic Press, 1972;259–289.

12. *Chakravarti A.* Population genetics—making sense out of sequence // Nat Genet. 1999.21(1 suppl):56–60.

13. *Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K., Moran J.L., Kahler A.K., Akterin S. et al.* Genomewide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia // Nat Genet. 2013;45(10):1150–1159.

14. Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // Nature. 2014;511(7510):421–427.

15. *McClellan J.M., Susser E., King M.C.* Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // Br J Psychiatry. 2007;190:194–199.

16. *Rippey C, Walsh T, Gulsuner S, Brodsky M, Nord AS, Gasperini M, Pierce S, Spurrell C, Coe BP, Krumm N, Lee MK, Sebat J, McClellan JM, King MC.* Formation of chimeric genes by copy-number variation as a mutational mechanism in schizophrenia // Am J Hum Genet. 2013;93(4):697–710.

17. *Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, Antonacci F, Siswara P, Itsara A, Vives L, Walsh T, McCarthy SE, Baker C, Mefford HC, Kidd JM, Browning SR, Browning BL, Dickel DE, Levy D.L, Ballif BC, Platky K, Farber DM, Gowans GC, Wetherbee JJ, Asamoah A, Weaver DD, Mark PR, Dickerson J, Garg BP, Ellingwood SA, Smith R, Banks VC, Smith W, McDonald MT, Hoo JJ, French BN, Hudson C, Johnson JP, Ozmore JR, Moeschler JB, Surti U, Escobar LF, El-Khechen D, Gorski JL, Kussmann J, Salbert B, Lacassie Y, Biser A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Deardorff MA, Shaikh TH, Haan E, Friend KL, Fichera M, Romano C, Gecz J, DeLisi LE, Sebat J, King MC, Shaffer LG, Eichler EE.* A recurrent 16p 12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay // Nat Genet. 2010;42(3):203–2018. *Duong L, Klitten LL, M0ller RS. Ingason A, Jakobsen KD, Skj0dt C, Didriksen M, Hjalgrim H, Werge T, Tommerup N.* Mutations in NRXN1 in a family multiply affected with brain disorders: NRXN1 mutations and brain disorders // J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012;159B(3):354–358.

19. *Rujescu D, Ingason A, Cichon S Pietilainen OP, Barnes MR, Toulopoulou T, Picchioni M, Vassos E, Ettinger U, Bramon E, Murray R, Ruggeri M, Tosato S,*

Bonetto C, Steinberg S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Petursson Gylfason A, Olason PI, Hardarsson G, Jonsdottir GA, Gustafsson O, Fossdal R, Giegling I, Moller HJ, Hartmann AM, Hoffmann P, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Djurovic S, Melle I, Andreassen OA, Hansen T, Werge T, Kiemeney LA, Franke B, Veltman J, Buizer-Voskamp JE; GROUP Investigators, Sabatti C, Ophoff RA, Rietschel M, Nothen MM, Stefansson K, Peltonen L, St Clair D, Stefansson H, Collier DA. Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia // Hum Mol Genet. 2009;18(5):988–996.

20. *Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, Nord AS, Kusenda M, Malhotra D, Bhandari A, Stray SM, Rippey CF, Roccanova P, Makarov V, Lakshmi B, Findling RL, Sikich L, Stromberg T, Merriman B, Gogtay N, Butler P, Eckstrand K, Noory L, Gochman P, Long R, Chen Z, Davis S, Baker C, Eichler EE, Meltzer PS, Nelson SF, Singleton AB, Lee MK, Rapoport JL, King MC, Sebat J.* Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia // Science. 2008;320(5875):539–543.
21. *Stefansson H, Rujescu D, Cichon S Pietilainen OP, Ingason A, Steinberg S, Fossdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blondal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Moller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Toulopoulou T, Bramon E, Di Forti M, Murray R, Ruggeri M, Vassos E, Tosato S, Walshe M, Li T, Vasilescu C, Muhleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemeney LA, Franke B; GROUP, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nothen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K.* Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature. 2008;455(7210):232–236.
22. *Xu B, Roos JL, Levy S, Boone B, Plummer B, Levy S, Gogos JA, Karayiorgou M.* Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia // Nat Genet. 2008;40(7):880–885.
23. *Need AC, Ge D, Weale ME. Maia J, Feng S, Heinzen EL, Shianna KV, Yoon W, Kasperaviciute D, Gennarelli M, Strittmatter WJ, Bonvicini C, Rossi G, Jayathilake K, Cola PA, McEvoy JP, Keefe RS, Fisher EM, St Jean PL, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Ruppert A, Fraser G, Crombie C, Middleton LT, St Clair D, Roses AD, Muglia P, Francks C, Rujescu D, Meltzer HY, Goldstein DB.* A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia // PLoS Genet. 2009;5(2):1000373.
24. *Vacic V, McCarthy S, Malhotra D. Murray F, Chou HH, Peoples A, Makarov V, Yoon S, Bhandari A, Corominas R, Iakoucheva LM, Krastoshevsky O, Krause V, Larach-Walters V, Welsh DK, Craig D, Kelsoe JR, Gershon ES, Leal SM, Dell Aquila M, Morris DW, Gill M, Corvin A, Insel PA, McClellan J, King MC, Karayiorgou M, Levy DL, DeLisi LE, Sebat J.* Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia // Nature. 2011; 471(7339):499–503.
25. *Grozeva D, Conrad DF, Barnes CP, Hurles M, Owen MJ, O'Donovan MC, Craddock*

N, Kirov G; WTCCC. Independent estimation of the frequency of rare CNVs in the UK population confirms their role in schizophrenia // Schizophr Res. 2012;135(1–3):1–7.

26. *Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G, Chambert K, Moran JL, Neale BM, Fromer M, Ruderfer D, Akterin S, Bergen SE, Kahler A, Magnusson PK, Kim Y, Crowley JJ, Rees E, Kirov G, O'Donovan MC, Owen MJ, Walters J, Scolnick E, Sklar P, Purcell S, Hultman CM, McCarroll SA, Sullivan PF.*Copy number variation in schizophrenia in Sweden // Mol Psychiatry. 2014;19(7):762–773.
27. *McCarthy SE, Makarov V, Kirov G., Addington AM, McClellan J, Yoon S, Perkins DO, Dickel DE, Kusenda M, Krastoshevsky O, Krause V, Kumar RA, Grozeva D, Malhotra D, Walsh T, Zackai EH, Kaplan P, Ganesh J, Krantz ID, Spinner NB, Roccanova P, Bhandari A, Pavon K, Lakshmi B, Leotta A, Kendall J, Lee YH, Vacic V, Gary S, Iakoucheva LM, Crow TJ, Christian SL, Lieberman JA, Stroup TS, Lehtimaki T, Puura K, Haldeman-Englert C, Pearl J, Goodell M, Willour VL, Derosse P, Steele J, Kassem L, Wolff J, Chitkara N, McMahon FJ, Malhotra AK, Potash JB, Schulze TG, Nothen MM, Cichon S, Rietschel M, Leibenluft E, Kustanovich V, Lajonchere CM, Sutcliffe JS, Skuse D, Gill M, Gallagher L, Mendell NR; Wellcome Trust Case Control Consortium, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, Shaikh TH, Susser E, Delisi LE, Sullivan PF, Deutsch CK, Rapoport J, Levy DL, King MC, Sebat J.* Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia // Nat Genet. 2009;41(11):1223–1227.

Н.А. Уранова, Н.С. Коломеец, О.В. Вихрева,
И.С. Зимина, В.И. Рахманова, Д.Д. Орловская

Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в головном мозге при непрерывнотекущей и приступообразной параноидной шизофрении

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017 № 2. С. 104–109.

В последние годы благодаря развитию методов нейровизуализации нашли подтверждение ранее установленные данные о связи шизофрении со структурной патологией мозга. Было отмечено снижение объема серого, белого вещества и нарушение синаптических связей между различными мозговыми структурами. Постмортальные морфометрические исследования [1] показали, что морфологическим субстратом этих изменений могут быть как нарушения ультраструктуры синаптических контактов, так и повреждения миелиновых волокон (МВ) и миелин-образующих олигодендроцитов, регулирующих проведение нервных импульсов по аксону и их синхронизацию.

Таблица. Демографическая и клиническая характеристика исследованных случаев (M±SD)

Показатель	Пол	Возраст (годы)	ПМИ (ч)	Длительность болезни (годы)	Возраст больных к периоду начала болезни (годы)
Контроль (n=25)	19 м., 6 ж.	54,97+15,0	5,92+0,9	—	—
Шизофрения					
непрерывнотекущая (n=14)	9 м., 5 ж.	61,07+15,0	6,14+1,2	32,21+10,1	27+12,2
приступообразная (n=5)	2 м., 3 ж.	59,4+17,6	5,10+0,7	18,60+10,0	41,00+20,1

Примечание. ПМИ — постмортальный интервал (период времени от момента смерти до взятия материала для исследования).

Такого рода изменения были выявлены в префронталь ной коре, хвостатом ядре и гиппокампе, при этом они характеризовались повреждением оболочек МВ и атрофией аксона. Была также установлена связь с возрастом больных к периоду начала болезни [2]. В работе Н.С. Коломеец и Н.А. Урановой [3] при ультраструктурном морфометрическом исследовании было выявлено, что дистрофические и деструктивные изменения олигодендроцитов и атрофия части миелинизированных аксонов в гиппокампе при шизофрении связаны с реактивностью микроглии и наличием ее различных морфологических типов. В связи с этим напомним, что разные типы течения шизофрении различаются по реактивности микроглии [4, 5]. Так, при непрерывнотекущей шизофрении в мозге больных преобладала амебоидная микроглия, при периодической — палочковидная. Однако эти разработки не получили дальнейшего развития.

Цель настоящей работы — сравнительное исследование патологически измененных МВ при различных типах течения шизофрении.

Материал и методы

Исследование было проведено на коллекции структур аутопсийного мозга Лаборатории клинической нейроморфологии (зав. — д-р мед. наук Н.А. Уранова) Научного центра психического здоровья (дир. — профессор, д-р мед. наук Т.П. Клюшник).

Диагностику шизофрении при жизни проводили по МКБ-10. Были изучены 19 случаев параноидной шизофрении, 14 из которых относились к непрерывнотекущей (F20.00) и 5 — к приступообразной (F20.01). В контрольную группу вошли 25 случаев без психической и неврологической патологии. Характеристика изученных наблюдений приведена в таблице. Причины смерти были сходными в обеих группах: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, ишемическая болезнь сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Для учета возможного влияния нейролептической терапии на исследованные показатели использовали хлорпромазиновый эквивалент [6–8].

Была изучена ткань префронтальной коры (полюс поля 10, слой V), центральной части головки хвостатого ядра и поля CA3 гиппокампа (пирамидый слой) из левого полушария мозга. Подробное описание фиксации и обработки ткани для электронно-микроскопического исследования приведено в опубликованной ранее статье [2]. Полутонкие (1 мкм) срезы, окрашенные метиленовым синим, использовали для ориентации в слоях коры, гиппокампа и ткани хвостатого ядра. Ультраструктурные срезы получали с двух случайно выбранных блоков ткани из каждой исследованной структуры мозга. Ультратонкие срезы окрашивали водным раствором уранилацетата и раствором цитрата свинца и просматривали с помощью электронных микроскопов Philips-420 (Голландия) и JEM-100B (Япония).

Морфометрическое исследование проводили слепым методом на негативах, полученных при увеличении *4000, применяя систематический случайный отбор.

Оценивали долю патологических МВ в слое V префронтальной коры (поле

10), головке хвостатого ядра и пирамидном слое гиппокампа (поле CA3). Для этого негативы увеличивали в 8 раз на аппарате Minolta и подсчитывали общее число МВ и число патологических МВ трех разных типов (описаны ниже). Численную плотность МВ (Na МВ) в единице площади ткани вычисляли по формуле: £ЫМВ/А, где NMB — число МВ на негатив, А — площадь негатива. Долю патологических МВ разных типов оценивали как % различных типов от их численной плотности в единице площади ткани.

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 6. Нормальность распределения оцениваемого параметра в группах тестировали по критерию Колмогорова–Смирнова. В случаях с нормальным распределением параметра сравнение клинических подгрупп и контрольной группы проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным сравнением с помощью теста Шеффе. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический тест Крускала–Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для выявления возможного влияния возраста, постмортального интервала и хлорпромазинового эквивалента применяли корреляционный анализ Спирмена. Влияние пола оценивали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа.

Результаты

Как в контроле, так и при шизофрении были выявлены три основных типа ультраструктурных изменений МВ. Изменения первого типа характеризовались локальной деструкцией мембран миелиновой оболочки с их выпячиванием в прилежащий к этому МВ отросток астроцита (рис. 1а). Второй тип отличался деформацией с попаданием части оболочки МВ внутрь волокна, в периаксональный отросток олигодендроцита. Иногда связь таких выпячиваний с миелиновой оболочкой отсутствовала, и внутри МВ были видны лишь миелиноподобные структуры (см. рис. 1б). Изменения третьего типа характеризовались набуханием периаксонального отростка олигодендроцита, уменьшением диаметра (атрофия) аксона и смещением его к периферии волокна (см. рис. 1б). Все три типа повреждений наблюдались в МВ различного калибра (мелкие, средние и крупные) как в контроле, так и при шизофрении.

Морфометрический анализ показал отсутствие статистически значимых изменений в доле патологических МВ первого типа между подгруппами шизофрении и контроля во всех трех исследованных структурах мозга ($p>0,16$ для всех сравнений). Доля МВ второго типа при

обоих типах течения шизофрении не отличалась от контроля в хвостатом ядре ($p>0,7$) и гиппокампе ($p>0,3$), но подгруппы и контроль значимо различались в префронтальной коре: $F(2.41) = 9,05$, $p=0,0004$. Апостериорное сравнение показало, что только в подгруппе непрерывнотекущей параноидной шизофрении доля МВ второго типа была выше, чем в контроле (+180%, $p=0,0006$) (рис. 2). Это текст

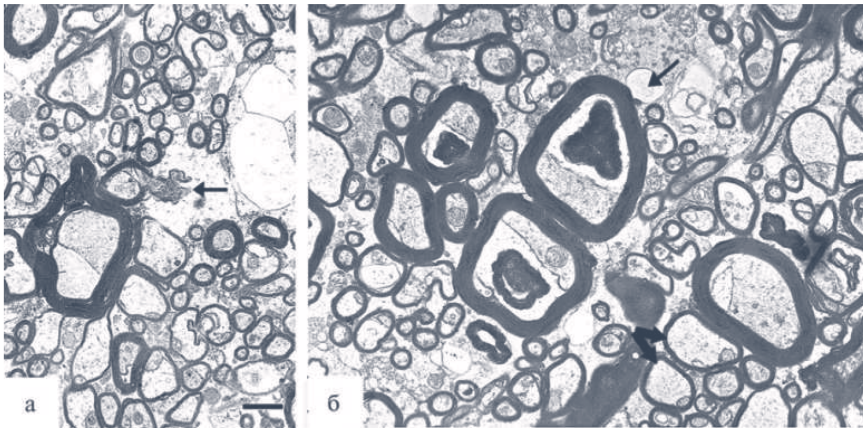


Рис. 1. Ультраструктурная патология МВ в слое V префронтальной коры при шизофрении

а — патология первого типа (стрелка); б — патология второго (стрелка) и третьего (толстые стрелки) типов; масштаб 1 цм.

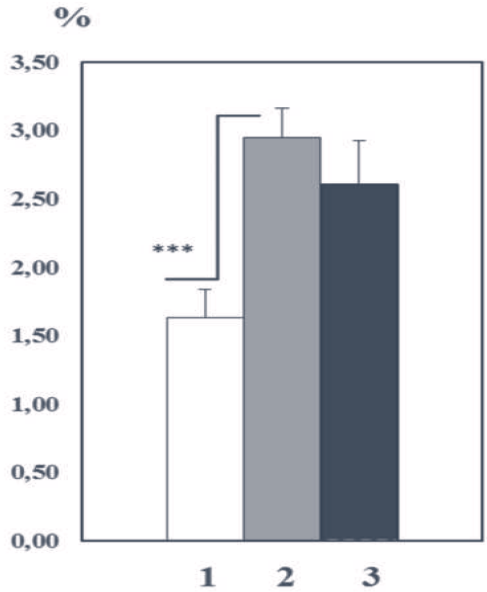


Рис. 2. Префронтальная кора

*Доля патологических МВ второго типа больше при непрерывнотекущей шизофрении по сравнению с контролем. *** — p<0,001. По оси ординат — процент патологических миелиновых волокон второго типа. Здесь и на рис. 3: 1 — контроль («=25), 2 — шизофрения непрерывнотекущая (n=14), 3 — приступообразная (n=5).*

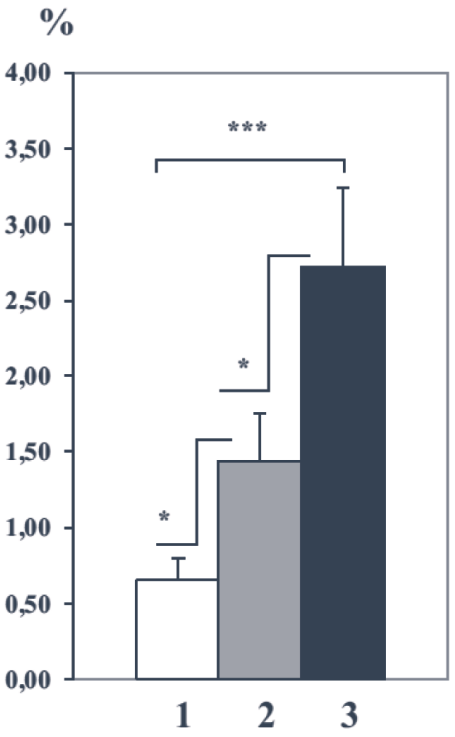


Рис. 3. Гиппокамп
*Доля патологических МВ третьего типа больше при приступообразной и при непрерывнотекущей шизофрении по сравнению с контролем. В подгруппе приступообразной шизофрении доля МВ третьего типа выше по сравнению с непрерывнотекущей (+188%); * — p<0,05; *** — p<0,001. Здесь и на рис. 4 и 5: по оси ординат — процент патологических миелиновых волокон третьего типа.*

Наибольшие изменения по сравнению с контролем и межгрупповые различия были найдены в МВ третьего типа. Так, в гиппокампе их доля значимо различалась между подгруппами шизофрении и контролем: F (2.41) = 11,86, p<0,0001. Апостериорное сравнение показало, что в обеих подгруппах значение этого показателя было больше, чем в контроле (в 4 раза, p<0,001 и в 2,2 раза, p<0,05 соответственно). При этом в подгруппе приступообразной шизофрении доля МВ третьего типа была выше по сравнению с непрерывнотекущей (+188%, p=0,03) (рис. 3).

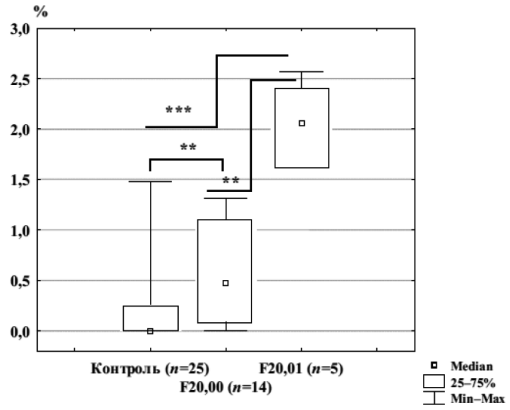


Рис. 4. Хвостатое ядро
*Показано повышение доли МВ третьего типа в каждой из подгрупп по сравнению с контролем и значимое повышение — в подгруппе приступообразной шизофрении по сравнению с непрерывнотекущей; ** — p<0,01; *** — p<0,001.*

Сходные с гиппокампом изменения процента МВ третьего типа были найдены в хвостатом ядре. Выявлено как значимое повышение этого параметра в каждой подгруппе по сравнению с контролем, так и большее повышение доли МВ третьего типа в подгруппе приступообразной шизофрении по сравнению с непрерывнотекущей (все p<0,01) (рис. 4).

В префронтальной коре доля МВ третьего типа в каждой подгруппе шизофрении была выше, чем в контроле, но подгруппы значимо не различались (рис. 5).

В проведенном исследовании не было выявлено корреляционной связи изучавшегося показателя с возрастом больных, постмортальным интервалом и хлорпромазиновым эквивалентом (все p>0,3). Не было найдено также гендерных различий в исследованных структурах мозга (p>0,1), влияния возраста пациентов к периоду начала заболевания и длительности болезни.

Обсуждение

Таким образом, было установлено, что 1) шизофрению отличает от контроля статистически значимое повышение доли МВ с атрофией аксона и набуханием периаксонального отростка олигодендроцита (третий тип изменений); 2) различия определяются статистически значимо более высокой долей этой патологии МВ при приступообразной шизофрении по сравнению с непрерывнотекущей. В гиппокампе и хвостатом ядре этот показатель был значимо выше при приступообразной шизофрении по сравнению с непрерывнотекущей. В префронтальной коре доля патологических МВ с признаками деформации и деструкции

миелиновых оболочек (изменения второго типа) была повышена только при непрерывнотекущей шизофрении по сравнению с контролем.

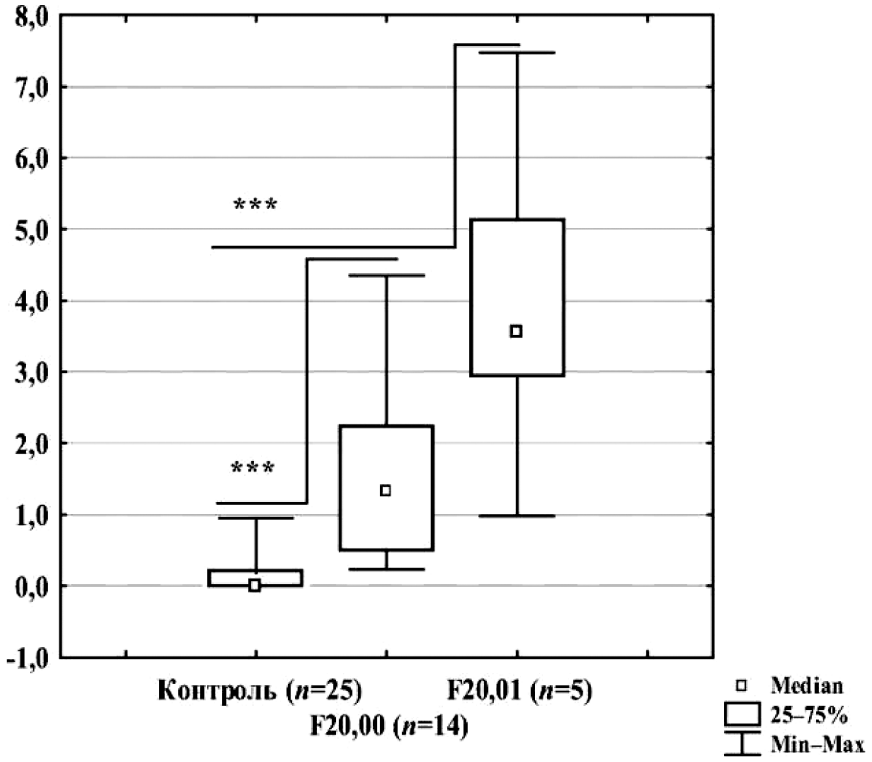


Рис. 5. Префронтальная кора
*Доля МВ третьего типа в каждой подгруппе шизофрении выше, чем в контроле, но подгруппы значимо не различаются; *** — p<0,001.*

Патология МВ третьего типа, характеризующаяся набуханием периаксонального отростка олигодендроцита с существенным уменьшением диаметра аксона и его атрофией, видимо, является наиболее распространенной и своего рода универсальной патологией в мозге при шизофрении. В нашем исследовании повышение доли МВ третьего типа было обнаружено в сером веществе всех исследованных структур мозга и волокнах разного калибра, что свидетельствует об участии как внутрикорковых, так и межструктурных связей. Доля именно таких патологических форм МВ была значимо выше как при приступообразной, так и при непрерывнотекущей параноидной шизофрении по сравнению с контролем во всех исследованных структурах мозга. Данная патология МВ связана как с изменением аксона, так и с нарушением взаимоотношений олигодендроцита и аксона. Это предположение подтверждается показанными нами ранее соответствующими дистрофическими и деструктивными изменениями олигодендроци-

тов в префронтальной коре, гиппокампе и хвостатом ядре [9] и дефицитом этих клеток в префронтальной коре[10–12] и гиппокампе [13] при шизофрении. Причем в гиппокампе, в частности в поле CA3, снижение численной плотности олигодендроцитов было сопряжено с выраженными когнитивными нарушениями у больных шизофренией [14]. Найдены также нарушения экспрессии генов олигодендроцитов, миелина и генов, связанных с регуляцией функции аксоглиальных контактов, калибра аксона при шизофрении [15, 16]. Необходимо отметить, что олигодендроциты обладают высокой чувствительностью к повреждающим факторам (стрессовые воздействия [17] и глутаматная токсичность [18]). J. Gallinat и соавт. [19] обнаружили повышенную концентрацию глутамата в гиппокампе левого полушария при шизофрении. Дисфункция глутаматергической системы при шизофрении была показана также в поле CA3 гиппокампа [19, 20] и префронтальной коре [21].

Таким образом, повреждения олигодендроцитов и аксонов МВ и нарушение их взаимоотношений могут лежать в основе повышения доли патологических МВ третьего типа в префронтальной коре, хвостатом ядре и гиппокампе, независимо от типа течения заболевания по сравнению с контролем.

Как показало проведенное исследование, приступообразная и непрерывнотекущая параноидная шизофрения в хвостатом ядре и гиппокампе различались именно по патологии.

МВ третьего типа с характерным набуханием периаксонального отростка олигодендроцита и уменьшением диаметра аксона, свидетельствующим о его атрофии. Установленные морфологические различия между приступообразной и непрерывнотекущей шизофренией полностью соответствуют их клиническим особенностям [22].

По нашему мнению, одной из важных причин более выраженной ультраструктурной патологии МВ при приступообразой шизофрении могут быть особенности активации микроглии, в частности ее большая степень по сравнению с непрерывнотекущей шизофренией. Ультраструктурные признаки активации микроглии, тесно контактирующей с измененными по дистрофическому и деструктивному типам олигодендроцитами и с МВ, были описаны нами в гиппокампе [3] и белом веществе под префронтальной корой [23]. Наше предположение о связи более выраженной активации микроглии при приступообразной шизофрении по сравнению с непрерывнотекущей согласуется с предположением J. Steiner и соавт. [24], что наибольшая активация микроглии при шизофрении происходит во время острого психотического приступа, и результатами работы S. Busse и соавт. [25], показавших большую активацию микроглии в гиппокампе при параноидной шизофрении с преобладанием позитивных симптомов по сравнению с резидуальной шизофренией с преобладанием негативных проявлений. В этом же аспекте должны быть рассмотрены работа Н.С. Коломеец [26] и упоминавшиеся выше работы [4, 5] о связи патологии МВ с активацией определенной субпопуляции микроглии при шизофрении.

Для развития представлений о роли микроглии в патологии олигодендро-

цитов и миелина необходимо проводить дальнейшее изучение взаимоотношения микроглии с олигодендроцитами и МВ с применением маркеров активации этих клеток. Такой подход может обеспечить поиск новых биологических воздействий, направленных на нормализацию функции нормализацию функции микроглии при шизофрении.

Литература

1. *Uranova N.A, Vikhreva O.V, Rachmanova V.I, Orlovskaya D.D.* Ultrastructural alterations of myelinated fibers and oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia: a postmortem morphometric study // Schizophrenia Research and Treatment. 2011;1–13.
2. *Уранова Н.А., Коломеец Н.С, Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И., Орловская Д.Д.* Ультраструктурная патология миелиновых волокон при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(9):63–69.
3. *Коломеец 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;108:(8):52–60.
4. *Глезер И.И., Сухорукова Л.И.* Структурные особенности нейроглии при шизофрении с периодическим и непрерывным типами течения (гистологическое и электронно-микроскопическое исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1966;66:(10): 1529–1537.
5. *Сухорукова Л.И.* Изменения нейроглии при шизофрении с непрерывным типом течения // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1966;66:9:1408–1416.
6. *Davis J.M.* Dose equivalence of the antipsychotic drugs // Journal of Psychiatry Research. 1974;11:65–69.
7. *Rey M.J, Schulz P., Costa C., Dick P., Tissot R.* Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: ^^promazine equivalents of orally administered neuroleptics // International Clinical Psychopharmacology. 1989;4(2):95–104.
8. *Woods S.W.* Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical anti- psychotics // Journal of Clinical Psychiatry. 2003;64(6):663–667.
9. *Uranova N., Orlovskaya D., Vikhreva O., Zimina I., Kolomeets N., Vostrikov V., Rachmanova V.* Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness // *Brain Research Bulletin.* 2001;55:597–610.
10. *Hof P.R., Haroutunian V., Friedrich V.L.Jr., Byne W., Buitron C., Perl D.P, Davis K.L.* Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia // Biological Psychiatry. 2003;53:1075–1085.
11. *Uranova N.A, Vostrikov V.M, Orlovskaya D.D, Rachmanova V.I.* Oligoden-droglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium // Schizophrenia Research. 2004;67(2–3):269–275.
12. *Vostrikov V.M, Uranova N.A, Orlovskaya D.D.* Deficit of perineuronal

oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders // Schizophrenia Research. 2007;94(1–3):273–280.
13. *Falkai P., Malchow B., Wetzestein K., Nowastowski V., Bernstein H.G., Steiner J., Schneider-Axmann T., Kraus T., Hasan A., Bogerts B., Schmitz C., Schmitt A.* Decreased Oligodendrocyte and Neuron Number in Anterior Hippocampal Areas and the Entire Hippocampus in Schizophrenia: A Stereological Postmortem Study // Schizophrenia Bulletin. 2016;42(suppl 1):4–12.
14. *Falkai P., Steiner J., Malchow B., Shariati J., Knaus A., Bernstein H.G., Schneider-Axmann T., Kraus T., Hasan A., Bogerts B., Schmitt A.* Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits // Frontiers Cellular Neuroscience. 2016;10:78.
15. *Hakak Y., Walker J.R., Li C., Wong W.H., Davis K.L., Buxbaum J.D., Haroutunian V., Fienberg A.A..* Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia // Proceedings of National Academy of Science USA. 2001;98:4746–4751.
16. *Haroutunian V., Katsel P., Dracheva S., Stewart D.G., Davis K.L.* Variations in oligodendrocyte-related gene expression across multiple cortical regions: implications for the pathophysiology of schizophrenia // International Journal of Neuropsychopharmacology. 2007;10:565–573.
17. *Casaccia-Bonnefil P.* Cell death in the oligodendrocyte lineage: a molecular perspective of life/death decisions in development and disease // Glia. 2000;29:124–135.
18. *Jamin N., Junier M.P., Grannec G., Cadusseau J.* Two temporal stages of oligodendroglial response to excitotoxic lesion in the gray matter of the adult rat brain // Experimental Neurology. 2001;172:17–28.
19. *Gallinat J., McMahon K., Kuhn S., Schubert F., Schaefer M.* Cross-sectional Study of Glutamate in the Anterior Cingulate and Hippocampus in Schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. 2016;42(2):425–433.
20. *Tamminga C.A., Southcott S., Sacco C., Wagner A.D., Ghose S.* Glutamate dysfunction in hippocampus: relevance of dentate gyrus and CA3 signaling // Schizophrenia Bulletin. 2012;38(5):927–935.
21. *Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Turishcheva M.S., Vorobyeva E.A., Savushkina O.K., Tereshkina E.B.* Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia // Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry. 2003;27:675–680.
22. *Тиганов А.С.* Психиатрия. Т. I. Руководство для врачей: в 2 т. М.: Медицина; 2012.
23. *Vikhreva O.V., Rakhmanova V.I., Orlovskaya D.D., Uranova N.A.* Ultrastructural alterations of oligodendrocytes in prefrontal white matter in schizophrenia: A post-mortem morphometric study // Schizophrenia Research. 2016.
24. *Steiner J., Bielau H., Brisch R., Danos P., Ullrich O., Mawrin C., Bernstein H.G., Bogerts B.* Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide // Journal of Psychiatry Research. 2008;42(2):151–157.

25. *Busse S., Busse M., Schiltz K., Bielau H., Gos T., Brisch R., Mawrin C., Schmitt A., Jordan W., Muller U.J., Bernstein H.G., Bogerts B., Steiner J.* Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? // Brain, Behavior, and Immunology. 2012;26(8):1273–1279.
26. *Коломеец Н.С.* Значение реактивности микроглии в патологии мозга при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009;109:3:60–63.

И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина, О.К. Савушкина,
Т.А. Прохорова, Е.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбаева

Сравнительные исследования количества глутаминсинтетазы в мозге больных шизофренией и психически здоровых лиц

Нейрохимия. 2018. Т. 35. №1. С. 88–95.

Введение

Шизофрения — тяжелое психическое заболевание, которое распространено во всем мире и является одной из ведущих причин инвалидности [1, 2], и это обстоятельство заставляет исследователей интенсивно изучать нейрохимические механизмы, лежащие в основе патогенеза шизофрении.

Одна из нейрохимических моделей шизофрении — «глутаматергическая гипотеза» — была предложена более тридцати лет назад [3] и основывалась, в частности, на наблюдениях за тем, как психотомиметические вещества (фенциклидин и кетамин), блокируя глутаматные рецепторы NMDA-типа, вызывают психотические симптомы и нейрокогнитивные нарушения, аналогичные симптомам шизофрении [4, 5]. В мозге больных шизофренией, по сравнению с психически здоровыми лицами, были выявлены изменения концентрации глутамата, активности и концентрации его рецепторов и переносчиков [6–8].

Проведение глутаматного нейромедиаторного сигнала зависит не только от количества и активности рецепторов и переносчиков глутамата (как на нейронах, так и на глиальных клетках), но и от эффективности работы ферментов, метаболизирующих этот нейромедиатор и осуществляющих функционирование глутамат/глутаминового цикла между нейронами и глией [9]. Концентрация глутамата в синапсах определяется равновесием между его транспортом, связыванием специфическими рецепторами и метаболизмом глутамата ферментами, и она может изменяться вследствие нарушения метаболизма глутамата.

Согласно современным представлениям о метаболическом сопряжении нейронов и глии и компартментации метаболизма глутамата в мозге, глутамат служит возбуждающим нейромедиатором в нервной системе (во всех важнейших афферентных волокнах, ведущих к коре мозга, и в собственно возбуждающих волокнах) [10, 11]. Кроме того, превращения глутамата важны в энергетическом метаболизме мозга [12, 13], что отражается в гипотезе о разделении нейромедиаторного и метаболического пулов глутамата [13, 14]. Действительно, для того

чтобы присутствие глутамата, не служащего нейромедиатором, не могло сильно влиять на отношение сигнал/фон при передаче сигнала посредством этого нейромедиатора, необходима система разделения пулов глутамата (что достигается посредством компартментации отдельных биохимических превращений и осуществления глутамат/глутаминового цикла) [13–16].

Одним из ключевых глиальных ферментов глутаматного метаболизма и глутамат/глутаминового цикла является глутаминсинтетаза (ГС, КФ 6.3.1.2). ГС катализирует превращение глутаминовой кислоты и аммиака в глутамин с гидролизом АТФ:

L-глутамат + *АТФ* + N_4^+→ → L-глутамин + АДФ + $Ф_н$.

In vitro ферментативная активность ГС измеряется в «синтетазной» (АТФ + L-глутамат + NH2OH) или «трансферазной» (АДФ + L-глутамин + + NH2OH) реакциях с образованием Y-глутамилгидроксамата.

В мозге млекопитающих и человека активность ГС играет важную роль в регуляции концентрации глутамата, в прекращении (терминации) глутамататного нейромедиаторного сигнала, в утилизации аммония и его детоксикации [17–19]. В мозге человека и свиньи присутствует фермент, названный белком, подобным глутаминсинтетазе (ГСПБ), обладающий свойствами, напоминающими свойства ГС, и каталитической активностью в трансферазной реакции *in vitro* [20].

Ранее в лаборатории нейрохимии НЦПЗ были проведены выделение, очистка и определение некоторых свойств ГС и ГСПБ из ткани мозга человека [21, 22].

Учитывая важную метаболическую роль ГС и то, что функциональные нарушения ГС могут сказываться критическим образом на функционировании нервной системы, ГС была исследована в мозге при ряде патологий нервной системы, включая болезнь Альцгеймера [23–25], и шизофрению [26, 27].

Так, при исследовании экстрактов (фракции легкорастворимых белков) из образцов лобной коры аутопсийного мозга больных шизофренией и представителей контрольной группы были обнаружены достоверные межгрупповые различия количества иммунореактивных ГС и ГСПБ: в образцах от больных шизофренией количество ГС было снижено, а ГСПБ — повышено [28]. В белковых экстрактах, приготовленных с помощью детергента из образцов лобной коры, хвостатого ядра и мозжечка от больных шизофренией, количество ГС оказалось повышенным по сравнению с контролем, тогда как количество ГСПБ в лобной коре и мозжечке больных шизофренией было повышено, а в хвостатом ядре — не изменено с тенденцией к повышению по сравнению с контролем [27].

В настоящей работе также исследован аутопсийный материал, при этом изучены четыре структуры мозга — лобная, передняя и задняя лимбическая кора (поле 24 и 23, соответственно, по Бродману) и кора мозжечка больных шизофренией и контрольной группы.

Выбор структур для исследования обусловлен данными об их вкладе в процессы, нарушение которых приводит к симптомам, характерным для психотических состояний. По данным литературы, при шизофрении в этих структурах мозга, особенно в лобной и лимбической коре, происходят значительные метаболические нарушения [29], в том числе глутаматной системы [30]. В дорсо-

латеральной префронтальной и передней лимбической коре при шизофрении изменена концентрация субъединиц глутаматных рецепторов NMDA-типа и ассоциированных с ними белков [31].

Лобная кора играет важную роль в обеспечении высших когнитивных функций, таких как планирование и принятие решений, установление логических связей между явлениями и теоретическими положениями, вызов воспоминаний из кратковременной памяти и обеспечение одновременной реализации множества задач. Нарушение именно этих высших когнитивных функций наблюдается при шизофрении.

Лимбическая кора отвечает за эмоции, мотивации и память и в последнее время становится предметом многих когнитивных и нейрокогнитивных исследований [32]. Морфометрический анализ выявил уменьшение размера передней лимбической коры у пациентов с шизофренией [33–35]. В передней лимбической коре выявлены изменения в пространственной организации олигодендроцитов и пирамидных нейронов у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой [36].

Участие мозжечка в когнитивном функционировании и роль связей префронтальной коры с мозжечком в процессе развития когнитивных функций подробно освещены в обзоре Diamond [37]. По данным нейроанатомических, физиологических исследований и анализа изображений мозга, при шизофрении и шизотипическом расстройстве личности наблюдаются дисфункции мозжечка, что согласуется с современными представлениями о его значении для когнитивного функционирования [38]. Пониженный объем мозжечка обнаружен у пациентов с первым психотическим приступом и у не леченных нейролептиками больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми лицами [39–41], что свидетельствует о независимости этого феномена от терапии нейролептиками.

Таблица 1. Демографические данные представителей обследованных групп

Группа	Контрольная группа (n = 9, 8 мужчин и 1 женщина)		Группа больных шизофренией (n = 8, 4 мужчин и 4 женщины)	
	ПМИ, часы	возраст, лет	ПМИ, часы	возраст, лет
Медиана	8	38	6	61
Минимум	5	29	5	38
Максимум	10	79	8	81

Цель настоящей работы — сравнение распределения ферментативной активности ГС и ГСПБ и количества иммунореактивных белков ГС и ГСПБ в лобной, передней и задней лимбической коре и коре мозжечка в контрольной группе и группе больных шизофренией.

Материалы и методы

В настоящем исследовании использовались образцы аутопсийного мозга из коллекции лаборатории нейрохимии ФГБНУ НЦПЗ, собранной на базе Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева. У госпитализированных пациентов (n = 8) с хроническим течением заболевания шизофрения была диагностирована по критериям МКБ-10 при жизни. В контрольную группу включались образцы аутопсийного мозга, полученные из московских больниц (отделений травматологии) от лиц без психических, неврологических и наркологических расстройств (n = 9) (табл. 1). В обеих группах причинами смерти были острая сердечно-сосудистая недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии. Образцы коры мозга: лобной коры (поле 10), передней и задней лимбической коры (поля 24 и 23) и мозжечка выделяли по картам полей по Бродману при температуре +4°C, переносили в криопробирки, замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C, избегая циклов замораживания и оттаивания.

Приготовление образцов экстрактов ткани мозга для определения ферментативной активности (ГС и ГСПБ) и количества иммунореактивных ГС и ГСПБ. Образцы ткани мозга (200 мг) гомогенизировали в гомогенизаторе Potter (стекло/тефлон) в 1 мл 50 мМ Трис-HC1/1.4 мМ 2-меркаптоэтанол, pH 7.5 при +4°C. Гомогенат центрифугировали в течение 15 мин при +4°C и 1000 *g* (центрифуга Beckman Coulter Microfuge 22R, США) для удаления осадка, содержавшего ядерные фрагменты и осколки клеток. Супернатант центрифугировали в течение 1 ч при +4°C и 60 000 *g* (ультрацентрифуга Beckman Coulter Optima L-90K, США, ротор Type 25). Полученный супернатант (фракция легкорастворимых белков) использовали для определения «трансферазной» ферментативной активности (ГС и ГСПБ) и количества иммунореактивных ГС и ГСПБ.

Концентрация белка определялась спектрофотометрическим методом Лоури с использованием набора реагентов Bio-Rad DC Protein Assay (США) и с использованием БСА в качестве белкового стандарта.

Ферментативную активность ГС и ГСПБ определяли по образованию γ-глутамилгидроксамата, используя в качестве субстрата NH_2OH по методике Iqbal и Ottaway [42], с небольшими изменениями (объемы всех реакционных смесей сократили в десять раз (до 100 мкл) для фотометрического определения на планшетном спектрофотометре) [21, 28].

В реакционную смесь для «трансферазной» активности, содержащую: 50 мМ имидазол-HC1, pH 6.8/50 мМ NH_2OH/100 мМ L-глутамин; 0.5 мМ $MnCl_2$/25 мМ KH_2AsO_4/0.2 мМ АДФ, добавляли 1–5 мкл экстракта легкорастворимых белков в 50 мМ Трис-HCl, pH 6.8, (в среднем 1.8 мг/мл белка, минимум 1.3 мг/мл, максимум 2.8 мг/мл, стандартное отклонение 0.4), инкубировали в течение 30 мин при 37°C, добавляли равный объем стоп-раствора (0.37 М раствора $FeCl_3$/0.3 М ТХУ/0.6 М HCl), центрифугировали и измеряли оптическое поглощение супернатанта при 505 нм [21].

Раствор 1.0 мкМ γ-глутамилгидроксамата использовали в качестве стандар-

та. Удельная активность ГС и ГСПБ приведена в мкМ Y-глутамилгидроксамата в 1 мин на 1 мг белка [17, 42].

Определение количества иммунореактивных ГС и ГСПБ проводили с использованием электрофореза в денатурирующих условиях и ECL-Вестерн- иммуноблоттинга.

Для определения уровня иммунореактивных ГС и ГСПБ к супернатанту (аликвота 10 мкг общего белка) добавляли 10% от объема образца (V/V) буфер для образцов (10% *n*-додецилсульфат натрия (ДСН) (m/V)/10% ß-меркаптоэтанол (V/V)/0.05% бромфеноловый синий (m/V)/62.5 мМ Трис-HCl, pH 6.8), образцы нагревали на кипящей водяной бане 5 мин и проводили 1-мерный электрофорез в ПААГ по Лэммли [43], с последующим ECL-Вестерн-иммуноблоттингом, используя полусухой метод переноса.

Определение количества ГС проводили с использованием моноклональных антител к ГС (клон № 49G3, Biogenesis, Великобритания) в рабочем разведении 1 : 400 000 и вторичных козьих антител (Anti-Mouse — F(ab')2-fragment goat antibody NA9310, Amersham Biosciences, Швеция), конъюгированных с пероксидазой хрена, в рабочем разведении 1 : 3000.

Определение количества ГСПБ проводили с помощью кроличьей антисыворотки, полученной в лаборатории нейрохимии НЦПЗ [26], в рабочем разведении 1 : 15 000 и вторичных ослиных антикроличьих антител IgG–F(ab')2-fragment NA9340 (Amersham Biosciences, Швеция), конъюгированных с пероксидазой хрена, в рабочем разведении 1 : 10 000. Специфичность антисыворотки была оценена ECL-Вестерн-иммуноблоттингом с использованием очищенного образца белка ГСПБ.

На каждый гель было нанесено 5, 10 и 20 мкг внутреннего стандарта, 8 образцов от больных шизофренией и 9 образцов контрольной группы, содержащих по 10 мкг белка в пробе (то есть все исследуемые образцы были уравнены по количеству общего белка, внесенного в лунку геля), и белковые маркеры молекулярной массы. В качестве внутреннего стандарта использовали образцы (поле 1–3 по Бродману) мозга контрольного случая (мужчина, 70 лет). Эксперимент повторяли троекратно.

Количество иммунореактивных ГС и ГСПБ оценивалось в относительных единицах (отн. ед.) после сканирования фотопленок (полученных после ECL-Вестерн-иммуноблоттинга) и количественного анализа полученных изображений на приборе Kodak Image Station IS2000R, США. Для этого значение интенсивности каждого белкового пятна, полученное после сканирования фотопленки, было разделено на величину интенсивности белкового пятна внутреннего стандарта (соответствующего 10 микрограммам белка внутреннего стандарта) и выражено в процентах (отн. ед.). На диаграммах представлены средние значения для трех опытов.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0 (Statsoft), модуль — непараметрический анализ (поиск статистически значимых различий между группами — U-тест Манна-Уитни, корреляционный анализ — поиск ранговых корреляций и определение коэффициента корреляции Спирмена).

Результаты и обсуждение

В ранее опубликованной работе [27] исследование уровней ферментов метаболизма глутамата (в том числе ГС и ГСПБ) в аутопсийных образцах мозга от представителей контрольной группы и больных шизофренией проводилось с использованием белковых экстрактов, приготовленных с детергентом при кипячении (образцы специально готовились для ECL-иммуноблоттинга). Определение ферментативных активностей в таких экстрактах невозможно.

В настоящей работе использован способ экстракции белков буферной смесью без детергентов и тепловой обработки (фракция легкорастворимых белков), что позволило провести одновременно сравнение «трансферазной» ферментативной активности и количества иммунорактивных ГС и ГСПБ в образцах лобной, передней и задней лимбической коры и коры мозжечка больных шизофренией и контрольной группы. Отметим, что сравниваемые группы достоверно не различались по возрасту ($p = 0.13$, U-тест Манна–Уитни).

При измерении «трансферазной» ферментативной активности (суммарной ГС и ГСПБ) в экстрактах указанных структур достоверных различий между группами больных шизофренией и контроля не выявлено. Результаты определения активности в исследованных образцах представлены в табл. 2.

Для сравнения количества ГС и ГСПБ в тех же экстрактах образцов мозга в работе использовался ECL-иммуноблоттинг. На рис. 1 приведен пример окрашивания рентгеновской пленки после ECL-иммуноблоттинга: соответствующими антителами выявлены иммунореактивная ГС (молекулярная масса субъединицы 44 кДа, *а*) и ГСПБ (масса субъединицы 54 кДа, *б*) в образцах передней лимбической коры (поле 24). Как видно на рисунке, интенсивность засветки полосы, соответствующей ГС, в контрольных случаях (дорожки 1–4) значительно ниже, чем у больных шизофренией (дорожки 5–8). Интенсивность засветки зоны, соответствующей ГСПБ, в контрольных случаях (дорожки 1–4) значительно ниже, чем у больных шизофренией (дорожки 5–8).

Результаты определения относительного количества ГС в лобной коре (поле 10), лимбической коре (поля 24 и 23) и коре мозжечка лиц контрольной группы и пациентов с шизофренией представлены на рис. 2. У больных шизофренией по сравнению с контрольной группой было выявлено значительное достоверное снижение уровня иммунореактивной ГС в лобной ($p < 0.001$, U-тест Манна-Уитни), повышение уровня ГС в передней лимбической коре ($p < 0.001$) и коре мозжечка ($p < 0.004$), тогда как в задней лимбической коре достоверные межгрупповые различия отсутствовали.

У больных шизофренией по сравнению с контрольной группой было выявлено значительное достоверное повышение уровней иммунореактивного ГСПБ в лобной ($p < 0.004$), передней ($p < < 0.02$) и задней ($p < 0.04$) лимбической коре и коре мозжечка ($p < 0.0006$), что согласуется с результатами ранее опубликованной нашей работы, в которой этим же методом было обнаружено достоверное повышение при шизофрении количества ПБ в лобной коре и мозжечке при исследовании белковых экстрактов ткани мозга, приготовленных с детергентом [27].

Таблица 2. Ферментативная «трансферазная» активность ГС и ГСПБ во фракции легкорастворимых белков лобной и лимбической коры и коры мозжечка в контрольной группе и групп больных шизофренией

Зона мозга	*n*	Контрольная группа (мкмоль γ-глутамилгидроксамата/мин на 1 мг белка) медиана (минимум-максимум)	*n*	Группа больных шизофренией (мкмоль γ-глутамилгидроксамата/мин на 1 мг белка) медиана (минимум-максимум)	Различия между группами
Лобная кора (поле 10)	9	10.98 (8.58-18.21)	8	11.23 (2.87-22.36)	Нет
Задняя лимбическая кора (поле 23)	9	13.42 (9.63-19.94)	8	11.68 (4.78-26.36)	Нет
Передняя лимбическая кора (поле 24)	9	9.41 (5.06-11.68)	8	7.73 (5.82-19.46)	Нет
Кора мозжечка	9	12.39 (7.56-18.12)	8	9.35 (8.53-41.67)	Нет

Результаты определения относительного количества иммунореактивного ГСПБ в экстрактах лобной (поле 10), лимбической коры (поля 24 и 23) и коре мозжечка лиц контрольной группы и пациентов с шизофренией представлены на рис. 3.

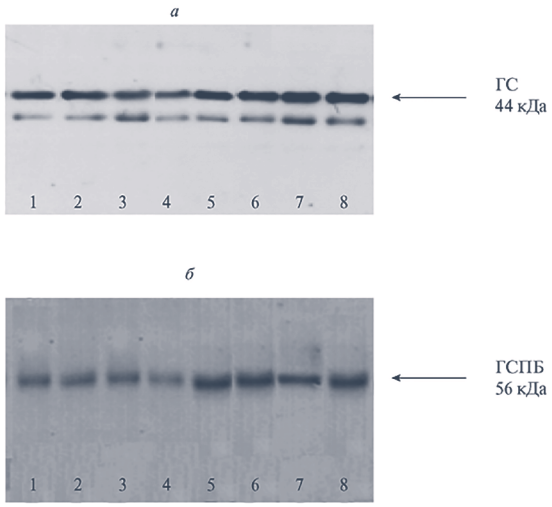
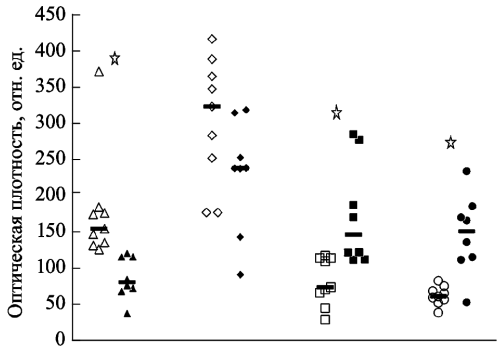
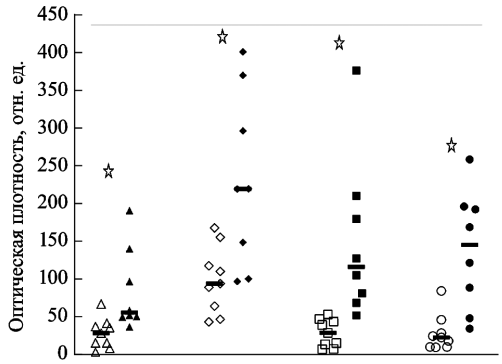


Рис. 1. Пример засветки рентгеновской пленки при ECL-иммуноблоттинге иммунореактивных ГС (*а*) и ГСПБ (*б*) во фракции легкорастворимых белков передней лимбической коры (поле 24) в контрольных случаях (дорожки 1_4) и у больных шизофренией (дорожки 5–8), справа указаны молекулярные массы соответсвующих зон



Δ Поле 10 ◊ Поле 23 □ Поле 24 о Мозжечок

Рис. 2. Глутаминсинтетаза (ГС) во фракции легкорастворимых белков лобной (поле 10), задней (поле 23) и передней лимбической коры (поле 24) и коры мозжечка в контрольных случаях и у больных шизофренией. Данные представлены в относительных единицах — отношение интенсивности выявляемого белкового пятна к интенсивности белкового пятна стандарта, выраженное в процентах. Символы белого цвета — контрольные случаи, символы черного цвета — больные шизофренией, горизонтальные черные линии — медианы для групп. q — достоверные изменения между контрольной группой и больными шизофренией. Уровень иммунореактивной ГС в лобной достоверно понижен (U-тест Манна–Уитни, $p < 0.001$), в передней лимбической коре не изменен, а в задней лимбической коре ($p < 0.001$) и мозжечке ($p < 0.004$) повышен.



Δ Поле 10 ◊ Поле 23 □ Поле 24 о Мозжечок

Рис. 3. Белок, подобный глутаминсинтетазе (ГСПБ) во фракции легкорастворимых белков лобной (поле 10), задней (поле 23) и передней лимбической коры (поле 24) и коры мозжечка в контрольных случаях и у больных шизофренией. Данные представлены в относительных единицах — отношение интенсивности выявляемого белкового пятна к интенсивности белкового пятна стандарта, выраженное в процентах. Символы белого цвета — контрольные случаи, символы черного цвета — больные шизофренией, горизонтальные черные линии — медианы для групп, q — достоверные изменения между контрольной группой и больными шизофренией. Уровень иммунореактивного ГСПБ повышен во всех четырех областях мозга (U-тест Манна–Уитни, $p < 0.004$, $p < 0.02$ и $p < 0.04$, $p < 0.0006$, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ (поиск ранговых корреляций Спирмена) показал, что межгрупповые различия количества иммунореактивных ГС и ГСПБ не связаны с возрастом, ПМИ и дозой лекарств (в хлорпромазиновом эквиваленте). Корреляционный анализ также показал достоверную корреляцию уровней ГСПБ между передней и задней лимбической корой у больных шизофренией ($R = 0.95$, $p = 0.00026$), тогда как в контрольной группе такой связи не выявлено. Это согласуется с нашими более ранними наблюдениями, свидетельствующими об изменении корреляционных связей между уровнями ферментов при патологии по сравнению с контролем [27]. Проведение дальнейшего корре-

ляционного анализа представляется целесообразным лишь при увеличении численности исследуемых групп.

Таким образом, с помощью ECL-иммуноблоттинга обнаружено, что при шизофрении по сравнению с контрольной группой наблюдаются достоверные изменения количества ГС и ГСПБ в исследованных структурах мозга, а определение ферментативной глутаминсинтетазной активности, проведенное на экстрактах легкорастворимых белков, не вносит дополнительной информации об изменениях уровня ГС и ГСПБ, связанных с патологией. Обнаруженные изменения уровней ГСПБ однообразны — во всех исследованных структурах наблюдается повышение количества ГСПБ, тогда как в изменении количества ГС наблюдается более сложная картина.

Участие глутаматергической системы в развитии эндогенных психозов активно обсуждается в современной литературе [44–47]. Ряд особенностей метаболизма глутамата при шизофрении в сравнении с психически здоровыми лицами был выявлен в результате исследований аутопсийного мозга. Эти особенности заключаются в изменении концентрации ключевых ферментов метаболизма глутамата — ГС, ГСПБ, а также изоферментов глутаматдегидрогеназы и изменении регуляторных связей, контролирующих соотношение этих ферментов [10, 11, 27, 28].

Глутаматергические нейроны — основа проводящих путей, связывающих кору головного мозга, лимбическую систему и таламус — основные области мозга, которые подвергаются патологическим изменениям при шизофрении. Исследования аутопсийного материала выявили изменения в пре- и пост- синаптических маркерах глутаматергических нейронов в лимбической коре мозга при шизофрении [48]. Таким образом, дисфункция глутаматергической нейротрансмиссии может играть важную роль в патофизиологии шизофрении, особенно негативных симптомов и когнитивных нарушений, связанных с этим психическим заболеванием, и является перспективной мишенью для разработки лекарственных средств [49].

Понимание роли глутамата стало более полным после получения данных об участии глутаматной системы не только в синаптической передаче, но и механизмах нейронального роста и дифференцировки, синаптической пластичности, обучения и памяти. Эти открытия могут иметь и практическое значение, т. к. связывают дисфункцию этой системы с развитием различных патологий ЦНС и, в частности, шизофрении [50].

Заключение

Определение ферментативной глутаминсинтетазной активности посредством трансферазной реакции в белковых экстрактах ткани мозга человека представляется малоинформативным для сравнительных исследований мозга в норме и при патологии. Метод иммуноблоттинга со специфическими антителами позволяет оценить относительное количество ГС и ГСПБ — двух фер-

ментов, катализирующих трансферазную реакцию *in vitro*. Данные, полученные в настоящей работе с помощью иммуноблоттинга, показывают изменения распределения иммунореактивных ГС и ГСПБ в различных областях мозга при шизофрении по сравнению с контрольными случаями и свидетельствует о вовлеченности в патологические процессы при шизофрении не только глутаматных рецепторов и переносчиков, но и ферментов глутаматного метаболизма.

Литература

1. *Altamura C., Fagiolini A., Galderisi S., Rocca P., Rossi A.* // J. Psychopathology. 2014. V. 20. P. 223–243.
2. *Messias E., Chen C.-Y., Eaton W.W.* // Psychiatr. Clin. North. Am. 2007. V. 30. № 3. P. 323–338.
3. *Kim J.S., Kornhuber H.H., Schmid-Burgk W., Holzmuller B.* // Neurosci. Lett. 1980. V. 20. № 3. P. 379–382.
4. *Bartha R., Williamson P.C., Drost D.J.* // Arch. Gen. Psychiatry. 1997. V. 54. P. 959–965.
5. *Krystal J.H., Belger A., D'Souza D.C., Amit Anand, Charney D.S., Aghajanian G.K., Moghaddam B.* // Neuropsychopharmacology. 1999. V. 21. P. 143–157.
6. *Gluck M.R., Thomas R.G., Davis K.L., Haroutunian V.* // Am. J. Psychiatry. 2002. V. 159. P. 1165–1173.
7. *Tamminga C.A., Frost D.O.* // Am. J. Psychiatry. 2001. V. 158. P. 1365–1366.
8. *Coyle J.T.* // Schizophr. Bull. 2012. V. 38. № 5. P. 920–926.
9. *Tapiero H., Mathe G., Couvreur P., Tew K.D.* // Biomed. Pharmacother. 2002. V. 56. P. 446–457.
10. *Бокша И.С.* // Биохимия. 2004. Т. 69. № 7. С. 705–719.
11. *Бокша И.С.* Особенности метаболизма глутамата при шизофрении. Биохимические механизмы шизофрении: исследование мозга и крови человека. Saarbrucken: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. P. 1–189.
12. *Tsakopoulos M., Magistretti P.J.* // J. Neurosci. 1996. V. 16. P. 877–885.
13. *McKenna M.C., Stevenson J.H., Huang X., Hopkins I.B.* // Neurochem. Int. 2000. V. 37. P. 229–241.
14. *Cooper A.J., Jeitner T.M.* // Biomolecules. 2016. V. 26. № 6(2). P. 16–49.
15. *Bernstein H.G., Tausch A., Wagner R., Steiner J., Seeleke P., Walter M., Dobrowolny H., Bogerts B.* // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2013. V. 12. P. 900–913.
16. *Schousboe A.A.* // Neurochem. Res. 2017. V. 42. № 1. P. 4–9.
17. *Derouiche A., Frotscher M.* // Brain Res. 1991. V. 552. № 2. P. 346–350.
18. *Yamamoto H., Konno H., Yamamoto T., Ito K., Mizugaki M., Iwasaki Y.* // J. Neurochem. 1987. V. 49. № 2. P. 603–609.
19. *Tumani H., Shen G.Q., Peter J.B.* // J. Immunol. Methods. 1995. V. 188. P. 155–163.
20. *Boksha I.S., Tereshkina E.B., Burbaeva G.Sh.* // J. Neu- rochem. 2000. V. 75. P. 2574–2582.
21. *Бокша И.С., Бурбаева Г.Ш., Терешкина Е.Б.* // Биохимия. 1995. Т. 60. № 10. С. 1299–1303.

22. *Бокша И.С., Шёнфельд Г.-И., Ланген Х., Мюллер Ф., Терешкина Е.Б., Бурбаева Г.Ш.* // Биохимия. 2002. Т. 67. № 9. С. 1012–1020.
23. *Gunnersen D., Haley B.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992. V. 89. P. 11949–11953.
24. *Carney J.M., Smith C.D., Carney A.M., Butterfield D.A.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. V. 738. P. 44–53.
25. *Le Prince Gh., Delaere P., Fages Ch., Lefrancois Th., Touret M., Salanon M., Tardy M.* // Neurochem. Res. 1995. V. 20. P. 859–862.
26. *Терешкина Е.Б., Бокша И.С., Савушкина О.К., Бурбаева Г.Ш.* // Журнал невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 7. С. 51–53.
27. *Burbaeva G.S., Boksha I.S., Tereshkina E.B., Savushkina O.K., Starodubtseva L.I., Turishcheva M.S., Mukaetova-Ladinska E.B.* // Neurochem. Res. 2007. V. 32. № 9. P. 1434–1444.
28. *Burbaeva G.Sh., Boksha I.S., Turishcheva M.S., Vorobyeva E.B., Savushkina O.K., Tereshkina E.B.* // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. V. 27. P. 675–680.
29. *Smesny S., Gussew A., Biesel N.J., Schack S., Walther M., Rzanny R., Milleit B, Gaser C., Sobanski T., Schultz C.C., Amminger P., Hipler U.C., Sauer H., Reichenbach J.R.* // Schizophr. Res. 2015. V. 168. № 1–2. P. 322–329.
30. *Kristiansen L.V., Beneyto M., Haroutunian V., Meador-Woodruff J.H.* // Mol. Psychiatry. 2006. V. 11. № 8. P. 737–747.
31. *Funk A.J., Rumbaugh G., Harotunian V., McCullumsmith R.E., Meador-Woodruff J.H.* // Neuroreport. 2009. V. 20. № 11. P. 1019–1022.
32. *Козловский С.А., Величковский Б.Б., Вартанов А.В., Никонова Е.Ю., Величковский Б.М.* // Эксперим. психол. 2012. Т. 5. № 1. С. 12–22.
33. *Choi J.S., Kang D.H., Kim J.J., Ha T.H., Roh K.S., Youn T., Kwon J.S.* // Psychiatry Research. 2005. V. 139. № 3. P. 239–247.
34. *Koo M.S., Levitt J.J., Salisbury D.F., Nakamura M., Shenton M.E., McCarley R.W.* // Archives of General. Psychiatry. 2008. V. 65. № 7. P. 746–760.
35. *Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M., Hazlett E.A., Buchsbaum M.S.* // Schizophrenia Research. 2005. V. 72. № 2–3. P. 91–108.
36. *Востриков В.М., Артюхова О.А., Холмова М.А., Самородов А.В., Уранова Н.А.* // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 12. С. 67–70.
37. *Diamond A.* // Child Dev. 2000. V. 71. № 1. P. 44–56.
38. *Bolbecker A.R., Petersen I.T., Kent J.S., Howell J.M., O'Donnell B.F., Hetrick W.P.* // Front. Psychiatry. 2016. V. 25. № 7. P. 4.
39. *Bottmer C., Bachmann S., Pantel J., Essig M., Amann M., Schad L.R., Magnotta V, Schroder.* // J. Psychiatry Res. 2005. V. 140. № 3. P. 239–250.
40. *Rasser P.E., Schall U., Peck G., Cohen M., Johnston P., Khoo K., Carr V.J., Ward P.B., Thompson P.M.* // Neuroimage. 2010. V. 53. № 4. P. 1175–1180.
41. *Ichimiya T., Okubo Y., Suhara T., Sudo Y.* // Biol. Psychiatry. 2001. V. 49. № 1. P. 20–27.
42. *Iqbal K., Ottaway J.H.* // Biochem. 1970. V. 119. P. 145–156.
43. *Laemmli U.* // Nature. 1970. V. 227. P. 680–685.

44. *Egerton A., Brugger S., Raffin M., Barker G.J., Lythgoe D.J., McGuire P.K., Stone J.M.* // Neuropsychopharmacology. 2012. V. 37. № 11. P. 2515–2521.
45. *De la Fuente-Sandoval C., Leon-Ortiz P., Azcarraga M., Stephano S., Favila R., Di'az-Galvis L., Alvarado-Alanis P., Ramirez-Bermudez J., Graff-Guerrero A.* // JAMA Psychiatry. 2013. V. 70. № 10. P. 1057–1066.
46. *Merritt K., McGuire P., Egerton A.* // Front. Psychiatry. 2013. V. 26. № 4. P. 151.
47. *Schobel S.A., Chaudhury N.H., Khan U.A., Paniagua B., Styner M.A., Asllani I., Inbar B.P., Corcoran C.M., Lieberman J.A., Moore H., Small S.A.* // Neuron. 2013. V. 78. № 1. P. 81–93.
48. *Oni-Orisan A., Kristiansen L.V., Haroutunian V., Meador-Woodruff J.H., McCullumsmith R.E.* // Biol. Psychiatry. 2008. V. 63. № 8. P. 766–775.
49. *Stone J.M.* // Ther. Adv. Psychopharmacol. 2011. V. 1. № 1. P. 5–18.
50. *Mattson M.P.* // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008. V. 1144. P. 97–112.

О.С. Брусов, И.В. Олейчик, М.И. Фактор,
Н.С. Карпова, С.В. Сизов, О.А. Юнилайнен

Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции плазмы крови у больных с аффективным заболеванием и шизофренией в стадии обострения

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. №10. С. 53–57.

Цель настоящего исследования — выявление нарушения свертываемости плазмы крови у больных шизофренией и аффективным заболеванием в состоянии обострения с использованием теста тромбодинамики.

Материал и методы. В исследование были включены 46 больных (все женщины), 32 из которых страдали шизофренией с приступообразным, приступообразно-прогредиентным или непрерывным течением (F20.00, F20.01, F20.02 по МКБ-10), 7 — малопрогредиентной шизофренией (шизотипическое расстройство, F21.3–21.4 по МКБ-10), 7 — аффективным заболеванием (F32.00, F32.3 по МКБ-10). Тест проводили на анализаторе Регистратор тромбодинамики Т-2 (ООО «Гемакор», Москва, Россия).

Результаты. Впервые установлено, что для всей группы пациентов (n=46) тромбодинамические показатели скорости роста сгустка: начальная скорость (Vi), стационарная скорость (Vst) и скорректированная на спонтанные сгустки скорость (V) и величины сгустка на 30-й минуте теста тромбодинамики (Clot Size, CS) были достоверно выше нормы. Среднее значение времени появления спонтанного тромбообразования (Tsp) было статистически значимо меньше 30 мин (p<0,0001), что свидетельствует о быстром, спонтанном тромбообразовании. Среднее время задержки сгустка (Tlag) и плотность сгустка (Density, D) не отличались статистически значимо от нормы. Число измененных тромбодинамических показателей уменьшалось в следующей последовательности: шизофрения с разными типами течения > малопрогредиентная шизофрения с разными типами течения > аффективное заболевание, что соответствует более благоприятному течению аффективного заболевания по сравнению с шизофренией.

Заключение. Тест тромбодинамики имеет хороший потенциал для внедрения в медицину в целях выявления повышенной свертываемости плазмы крови и повышенного риска развития тромботических осложнений у больных, а также для контроля нормализации гемостаза антиагрегантными или антикоагулянтны-

ми препаратами. Тест позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии, когда другие методы еще недостаточно чувствительны. С помощью данного исследования выявлена повышенная свертываемость плазмы крови у больных шизофренией и аффективным заболеванием.

Данные литературы [1] свидетельствуют, что у больных шизофренией и аффективным заболеванием повышен риск развития венозных тромбозов и сердечно-сосудистой патологии, связанной с артериальными тромбозами. Предполагают, что увеличение такого риска связано с развитием у больных ожирения висцерального типа, метаболического синдрома, системного воспаления или нейровоспаления [1], а также с длительной терапией как традиционными, так и атипичными антипсихотическими средствами [2–4]. По данным H. Stein и соавт. [5], риск развития венозных тромбозов является причиной преждевременной смерти (в 7–11% случаев), а приводимый в отдельных сообщениях [6] показатель кумулятивной смертности в течение 5 лет составляет 32%.

Есть основания предполагать, что увеличение частоты тромбообразования у больных указанными заболеваниями может быть обусловлено повышенной свертываемостью плазмы крови при шизофрении и аффективном заболевании. Для проверки этого предположения необходимы чувствительные методы диагностики нарушений системы гемостаза у больных. К сожалению, общепринятые методы диагностики нарушений гемостаза не позволяют выявить предрасположенность пациента к тромбозу. Причина их малой информативности состоит в том, что эти методы не учитывают современные представления о механизмах работы системы свертывания крови. В настоящее время процесс свертывания стали рассматривать неразрывно с микроокружением, в котором формируется фибриновый сгусток [7]. Было установлено, что пространственное распределение факторов свертывания играет ключевую роль в процессе физиологического свертывания плазмы крови. Поскольку при применении общепринятых методов происходит перемешивание образца с активатором коагуляции, пространственный аспект свертывания не учитывается [8].

В данной работе был использован специальный тест для оценки тромбодинамики. В отличие от всех других тестов он позволяет учитывать физиологические особенности процесса свертывания, так как *in vitro* имитирует повреждение сосудистой стенки и регистрирует процесс локализованного формирования фибринового сгустка в реальном времени в небольшом объеме образца плазмы крови пациента в условиях, близких к условиям свертывания крови *in vivo*. Тест позволяет количественно оценить все физиологические стадии роста в пространстве фибринового сгустка, регистрируя все проявления плазменной гиперкоагуляции: увеличение скорости роста основного сгустка, образование спонтанных сгустков и их комбинации [9].

Цель исследования

Выявление нарушений свертываемости плазмы крови у больных шизофренией и аффективным заболеванием в стадии обострения с использованием теста тромбодинамики.

Материал и методы

Обследовали 46 пациенток, поступивших на стационарное лечение в состоянии обострения в клинику Отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Научного центра психического здоровья. Возраст пациенток варьировал от 16 до 57 лет (медиана — 29 лет).

Среди обследованных 32 пациентки страдали шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным течением (F20.00, F20.01, F20.02 по МКБ-10), 7 — малопрогредиентной шизофренией (шизотипическое расстройство, F21.3—21.4 по МКБ-10), 7 — аффективным заболеванием (F32.00, F32.3 по МКБ-10). У 16 из них состояние квалифицировано как депрессивное, у 15 — как депрессивно-бредовое, у 9 — как галлюцинаторно-параноидное, у 6 — как маниакально-бредовое. Все пациентки получали комплексную психофармакотерапию, адекватную их психическому состоянию.

Использовавшийся тест тромбодинамики предназначен для исследования *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной локализованным активатором свертывания. Тест производится без перемешивания в тонком слое плазмы. Для его проведения образцы плазмы крови помещают в каналы измерительной кюветы. Затем в каналы кюветы вводят специальную вставку (активатор), на торце которой нанесено покрытие с активатором свертывания (тканевый фактор). Как только плазма крови соприкасается с активатором, начинается процесс свертывания, т. е. от локализованного на торце вставки тканевого фактора в объем плазмы начинает расти фибриновый сгусток, как на поврежденной стенке сосуда *in vivo*. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется цифровой видеокамерой в рассеянном свете.

На основе этих данных с помощью специального программного обеспечения рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка (Tlag, мин), инициальная, стационарная и скорректированная на нелинейность скорости роста сгустка (Vi, Vst и V мкм/мин соответственно). Кроме того, рассчитываются величина сгустка после 30 мин проведения теста тромбодинамики (Clot size — CS, мкм), плотность сгустка (Density — D, усл. ед.), а также время появления спонтанного тромбообразования (Tsp, мин) вдали от активатора.

Кровь для исследования брали у больных на следующий день после поступления в стационар, утром, натощак из локтевой вены в вакутейнер типа Vacuette (Австрия), содержащий 3,2% раствор цитрата натрия. Соотношение объемов антикоагулянта и крови 1:9. Свежую кровь центрифугировали на протяжении 15

мин при 1600 g. Отбирали плазму, обедненную тромбоцитами, и центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 g.

Полученную плазму, свободную от тромбоцитов, использовали для проведения теста тромбодинамики на анализаторе Регистратор тромбодинамики Т-2 (ООО «Гемакор», Москва, Россия). Рекальцификацию плазмы, добавку ингибитора контактного свертывания и все другие преаналитические процедуры для исследования свертывания крови осуществляли согласно инструкции производителя на наборах реагентов (ООО «Гемакор», Москва, Россия) [9]. Преаналитические процедуры выполняли в течение 30 мин после взятия крови.

Полученные у больных показатели тромбодинамики сравнивали с нормальными значениями, которые были получены при обследовании большого числа здоровых.

Статистический анализ был проведен с использованием программ Statistica, version 8 («Statsoft», США), SPSS-20 («IBM», США) и MedCalc, version 17.4.1 (Бельгия). Для доказательства статистически значимых отличий средних значений показателей тромбодинамики у больных от нормальных значений использовали Т-критерий (One sample T-test); $p<0,05$ использовали как критерий статистически значимых различий между данными.

Результаты

На рисунке представлены типичные фотографии растущих в кювете фибриновых сгустков на 30-й минуте проведения теста у здорового человека и у больного шизофренией. Видно, что ширина выросшего сгустка в норме меньше, чем у больных шизофренией. Кроме того, у больных на 30-й минуте видны обширные спонтанные сгустки не только в нижней части кюветы, но и в центре, и в верхней части кюветы в виде гроздей, налипающих на растущий сгусток. Визуальный обзор позволяет предположить, что у больных должно наблюдаться смещение тромбодинамических параметров коагуляции в сторону гиперкоагуляции со спонтанными сгустками.

В связи с тем, что распределение значений всех тромбодинамических показателей в группах больных подчинялось закону нормального распределения, в результатах исследования приводятся их среднеарифметические значения (*M)* и их стандартные отклонения (*a*).

В табл. 1 отражены тромбодинамические показатели во всей группе пациенток ($n=46$): границы нормальных значений, средние значения и их стандартные отклонения, минимальные и максимальные значения в выборке, 95% доверительные интервалы (ДИ) для средних значений. Для оценки статистической значимости отличий средних значений тромбодинамических показателей от нормальных значений ($p<0,05$) нами использован одновыборочный Т-тест (One-sample T-test).

Видно, что все тромбодинамические показатели скорости роста сгустка — инициальная скорость (Vi), стационарная скорость (Vst) и скорректированная

на нелинейность скорость роста сгустка (V) — были достоверно выше нормы. При этом нижние границы 95% ДИ для их средних (*M*) оказались выше верхних границ их нормальных значений, что также подтверждает достоверность повышения средних значений для Vi, Vst и V. Аналогичная ситуация наблюдалась для размера тромба на 30-й минуте проведения теста тромбодинамики (CS). При этом нижняя граница 95% ДИ для среднего также оказалась выше верхней границы его нормального значения, что подтверждает достоверность повышения среднего значения CS. Среднее значение Tsp было статистически значимо меньше 30 мин (p<0,0001). Верхнее значение 95% ДИ для среднего (25,3 мин) оказалось ниже нижней границы нормы (30 мин), что подтверждает достоверность снижения среднего Tsp. Среднее значение Tlag не отличается статистически значимо от нормы (p=0,26), как и среднее значение D (p=0,66).

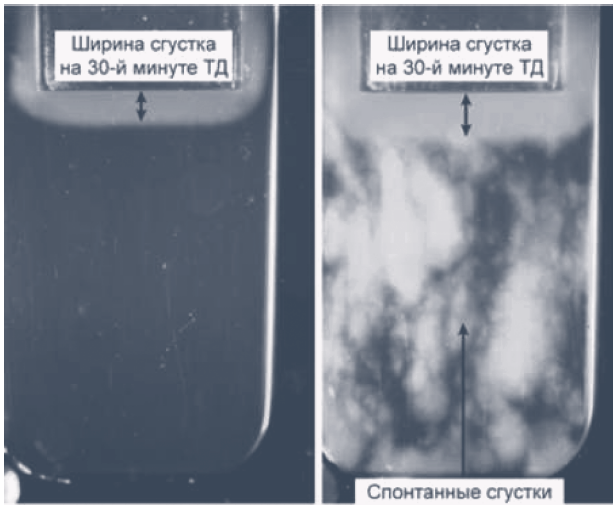


Рис. 1. Типичный вид фибринового сгустка, полученного на 30-й минуте исследования у здоровых (слева) и у больного шизофренией в состоянии обострения (справа)

В табл. 2 приведены результаты обследования больных шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным или непрерывным типом течения заболевания (n=32). В этом случае все показатели тромбодинамики за исключением параметров Tlag и D были, как и в общей группе больных, достоверно выше нормы.

Другие показатели были получены при обследовании 7 больных малопрогредиентной шизофренией в состоянии обострения (табл. 3). Показатели Tlag, D, Vi и Tsp статистически значимо не отличались от нормальных значений. Остальные показатели (V, Vst и CS) были выше нормы.

У больных с аффективным заболеванием (табл. 4) число тромбодинамических показателей коагуляции, не отличающихся от нормы, стало еще больше и

включало Tlag, D, Vi и Vst, CS. Только показатели V и Tsp статистически значимо отличались от соответствующих значений нормы.

Для сравнения показателей между группами они были дополнительно обозначены цифрами: группа шизофрении с приступообразным, приступообразно-прогредиентным и непрерывным течением — 1-я, группа малопрогредиентной шизофрении — 2-я, группа аффективной патологии — 3-я. Оценка статистической значимости различий между исследованными группами больных приведена в табл. 5.

Таблица 1. Тромбодинамические показатели в общей группе больных (n=46)

Показатель	Норма	Больные				
		M±a	Min	Max	95% ДИ[5]	*p*
Tlag	0,6—1,5	1,4±0,4	0,9	2,4	1,33—1,55	0,26
Vi[1]	38—56	61,1±5,9	48,8	75,3	59,3—62,9	<0,0001
Vst[2]	20—29	39,8±7,8	25,8	54,7	36,3—43,3	<0,0001
V[3]	20—29	47,9±12,4	25,8	75	44,1—51,6	<0,0001
CS	800—1200	1371±151	1071	1606	1298—1444	0,0001
D	15 000—32 000	26 223±3423	18126	36573	24 204—27 237	0,66
Tsp[4]	>30 мин	19,6±7,7	6,5	42,3	,17,3—22,9	<0,0001

Примечание. Во всех таблицах не обозначены единицы измерения показателей тромбодинамики, поскольку они приведены в разделе «Материал и методы». [1] — Vi рассчитывают в интервале 2–6 мин после начала роста сгустков; [2] — Vst рассчитывают в интервале 15–25 мин после начала роста сгустков, в отсутствие ранних спонтанных сгустков (Tsp >30 мин) Vst совпадает со скоростью V, при образовании ранних спонтанных сгустков (Tsp <30 мин) Vst не рассчитывается; [3] — V рассчитывают в интервале 15–25 мин после начала роста сгустков. Если из-за интенсивного образования быстрых спонтанных сгустков (Tsp<30 мин) параметр V не может быть рассчитан в указанном интервале, то он рассчитывается в 5-минутном интервале, предшествующем началу образования спонтанных сгустков (Tsp – 5 мин, Tsp); [4] — Tsp рассчитывают по времени появления спонтанных сгустков в суммарном количестве, превышающем 10% площади специально выделенного домена в нижней части измерительной кюветы; [5] — здесь и в других таблицах 95% ДИ означает 95% доверительный интервал среднего значения (Mean).

Она показала статистическую значимость отличий только для средних значений Tsp в группе больных шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным или непрерывным типами течения заболевания (1-я группа) по сравнению с больными с малопрогредиентной шизофренией (2-я группа). При этом у больных 1-й группы наблюдались статистически значимо более ранние спонтанные сгустки, чем у больных во 2-й группе (18,9 и 25,2 мин соответственно).

Таблица 2. Тромбодинамические показатели в группе больных шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным/непрерывным типами течения (*n*=32)

Показатель	Норма	Больные				
		M±*a*	Min	Max	95% ДИ	*p*
Tlag	0,6—1,5	1,45±0,4	0,9	2,4	1,3—1,6	0,48
Vi	38—56	61,4±6	48,6	74,3	59,2—63,6	<0,0001
Vst	20—29	39,1±9,1	25,8	54,7	33,9—44,3	0,001
V	20—29	47,5±13	25,8	75	42,8—52,3	<0,0001
CS	800—1200	1350±172	1071	1606	1240—1458	0,01
D	15 000—32 000	25 740±3588	18126	36 573	24 446—27 034	0,12
Tsp	>30 мин	18,9±6,6	9,3	34,5	16,5—21,3	<0,0001

Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что у больных шизофренией и аффективным заболеванием в состоянии обострения наблюдается развитие повышенной свертываемости (гиперкоагуляции) плазмы крови. Это хорошо согласуется с данными литературы относительно больных шизофренией, получающих длительное время антипсихотическую терапию [10], и подтверждает результаты, полученные нами ранее при обследовании длительно болеющих пациентов с шизофренией в состоянии обострения [11]. Развитие гиперкоагуляции может быть связано с длительной антипсихотической терапией или с развитием нейровоспаления. В любом случае гиперкоагуляция плазмы крови формирует повышенный риск развития тромбозов у этих больных, что согласуется с приведенными в начале статьи данными литературы.

Обратим внимание на то, что число тромбодинамических показателей в разных группах больных с показателями, находящимися в области гиперкоагуляции, уменьшается в следующей последовательности: группа больных шизофренией с приступообразным/приступообразно-прогредиентным или непрерывным типом течения (показатели Vi; Vst; V; CS; и Tsp — всего 5 из 7) > группа больных с малопрогредиентной шизофренией (показатели Vst; V и CS — всего 3 из 7) > группа больных с аффективным заболеванием (показатели V и Tsp — всего 2 из 7). Этот факт хорошо согласуется с тем, что аффективное заболевание протекает более благоприятно по сравнению с шизофренией. Обнаружение ранних спонтанных сгустков в плазме больных шизофренией и в меньшей степени у больных аффек-

тивным заболеванием в состоянии обострения может так же свидетельствовать о наличии у этих больных нейровоспаления. В этом отношении наши данные согласуются с воспалительной гипотезой патогенеза шизофрении [12].

Таблица 3. Тромбодинамические показатели в группе больных малопрогредиентной шизофренией (*n*=7)

Показатель	Норма	Больные				
		M±a	Min	Max	95% ДИ	*p*
Tlag	0,6—1,5	1,5±0,38	1,1	2,1	1,51—1,16	0,4
Vi	38—56	60,5±6,1	51	70,5	54,8—66,1	0,1
Vst	20—29	42,75±4,4	35,7	46,3	38,1—47,4	0,006
V	20—29	46,3±10,2	35,7	67,5	36,9—55,7	<0,004
CS	800—1200	1435±79	1355	1536	1336—1534	0,003
D	15 000—32 000	26970±2698	24 700	31815	24 474—29 466	0,37
Tsp	>30 мин	25,2±9,7	11	42,3	16,2—34,1	0,23

Таблица 4. Тромбодинамические показатели в группе больных аффективным заболеванием (*n*=7)

Показатель	Норма	Больные				
		M±a	Min	Max	95% ДИ	*p* для отличий от нормы (One-sample t-test)
Tlag	0,6–1,5	1,4±0,3	1,1	2,1	1,16–1,64	0,4
Vi	38–56	60,6±7	50,9	70,5	55,2–66	0,08
Vst	20–29	39,1±45	31,7	45	22,3–56	0,12
V	20–29	52,3±13	31,7	67,9	42,3–62,3	<0,001
CS	800–1200	1353±126	1217	1465	1040–1665	0,16
D	15 000–32 000	27 133±2921	23 386	31 902	24 888–29 739	0,89
Tsp	>30 мин	16,9±8,3	6,5	30,3	10,5–23,4	0,0015

Таблица 5. Оценка статистической значимости различий средних значений тромбодинамических показателей коагуляции между группами больных шизофренией с приступообразным, приступообразно-прогредиентным и непрерывным течением (1-я группа); шизофренией с малопрогредиентным типом течения (2-я группа); с аффективным заболеванием (3-я группа) с использованием Т-теста для независимых групп пациентов

Показатель	Средние значения		Т-тест Стьюдента			Средние значения		Т-тест Стьюдента			Средние значения		Т-тест Стьюдента		
	1-я группа	3-я группа	*t*	df	*p*	1-я группа	2-я группа	*t*	df	*p*	3-я группа	2-я группа	*t*	df	*p*
Vi	47,5	51,1	-0,6	36	0,5	47,5	46,3	0,2	36	0,8	51,1	46,3	0,8	12	0,4
Tlag	1,45	1,30	0,95	37	0,3	1,45	1,51	-0,4	37	0,7	1,3	1,51	-1,3	12	0,2
Vst	61,4	60,54	0,32	37	0,7	61,37	60,5	0,3	37	0,7	60,5	60,47	0,1	12	0,9
V	39	36,15	0,43	14	0,6	39,10	42,7	-0,9	18	0,4	36,1	42,75	-1,7	6	0,1
CS	1349	1341	0,06	12	0,9	1349	1435	-1	15	0,3	1341	1435	-1,1	5	0,3
D	25740	27666	-1,31	37	0,2	25740	26970	-0,8	37	0,4	27666	26970	0,4	12	0,7
Tsp	18,9	17,31	0,52	36	0,6	18,9	25,2	-2	36	0,04*	17,3	25,17	-1,5	12	0,1

*Примечание. * — статистически значимое различие между группами.*

Таким образом, в настоящем исследовании при использовании теста тромбодинамики впервые показано, что у больных шизофренией и аффективным заболеванием в стадии обострения наблюдается повышенная свертываемость плазмы крови. Так, у больных отмечено статистически значимое повышение инициальной (Vi), стационарной (Vst) и скорректированной на нелинейность (V) скоростей роста фибринового сгустка от активатора, а также достоверное повышение размера сгустка через 30 мин после начала процесса свертывания (CS). Особо следует отметить появление ранних спонтанных сгустков (время появления сгустков в объеме кюветы — Tsp <30 мин) у большинства больных в 1-й группе. Полученные данные свидетельствуют, что у больных шизофренией и в значительно меньшей степени у больных аффективным заболеванием в стадии обострения повышен риск развития тромботических осложнений. Появление ранних спонтанных сгустков может также отражать развитие системного воспалительного процесса (возможно, связанного с обострением нейровоспаления). Наличие таких сгустков является фактором повышенного риска развития микротромбозов в мелких сосудах мозга с формированием очагов локальной ишемии. Эти патологические процессы могут быть патогенетическим звеном формиро-

вания у больных эндогенными заболеваниями когнитивных расстройств после каждого перенесенного приступа. Тест тромбодинамики позволяет выявить склонность к гиперкоагуляционным состояниям на ранней стадии, когда другие методы еще недостаточно чувствительны.

Литература

1. *Hoirich-Clapauch S., Nardi A.T., Gris J-C.* Mental disorders and thrombotic risk // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2013;39:943–949.
2. *Roche-Bayard P., Rossi R., Mann J.M., Cordier J.F., Delahaye J.P.* Left pulmonary artery thrombosis in chlorpromazine-induced lupus // Chest. 1990;98(6):1545–1550.
3. *Zornberg G.L., Jick H.* Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism // Lancet. 2000;356(9237):1219–1223.
4. *Parker C., Coupland C., Hippisley-Cox J.* Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study // *British Medical Journal.* 11. 2010;341:42–45.
5. *Stein P.D., Kayali F., Olson R.T.* Estimated case fatality rate of pulmonary embolism < 1979 to 1998 // The American Journal of Cardiology. 2004;93(9):1197–1199.
6. *Ng A.C., Chung T., Yong A.S., Wong H.S., Chow V., Celermajer D.S., Kritharides L.* Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2011;4(1):122–128.
7. Практическая коагулология / под ред. А.И. Воробьева М.: Практическая медицина, 2011.
8. *Момот А.П.* Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: Монография. Изд-во Алтайского университета, 2011.
9. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: Учебно-методические рекомендации / под ред. А.М. Шулутко. М., 2015.
10. *Chow V., Reddel C., Pennings G., Scott E., Pasqualon T., Ng A.C., Yeoh T., Curnow J., Kritharides L.* Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy // Schizophrenia Research. 2015;162(1–3):175–182.
11. *Брусов О.С., Матвеев И.А., Кириллов П.С., Фактор М.И., Карпова Н.С., Васильева Е.Ф., Катасонов А.Б., Зозуля С.А., Клюшник Т.П.* Оценка риска тромботических нарушений у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами в остром состоянии с помощью технологии фибринодинамики // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117:11:88–97.
12. *Костюкова А.Б., Мосолов С.Н.* Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. 2013;4:8–17.

Т.А. Прохорова, О.К. Савушкина, И.С. Бокша, Е.Б. Терешкина, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова, Е.А. Воробьева, Г.Ш. Бурбаева

Связь активности тромбоцитарной цитохром с-оксидазы с отдельными клиническими параметрами депрессии у больных пожилого возраста

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. №3. С. 86–92.

Депрессия была и остается в центре внимания геронтопсихиатрии в связи с безусловной социальной значимостью и широкой распространенностью в неуклонно стареющей популяции экономически развитых стран [1–3]. Вопросы, связанные с депрессиями пожилого возраста, — особенности заболевания и его диагностики, поликоморбидность с соматическими заболеваниями и специфика различных фармакотерапевтических подходов — подробно освещены в зарубежных и российских публикациях [1, 4–6].

Проблемы терапии депрессий позднего возраста связаны с их клинической гетерогенностью, плохой переносимостью психофармакотерапии, более медленным развитием терапевтического ответа, частой резистентностью или псевдорезистентностью к лечению с формированием неполной ремиссии и повышенной частотой рецидивирования [7–10].

В результате активных поисков выявлено большое количество предполагаемых биомаркеров депрессии, в качестве которых рассматриваются соединения, участвующие в воспалительных, нейротрофических и метаболических процессах, а также компоненты нейромедиаторной и нейроэндокринной систем. Однако до конца не выяснено, как биологическая информация может быть использована для улучшения диагностики, лечения и прогноза поздних депрессий. Не разработано надежных биомаркеров, которые соответствовали бы критериям валидности, воспроизводимости, были связаны с клиническими показателями и позволяли объективно оценить и прогнозировать индивидуальную терапевтическую реакцию на фармакотерапию (персонализированных предикторов эффективности терапии) [11, 12]. Частично это объясняется клинической гетерогенностью депрессии позднего возраста. Кроме того, дополнительными требованиями к

биомаркерам является наличие разработанного метода анализа с невысокой стоимостью и доступностью биологического материала. С этой точки зрения особый интерес представляют исследования отдельных белков и ферментативных тестов, в которых в качестве биоматериала используются кровь и ее компоненты, в частности тромбоциты.

Особенно актуальным такое направление исследований является для геронтопсихиатрии, где использование биомаркеров может способствовать выбору наиболее адекватных и безопасных методов лечения в контексте персонализированной терапии поздних депрессий [11, 12].

В недавнем метаанализе активности/концентрации белковых комплексов митохондриальной дыхательной цепи были суммированы достижения исследований комплекса IV (КФ 1.9.3.1, цитохром *c*-оксидаза — ЦО) при психических и нейродегенеративных заболеваниях [13]. Анализировались депрессии в рамках большого депрессивного эпизода (БДЭ), рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и биполярного аффективного расстройства (БАР), а также шизофрении, болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП). Авторы пришли к выводу, что из-за неоднородности опубликованных результатов и тканеспецифичности изменений ЦО установленным можно считать только факт достоверного снижения активности ЦО при БА и БП в сравнении с контролем. В то время как при БДЭ, РДР, БАР и шизофрении ЦО изучена недостаточно и необходимы дополнительные исследования. При проведении клинических исследований ЦО и интерпретации полученных данных также необходимо учитывать влияние старения как потенциального независимого фактора изменений активности ЦО [13].

В ФГБНУ НЦПЗ на протяжении многих лет проводятся исследования, посвященные поиску тромбоцитарных (в том числе митохондриальных) белковых маркеров при психических расстройствах. В частности, показана перспективность оценки активности тромбоцитарной ЦО при синдроме мягкого когнитивного снижения [14] и шизофрении [15] в целях разработки индивидуального прогноза течения заболевания и повышения эффективности фармакотерапии.

Цель данного пилотного исследования — сравнение активности тромбоцитарной ЦО у пожилых больных с депрессиями и в контрольной группе, а также поиск взаимосвязей активности тромбоцитарной ЦО с качеством терапевтической ремиссии и другими клиническими параметрами депрессии у больных пожилого возраста.

Материал и методы

Исследование проводилось с одобрения Этического комитета ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 8 от 26.02.19) с соблюдением современных этических норм и правил биомедицинских исследований в соответствии с Хельсинкским соглашением Всемирной медицинской ассоциации (в редакциях 1975/2000 гг.).

Критерии включения — наличие у больных геронтопсихиатрического ста-

ционара в возрасте от 55 лет и старше депрессивного эпизода в рамках РДР или БАР (преимущественно II типа) по МКБ-10.

Критерии невключения — наличие у больных в анамнезе иных психиатрических расстройств и первичной деменции любой этиологии.

Оценка состояния больных проводилась перед началом курса лечения и на 28-й день терапии с использованием стандартизированных психометрических инструментов: шкалы Гамильтона для оценки депрессии (HAMD-17) и шкалы Гамильтона для оценки тревоги (HAMA). Для оценки когнитивных функций применялась Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE).

Эффективность терапии определялась по изменению стартовых суммарных баллов HAMD-17 и HAMAHAMA после окончания курса терапии, числу респондеров (50% снижение стартового суммарного балла HAMD-17) и числу больных в полной ремиссии (суммарный балл HAMD-17 <7) на 28-й день терапии.

В исследование были включены 20 женщин с депрессивным эпизодом в возрасте от 55 до 78 лет, госпитализированных в геронтопсихиатрический стационар ФГБНУ НЦПЗ. Демографические и клинические данные приведены в **таблице**.

Возраст манифестации заболевания колебался от 14 до 68 лет и у большинства больных относился к инволюционному периоду. Преобладали пациенты с длительным течением заболевания (22,5 [14,5; 40,5] года).

В большинстве случаев отмечались депрессии средней степени тяжести с медианой суммарного балла HAMD-17, равной 23 [21; 24 балла]. Длительность депрессии до включения в исследование у большинства (16 из 20) больных не превышала 6 мес.

Уровень когнитивной деятельности больных не выходил за рамки возрастной нормы (медиана суммарного балла MMSE=28 [27; 29 баллов]). Наконец, все обследуемые больные имели не менее 3–4 сопутствующих соматических заболеваний.

28-дневная терапия больных проводилась антидепрессантами нового поколения групп СИОЗС, ИОЗСАС и СИОЗСН. Дозы препаратов являлись стандартными, рекомендованными для данной возрастной группы.

Контрольную группу составили 23 женщины без психической патологии в возрасте от 48 лет до 81 года (см. табл.).

Уровень активности тромбоцитарной ЦО больных определяли дважды: до начала курса фармакотерапии (0-й день) и по его окончании (28-й день). В группе контроля уровень ЦО определяли однократно.

Взятие образца крови из локтевой вены у пациента производилось в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия. Образцы крови обрабатывались в течение 2 ч после забора крови. Из образцов крови выделяли тромбоциты методом центрифугирования цельной крови в течение 15 мин при 200 g и 20°C для получения обогащенной тромбоцитами плазмы [16]. Полученную плазму центрифугировали 20 мин при 2000 g, 4°C; осадок ресуспендировали в 0,1 М цитратном буфере с 0,1 М глюкозой (pH 5,7) в объеме, равном объему плазмы. Далее суспензию центрифугировали 20 мин при 2000 g, 4°C; а осадок тромбоцитов ресуспендировали в 0,05 М Tris-HCl буфере, pH 7,0, с 50% глицерина, и хранили при -20°C до анализа.

Таблица 1. Демографические и клинические данные обследованных групп

Параметр	Пациенты с депрессией *n*=20	Контроль *n*=23
Возраст, годы	66,5 [63; 69]	56 [52; 62]
Образование, годы	14,5 [13; 15]	14,3 [12; 16]
Индекс массы тела, кг/м^2	25,9 [22,8; 29,7]	25,8 [22,0; 30,1]
Диабет	15	0
Гипертония	7	0
Кардиологические заболевания	10	1
Общее количество соматических заболеваний	4 [3; 4]	2 [1; 2]
Нозология (РДР/БАР)	14/6	-
Возраст начала заболевания	44,5 [23,5; 50,5]	-
Длительность заболевания, годы	22,5 [14,5; 40,5]	-
Тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17) до начала терапии	23 [21; 24]	-
Уровень когнитивной деятельности (MMSE)	28 [27; 29]	-
Длительность депрессии до начала терапии, мес	3,0 [3; 4]	-

Примечание. Данные представлены как медиана и квартили, M [Q25; Q75].

Непосредственно перед определением активности ЦО к тромбоцитам добавляли $^1/_{10}$ от объема пробы 50 мМ К-фосфатный буфер, pH 7,4, содержащий 10% додецил—ß—D—мальтозид, и проводили лизис 10 мин при температуре 25°С. Затем образцы центрифугировали 10 мин при 4000 g, 4°С. Полученный супернатант пятикратно разбавляли в 50 мМ К-фосфатном буфере, pH 7,4. В нем определяли активность ЦО по скорости ферментативного окисления кислородом воздуха восстановленного дитионитом натрия ферроцитохрома *c* до феррицитохрома *c* посредством мониторинга кинетики снижения поглощения реакционной среды при 550 нм в спектрофотометрической кювете с длиной хода луча 1 см [17]. Для расчета удельной ферментативной активности принималось значение разности коэффициентов молярной экстинкции ферроцитохрома *c* и феррицитохрома *c*, равное 21,84 мМ$^{-1}$*см$^{-1}$.

Удельную ферментативную активность ЦО ($E_{цо}$) в анализируемой пробе за 1 мин на 1 мг белка рассчитывали по формуле: $E_w=\Delta A_n*V_t/(t*21{,}84*V_s*C)$, где ΔAn — изменение оптической плотности анализируемой пробы в течение 180 с, в единицах оптической плотности; V_t — общий объем реакционной смеси в кювете в мл (0,5 мл); *t* — интервал времени между определениями в мин (3 мин); 21,84

$мМ^{-1} * см^{-1}$— разница коэффициентов молярной экстинкции ферроцитохрома *c* и феррицитохрома *c* при 550 нм; V_s — объем внесенной в кювету пробы экстракта тромбоцитов в мл (0,1 мл); С — концентрация белка в мг/мл, определенная по методу Лоури.

Проверка гипотезы о нормальном распределении данных (активности ЦО в обследованных группах) с использованием критерия Шапиро–Уилка показала, что данные не подчиняются закону нормального распределения. Поэтому для статистического анализа базы данных результатов обследования пациентов и измерений активности ЦО применялся модуль «непараметрический анализ» программы Statistica 7.0 («StatSoft»).

Для оценки достоверности различий, изменений параметров и связей между ними применялись *U*-тест Манна–Уитни и тест Краскела–Уоллиса, метод парных сравнений Вилкоксона, вычисление коэффициентов ранговых корреляций Спирмена (*R*). Различия и корреляции считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Сравнительные исследования уровней активности ЦО в контрольной группе и у пациентов с депрессией

Как в группе контроля, так и в группе пациентов показатели активности ЦО не подчинялись закону нормального распределения, что подтверждено проверкой на нормальность распределения тестом Шапиро–Уилка ($p<0,01$).

Сравнение активности ЦО в контрольной группе и у пациентов (как до начала, так и после курса терапии) показало отсутствие между ними достоверных различий (U-тест Манна–Уитни $p=0,19$ и $p=0,10$ соответственно). Результаты измерения активности ЦО в контрольной группе и группе пожилых депрессивных больных до и после лечения представлены на рис. 1.

Заметим, что диапазон значений активности ЦО в группе больных до лечения шире (3,7÷17,2 $Е_{цо}$), чем в контрольной группе (3,2÷10,3 Ецо), а после лечения больных диапазон значений ЦО немного сужается (4,9÷14,0 $Е_{цо}$). Уровни активности ЦО до и после курса лечения достоверно коррелировали между собой (R=0,94, $p=0,0001$), при этом достоверного изменения активности ЦО в ходе лечения методом парных сравнений Вилкоксона не выявлено.

Зависимости активности ЦО от возраста не обнаружено ни в контрольной группе (R=-0,009, $p=0,97$), ни в группе пациентов (R=-0,31, $p=0,18$).

Значения активности ЦО у больных с диагнозом БАР ($n=6$) равномерно распределились внутри диапазона значений ЦО в группе больных в целом, и U-тест Манна–Уитни не показал достоверных различий в уровне ЦО между подгруппами БАР и РДР. Парные сравнения U-тестом Манна–Уитни и межгрупповое сравнение методом Краскела–Уоллиса показали, что достоверных различий в активности ЦО между группой контроля и подгруппами БАР и РДР (как до, так и после лечения) также нет.

Корреляционные связи активности ЦО с клиническими параметрами заболевания у депрессивных пациентов

В целом эффективность терапии в обследованной группе депрессивных больных позднего возраста оказалась высокой. После проведения курса терапии был достигнут клинический эффект с достоверным снижением сумм баллов как по HAMD-17, так и по HAMA (тест Вилкоксона, $p<0,01$). К концу терапии медиана суммарных оценок по HAMD-17 составила 6 баллов [4; 9], по HAMA — 6 баллов [4,5; 8,5]. Респондерами оказались 90% (18 человек) больных, у 65% (13) — отмечались полные ремиссии.

Обнаружено, что активность ЦО у пациентов до начала курса терапии достоверно коррелирует с возрастом манифестации заболевания (R=—0,6; $p=0,003$, отрицательная корреляция) и его длительностью (R=0,55, $p=0,01$, прямая корреляция) (рис. 2). Таким образом, выявлено снижение активности ЦО при увеличении возраста манифестации депрессий и соответственно при уменьшении общей длительности заболевания.

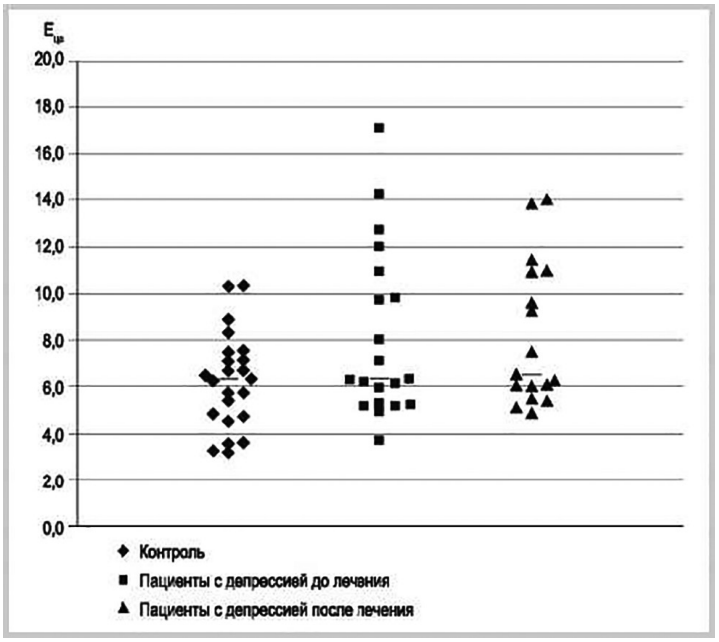


Рис. 1. Активность цитохром с-оксидазы (ЦО) в группе контроля (n=23), в группе пациентов до начала курса терапии (n=20), после курса терапии (n=17); горизонтальные черные линии — медианы для групп
Ецо — удельная активность ЦО

Не было найдено достоверных корреляций между базовым уровнем ЦО и непосредственными параметрами эффективности терапии (изменением суммарных оценок HAMD-17, долей респондеров и числом больных с полными выхода-

ми из депрессии). Однако было обнаружено, что базовый уровень ЦО достоверно отрицательно коррелирует с суммой баллов по HAMD-17 после проведенного курса терапии (R=-0,51, *p*=0,032) (рис. 3).

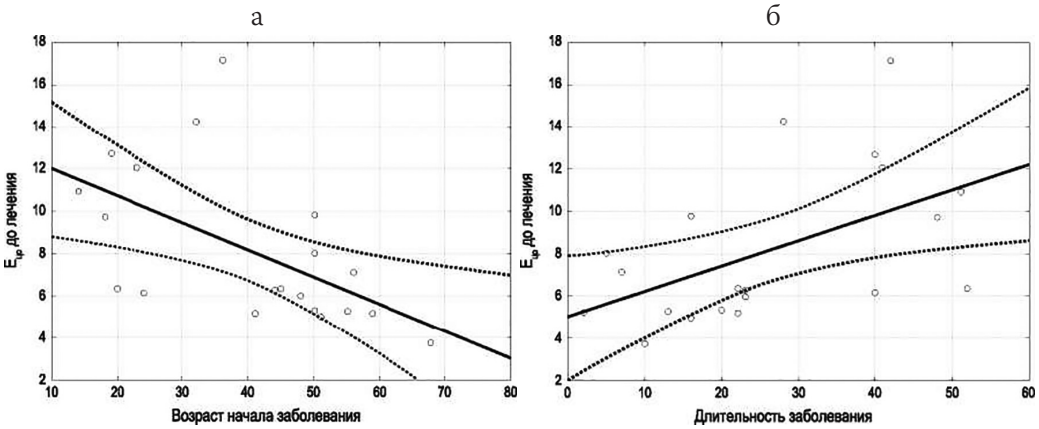


Рис. 2. Связь базовой активности цитохром с-оксидазы (ЦО) с возрастом начала заболевания (а) и длительностью заболевания (б)

Обратная корреляция между ЦО и суммой баллов по HAMD-17 к 28-му дню лечения означает, что чем выше была активность ЦО у больных до начала терапии, тем ниже у них общая сумма баллов по HAMD-17, т. е. меньше тяжесть депрессии после лечения. Опосредованно это может говорить о тенденции к лучшему качеству ремиссии в результате терапии депрессии у больных с высокой активностью ЦО.

Такая же достоверная обратная корреляция была выявлена между базовой активностью ЦО и суммой баллов по HAMA после курса терапии (R=—0,54, *p*=0,01). Обратная корреляция означает, что чем выше была до лечения активность ЦО, тем меньше сумма баллов по шкале тревоги HAMA, т. е. меньше выраженность тревоги после курса терапии (рис. 4).

Существование обратных корреляций ЦО с общими баллами по HAMD-17 и HAMA к 28-му дню терапии кажется логичным, учитывая тот факт, что тяжесть депрессии (сумма баллов HAMD-17) и выраженность тревожных расстройств (сумма баллов HAMA) взаимосвязаны и достоверно коррелировали между собой (R=0,67, *p*=0,001).

Обсуждение

Не было найдено достоверных корреляций между базовым уровнем ЦО и непосредственными параметрами эффективности терапии (изменением суммарных оценок HAMD-17, долей респондеров и числом больных с полными выхода-

ми из депрессии). Однако было обнаружено, что базовый уровень ЦО достоверно отрицательно коррелирует с суммой баллов по HAMD-17 после проведенного курса терапии (R=-0,51, p=0,032) (рис. 3).

Прежде всего следует сказать, что настоящее исследование является пилотным, проведенным на ограниченном материале как обследованной группы больных (20 человек), так и группы контроля (23). Столь незначительные размеры групп не позволяли поделить их на подгруппы с проведением необходимого сравнительного анализа по отдельным клиническим параметрам. Тем не менее полученные результаты являются весьма перспективными в плане определения дальнейших направлений исследования.

Данные литературы, касающиеся изучения митохондриальных комплексов дыхательной цепи при депрессиях, противоречивы. Так, некоторые авторы [18] отмечают достоверное снижение уровня тромбоцитарной ЦО у больных с депрессией по сравнению с контрольной группой, а другие исследователи [19] таких различий не обнаруживают. Исследование ЦО в окисленном состоянии в тканях мозга (окЦО), проведенное неинвазивным оптическим методом ближней ИК спектроскопии [20], выявило достоверное снижение сигнала окЦО у депрессивных больных по сравнению с контрольной группой. Эти данные являются крайне интересными, хотя в настоящее время отсутствуют работы, посвященные сопоставлению информации об окЦО, полученной при изучении тканей мозга, с данными об активности тромбоцитарной ЦО. В нашем исследовании не было выявлено достоверных различий между уровнями тромбоцитарной ЦО у субъектов контрольной группы и депрессивных больных ни до, ни после курса антидепрессивной терапии. По-видимому, это связано с незначительными размерами групп сравнения.

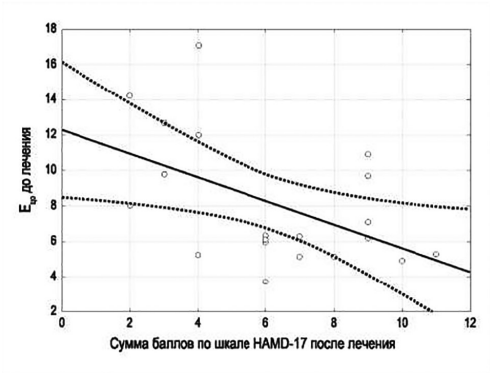


Рис. 3. Связь базовой активности цитохром с-оксидазы (ЦО) и суммы баллов по шкале HAMD-17 после лечения

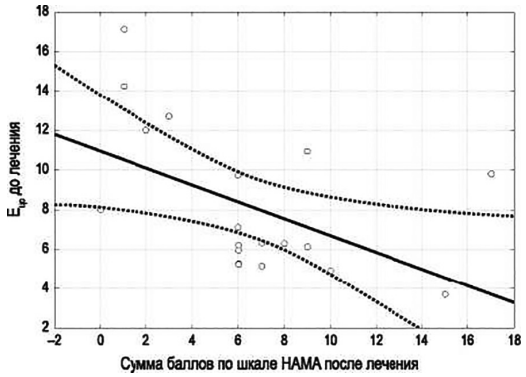


Рис. 4. Связь базовой активности цитохром с-оксидазы (ЦО) и суммы баллов по шкале HAMA после лечения

Хотя в литературе отмечается определенное влияние возраста на активность ЦО в различных тканях [13], в нашей работе как в контрольной группе, так и в группе пациентов с поздними депрессиями такого влияния выявлено не было. Скорее всего, это объясняется не только размерами обследованных групп, но и узким возрастным диапазоном с преобладанием субъектов в возрасте раннего старения — 66,5 [63; 69] года. Поэтому вопрос о наличии/отсутствии связи активности тромбоцитарной ЦО с возрастом в широком возрастном интервале остается открытым. В будущем перспективно проведение сравнительных исследований больных с депрессиями молодого и пожилого возраста для прояснения влияния возраста на активность тромбоцитарной ЦО.

В литературе имеются сведения о влиянии фармакотерапии (антидепрессивной и антипсихотической) на активность ЦО, особенно на ЦО в тканях мозга. На это указывают результаты модельных (на животных) экспериментов [21] и упомянутые выше оценки доли окЦО методом анализа изображения мозга пациентов [20]. В частности, авторы выявили более сильную обратную корреляцию окЦО с тяжестью депрессии по HAMD в подгруппе больных с депрессиями при БАР, получавших фармакотерапию, по сравнению с подгруппой РДР, в которой не все пациенты находились на лечении [20]. Однако неясно, идет ли здесь речь о длительной поддерживающей или кратковременной купирующей терапии.

В нашем исследовании у больных с поздними депрессиями не зарегистрировано достоверного изменения активности ЦО в курсе психофармакотерапии. Возможно, это связано не только с малым размером выборки, но и с краткостью 28-дневного курса активной терапии. Вместе с тем были выявлены как достоверная прямая корреляция активности ЦО с общей продолжительностью аффективного заболевания, так и обратная — с возрастом его манифестации. Это означает, что чем позже начиналось заболевание, и соответственно, чем короче была его длительность, тем ниже у таких больных была активность ЦО.

Для объяснения этого можно предположить, что наблюдаемые величины активности ЦО у больных отражают сложное соотношение двух противоположно направленных процессов: снижения активности ЦО, обусловленного развитием патологического процесса, и повышения активности ЦО под влиянием длительной антидепрессивной терапии.

Так, рано заболевшие больные, страдавшие повторными депрессиями в течение длительного времени, давно и регулярно получали антидепрессивную фармакотерапию. Поэтому можно предположить, что обнаруженная нами прямая корреляция базового уровня ЦО с длительностью заболевания может свидетельствовать о влиянии предшествующей фармакотерапии на активность ЦО.

С другой стороны, вопрос о том, является ли митохондриальная дисфункция при депрессивных расстройствах причиной развития патологического процесса или его следствием, остается открытым. Возможно, выявленная нами обратная корреляция активности ЦО с возрастом манифестации заболевания связана с тем, что низкая активность тромбоцитарной ЦО является одним из этиологических молекулярных механизмов развития депрессии в позднем возрасте.

Особо перспективными в настоящем исследовании являются результаты о

выявлении достоверной обратной корреляции между базовой активностью ЦО и суммой баллов по шкалам HAMD-17 и HAMA после 28-дневного курса активной терапии. Наши результаты совпадают с данными других исследователей [20], продемонстрировавших наличие обратной корреляции сигнала от окЦО с тяжестью депрессии по HAMD. Это означает, что тромбоцитарная ЦО, как и окЦО, может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера качества ремиссии депрессии, т. е. быть одним из предикторов эффективности психофармакотерапии. Однако следует учесть, что после введения поправки Бонферрони для множественных сравнений (т. е. более жестких критериев достоверности) корреляция базовой активности ЦО и баллов по HAMD-17 после лечения переходит в разряд тенденции.

Несмотря на ограниченность материала, полученные нами результаты позволили выявить связь между активностью базовой ЦО и тяжестью депрессии после курса терапии и тенденцию к снижению активности ЦО у больных с более поздней манифестацией заболевания, что может указывать на особые патогенетические молекулярные механизмы развития депрессии в позднем возрасте.

Таким образом, проведенное нами пилотное исследование активности тромбоцитарной ЦО при депрессии у больных пожилого возраста открывает перспективу дальнейшего его продолжения на более многочисленных выборках.

Литература

1. *Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Шешенин В.С., Гаврилова С.И.* Методы аугментации антидепрессивной терапии в геронтопсихиатрической практике (на модели комплексной терапии с включением актовегина) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;18(6–2):55–63.
2. *Klein N.S., Bockting C.L.H., Wijnen B. et al.* Economic evaluation of an Internet-based preventive cognitive therapy with minimal therapist support for recurrent depression: Randomized controlled trial // J Med Internet Res. 2018;20(11):e10437.
3. *Wilkinson P., Izmeth Z.* Continuation and maintenance treatments for depression in older people // Cochrane Database Syst Rev. 2016;(9):CD006727.
4. *Яковлева О.Б., Федоров В.В., Ряховский В.В.* Исходы депрессий в позднем возрасте // Психиатрия. 2011;50(2):5–12.
5. *Cabanel N., Kundermann B., Franz M., Muller M.J.* Multiprofessional inpatient psychotherapy of depression in old age // Nervenarzt. 2017;88(11):1221–1226.
6. *Stuhler S., Quante A.* Lithium in the treatment of old age depression. What are the pros and cons? // Fortschr Neurol Psychiatr. 2018;86(12):754–762.
7. *Сафарова Т.П., Яковлева О.Б., Гаврилова С.И.* Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара // Современная терапия психических расстройств. 2019;1:21-28.
8. *Deng Y., McQuoid D.R., Potter G.G. et al.* Predictors of Recurrence in Remitted Late-Life Depression // Depress Anxiety. 2018;35(7):658-667.
9. *Tedeschini E., Levkovitz Y., Iovieno N. et al.* Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials // J Clin Psychiatry. 2011;72(12):1660–1668.

10. *Alexopoulos G.S.* Mechanisms and treatment of late-life depression // Translational Psychiatry. 2019;9:188.
11. *Voegeli G., Clery-Melin M.L., Ramoz N., Gorwood P.* Progress in elucidating biomarkers of antidepressant pharmacological treatment response: a systematic review and meta-analysis of the last 15 years // Drugs. 2017;77(18):1967–1986.
12. *Woods A.G., Wormwood K.L., Iosifescu D.V. et al.* Protein Biomarkers in Major Depressive Disorder: An Update // Adv Exp Med Biol. 2019;1140:585–600.
13. *Holper L., Ben-Shachar D., Mann J.J.* Multivariate meta-analyses of mitochondrial complex I and IV in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, Alzheimer disease, and Parkinson disease // Neuropsychopharmacology. 2019;44(5):837–849.
14. *Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Савушкина О.К. и др.* Активность цитохром с-оксидазы и количество подобного глутаминсинтетазе белка в тромбоцитах при синдроме мягкого когнитивного снижения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):55–58.
15. *Burbaeva G., Boksha I., Turishcheva M. et al.* Platelet cytochrome c-oxidase activity in patients with acute schizophrenia in the course of their treatment with risperidone // Health. 2011;3(1):13–19.
16. *Прохорова Т.А., Терешкина Е.Б., Савушкина О.К. и др.* Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):47–54.
17. *Rustin P., Chretien D., Bourgeron T. et al.* Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies // Clin Chim Acta. 1994;228(1):35–51.
18. *Burns D.D., Eidelson R.J.* Why are depression and anxiety correlated? A test of the tripartite model // J Consult Clin Psychol. 1998;66(3):461–473.
19. *Fisar Z., Harkova H., Knzova J. et al.* Activities of mitochondrial respiratory chain complexes in platelets of patients with Alzheimer's disease and depressive disorder // Mitochondrion. 2019;48:67–77.
20. *Holper L., Lan M.., Brown P.J. et al.* Brain cytochrome c oxidase as a marker of mitochondrial function: A pilot study in major depression using NIRS // Depress Anxiety. 2019;36(8):766–779.
21. *Hroudova J., Fisar Z.* Activities of respiratory chain complexes and citrate synthase influences by pharmacologically different antidepressants and mood stabilizers // Neuro Endocrinol Lett. 2010;31(3):336–342.

О.В. Вихрева, Н.А. Уранова

Реактивность микроглии в префронтальной коре при разных типах течения шизофрении

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 12. С. 77–83.

В многочисленных эпидемиологических, генетических, молекулярно-биологических, клинико-биологических исследованиях приводятся доказательства важной роли нейровоспаления в этиологии и патогенезе шизофрении [1–3]. Микроглия, резидентные иммунокомпетентные клетки мозга участвуют в функциях как врожденного, так и приобретенного иммунитета [4]. Согласно микроглиальной гипотезе шизофрении [5, 6], воспаление, связанное с активацией микроглии, участвует в прогрессирующих структурных изменениях в мозге.

Нейровизуализационные исследования показали, что психотические симптомы и их тяжесть связаны с активацией микроглии [7–9]. Установлено, что на активацию микроглии влияет возраст [10]. Функционирование микроглии тесно связано с функциональным состоянием периферической иммунной системы [11]. Так, в префронтальной коре дисрегуляция кинуренинового метаболизма при шизофрении, в котором участвует микроглия, обнаружена в подгруппе пациентов с повышенным уровнем цитокинов, коррелирующим отрицательно с объемом префронтальной коры [12].

Постмортальные исследования показали повышение численной плотности микроглии во фронтальной коре при шизофрении [13–15]. S. Fillman с соавт. [16] обнаружили в 9% случаев повышение плотности микроглии, коррелирующей положительно с экспрессией интерлейкина-1в, в белом веществе префронтальной коры при шизофрении, при этом признаки воспаления были найдены у 40% больных шизофренией. Достоверные различия в плотности микроглии были установлены при параноидной шизофрении по сравнению с резидуальной шизофренией [17]. Таким образом, было показано, что реактивность микроглии может иметь отношение к различиям в клинических типах шизофрении.

Патогенез шизофрении связан с состоянием врожденного и приобретенного иммунитета. Так, повышение активности лейкоцитарной эластазы и уровня антител к фактору роста связано с остротой и тяжестью клинических проявлений у пациентов с приступообразными эндогенными психозами, свидетельствующими об их вовлечении в воспаление [18, 19]. Маркеры воспаления различаются у молодых и пожилых пациентов с шизофренией [19], маркеры эндотелиальной дисфункции выявлены при приступообразно-прогредиентной шизофрении [20]. Нарушение гематоэнцефалического барьера может объяснить синергизм изменений маркеров воспаления в мозге и крови при шизофрении [11, 21]. В моноцитах

у молодых пациентов с шизофренией в стадии обострения болезни до начала лечения были обнаружены повышение объемной фракции митохондрий и лизосом, свидетельствующее об активации моноцитов, достоверное повышение продукции интерлейкина-1р и положительные корреляции продукции интерлейкина-1в с параметрами лизосом при шизофрении [22]. В работах И.И. Глезера и Л.И. Сухоруковой [23, 24] было установлено, что типы течения шизофрении различаются по реактивности микроглии, что свидетельствует о разных видах ее активации. Однако эти исследования имели в основном описательный характер и были проведены без применения методов морфометрии на ультраструктурном уровне.

В слое 5 поля 10 префронтальной коры показаны снижение размеров дендритов пирамидных нейронов [25], снижение численной плотности олигодендроцитов [26] при шизофрении, конкордантность маркеров, связанных с иммунитетом, в лимфоцитах и слое 5 префронтальной коры [11], ультраструктурные повреждения миелиновых волокон при приступообразно-прогредиентной и непрерывнотекущей шизофрении [27]. Мы предположили, что в слое 5 префронтальной коры может быть повышена численная плотность микроглии, нарушена ультраструктура микроглии, и микроглиальная реактивность может быть связана с типами течения шизофрении.

Цель настоящего исследования — морфометрическая оценка численной плотности и ультраструктурных параметров микроглии в слое 5 префронтальной коры при приступообразно-прогредиентной и непрерывнотекущей шизофрении по сравнению с контролем без психической патологии.

Материал и методы

Исследование было проведено на коллекции структур аутопсийного мозга, имеющейся в лаборатории клинической нейроморфологии Научного центра психического здоровья. Диагностику шизофрении при жизни проводили по МКБ-10. Группа приступообразно-прогредиентной шизофрении (у 5 больных был установлен диагноз F20.01, у 3 — F20.02, у 1 — F20.21, у 1 — F20.31) включала 10 больных: 5 мужчин, 5 женщин; возраст 53±12,2 года; возраст начала болезни 27,6±10,5 года; длительность болезни 24,4±13,7 года. В группу параноидной непрерывнотекущей шизофрении (F20.00) вошли 9 больных: 6 мужчин, 3 женщины; возраст 58,8±17,3 года; возраст начала болезни 26,3±12,5 года; длительность болезни 32,4±12,3 года. В контрольную группу вошли 20 лиц без психической и неврологической патологии. Причины смерти были сходными в обеих группах: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, ишемическая болезнь сердца, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Для учета возможного влияния нейролептической терапии на исследованные параметры использовали хлорпромазиновый эквивалент [28].

Подготовка ткани мозга к исследованию подробно описана нами ранее [29]. Микрофотографии микроглии получали на электронном микроскопе JEM-100B («JEOL», Япония) при увеличении *3,300. Слой 5 идентифицировали по при-

сутствию больших пирамидных нейронов. Микроглию идентифицировали как клетки небольших размеров, содержащие овальные, округлые или палочковидные ядра и электронно-плотный гетерохроматин, по присутствию митохондрий, эндоплазматического ретикулума, рибосом, лизосом, липофусцина, комплекса Гольджи.

Методика морфометрии была подробно описана ранее [29]. Исследовали все мироглиальные клетки в слое 5 префронтальной коры. Среднее число микроглии на случай ± ст. отклонение составляло 46,25±5,7 в контрольной группе и 48,9±6,9 в группе шизофрении. Площадь среза (среднее ± ст. отклонение) была 0,21±0,06 мм^2 в контрольной группе и 0,19±0,04±0,05 мм^2 в группе шизофрении. Плотность микроглии оценивали как количество клеток в единице площади ткани («/мм^2). Измеряли размеры клеток, ядерно-цитоплазматическое отношение, площадь, объемную фракцию (Vv) и количество («) органелл (митохондрий, вакуолей эндоплазматического ретикулума, липофусциновых гранул). Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 7. Нормальность распределения оцениваемых параметров в группах тестировали по критерию Колмогорова — Смирнова. Корреляционный анализ Пирсона применяли для выяснения возможных корреляций параметров с возрастом, постмортальным интервалом, антипсихотической терапией (хлорпромазиновый эквивалент), возрастом начала болезни и длительностью болезни. Исследованные группы не различались по возрасту и постмортальному интервалу (все $p>0,6$). Ковариационный анализ ANCOVA использовали для сравнения исследованных групп с контрольной и между клиническими группами с клеточными параметрами как зависимые переменные, клиническими группами как зависимый фактор и возрастом и постмортальным интервалом в качестве ковариат. Для оценки влияния возраста (< и >50 лет), пола, возраста начала болезни, длительности болезни на параметры микроглии применяли ковариационный анализ с клеточными параметрами как зависимые переменные, клиническими группами или возрастом или полом или возрастом начала болезни или длительностью болезни как независимые переменные и постмортальным интервалом в качестве ковариаты. После ANCOVA применяли тест Дункана (post-hoc Duncan test).

Результаты и обсуждение

Ультраструктура микроглии гетерогенна как в контроле, так и в клинических группах. Наряду с нормальными встречаются амебоидные клетки, а также клетки с признаками дистрофии и апоптоза. Нормальные клетки содержат небольшую цитоплазму, митохондрии, лизосомы и цистерны эндоплазматического ретикулума (рис. 1а). Амебоидная микроглия имеет признаки гипертрофии, содержит инвагинированное ядро неправильной формы и многочисленные вакуоли, образованные расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума (рис. 1б, в). Дистрофичная микроглия содержит мало нормальных и набухших митохондрий, гранулы липофусцина и вакуоли. Апоптотическая микроглия отличается

темным ядром и узкой гиперхромной цитоплазмой с малым количеством органелл. Во всех случаях, особенно в клинических группах, встречалось много переходных форм: от нормальных до апоптотических (рис. 1г).

Морфометрическое исследование выявило влияние клинических групп на параметры митохондрий и липофусцина [все $F(2,34)=14—26,6$, $p<0,001$], на площадь вакуолей [$F(2,34)=4,12$, $p=0,02$] и объемную фракцию вакуолей [$F(2,34)=4,47$, $p=0,02$] в микроглии. Апостериорный анализ показал достоверные изменения параметров микроглии по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Найдены снижение объемной фракции (Vv) и количества («) митохондрий и повышение Vv, количества и площади липофусциновых гранул в обеих группах по сравнению с контрольной группой (все $p<0,001$). При этом площадь вакуолей повышена только в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Плотность микроглии была повышена также только в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$) (рис. 3, а).

Ковариационный анализ определил влияние возраста на плотность микроглии [$F(1,16)=6,1$, $p=0,02$], площадь микроглии [$F(2,32)=3,98$, $p=0,02$] и площадь ядра микроглии [$F(2,32)=5,45$, $p=0,009$]. Апостериорное сравнение показало повышение плотности микроглии у молодых (<50 лет) больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с пожилыми (>50 лет) из группы контроля ($p<0,05$) (рис. 3б), повышение площадей микроглии ($p<0,05$) и ядра микроглии ($p<0,01$) у молодых (<50 лет) больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с пожилыми (>50 лет) из группы контроля и пожилыми больными приступообразно-прогредиентной шизофренией (рис. 2в, г). Кроме того, площади микроглии и ядра микроглии были достоверно больше у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией по сравнению с молодыми больными непрерывнотекущей шизофренией (рис. 2в, г). Площадь ядра микроглии у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией была также достоверно выше, чем у пожилых больных непрерывнотекущей шизофренией ($p<0,05$) (рис. 2г)

Корреляционный анализ показал наличие отрицательных достоверных корреляций площадей микроглии, ядра микроглии и количества митохондрий с возрастом в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (рис. 4а–в). В этой группе площадь микроглии коррелировала отрицательно с возрастом начала болезни ($r = —0,69$, $p=0,02$). Положительные достоверные корреляции между параметрами липофусцина и возрастом были найдены только в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении (рис. 4г–е). Площадь липофусциновых гранул в этой группе коррелировала положительно также с длительностью болезни (рис. 4е).

Таким образом, проведенное исследование показало, что реактивность микроглии связана с типами течения шизофрении. Выявлены как сходство, так и различия в микроглиальной реактивности при разных типах течения шизофрении. Так, в обеих группах с разными типами течения болезни найдены достовер-

ное снижение объемной фракции и количества митохондрий и повышение объемной фракции, количества и площади липофусциновых гранул по сравнению с контрольной группой, отражающие дистрофический характер изменений микроглии. Эти изменения не связаны с влиянием таких факторов, как постмортальный интервал и возраст, поскольку группы не различались по этим показателям, также не найдено корреляций между ними и исследованными параметрами микроглии. Не было обнаружено корреляций с хлорпромазиновым эквивалентом, однако известно, что типичные и атипичные нейролептики могут снижать активацию микроглии и уровень провоспалительных цитокинов [30]. Отличительными особенностями приступообразно-прогредиентной шизофрении было повышение площади вакуолей и плотности микроглии по сравнению с контрольной группой.

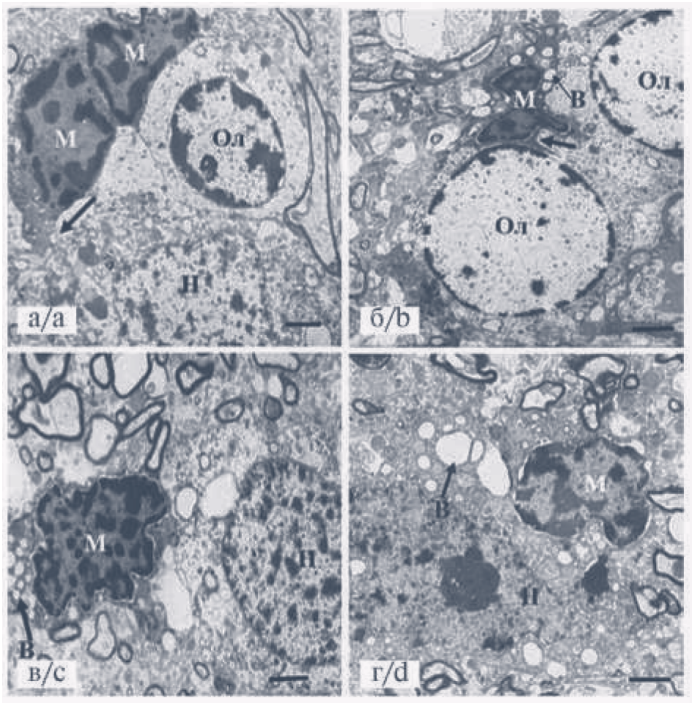


Рис. 1. Микрофотографии микроглии в слое 5 префронтальной коры, контактирующей с олигодендроцитом и нейроном (стрелка) в контроле (а), при приступообразно-прогредиентной шизофрении (б, в) и при непрерывнотекущей шизофрении (г)

Контакт цитоплазмы микроглии с ядром олигодендроцита (указан стрелкой) (б). М — микроглия, Ол — олигодендроцит, Н — нейрон, В — вакуоль. Масштаб = 1 мкм.

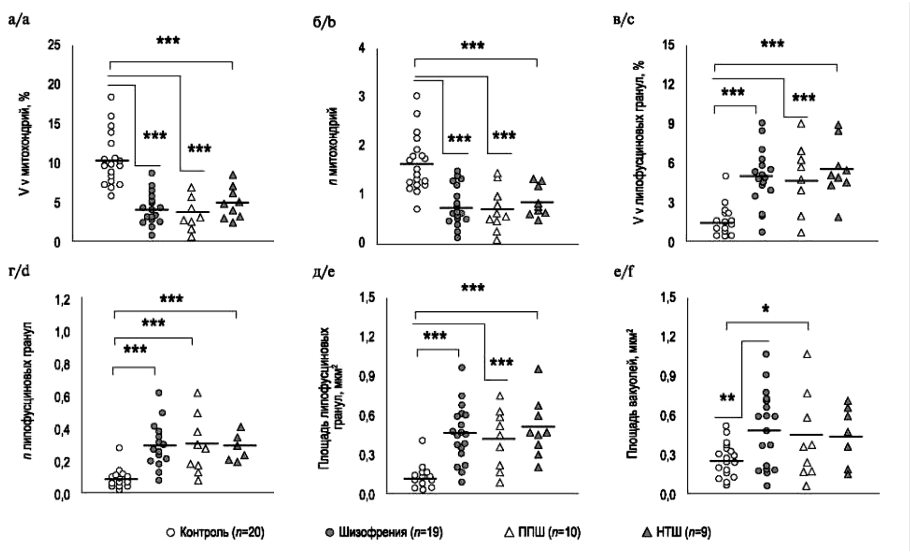


Рис. 2. Графики индивидуальных и средних значений для объемной фракции (Vv) митохондрий (а), количества митохондрий (б), Vv липофусциновых гранул (в), количества липофусциновых гранул (г), площади липофусциновых гранул (д) и площади вакуолей (е) в контрольной группе, в группе шизофрении, в группах приступообразно-прогредиентной шизофрении (ППШ) и непрерывнотекущей шизофрении (НТШ)
** — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.*

Наиболее важным результатом, различающим исследованные группы с разным типом течения шизофрении, являются изменения микроглии, достоверно связанные с влиянием возраста. В группе приступообразно-прогредиентной шизофрении площади клетки и ядра микроглии были повышены в подгруппе молодых больных по сравнению с подгруппой пожилых из контрольной группы, а также с обеими возрастными подгруппами непрерывнотекущей шизофрении. Одним из характерных признаков микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении является наличие контактов цитоплазмы микроглии с ядром олигодендроцитов, свидетельствующее о ее активации. Все эти результаты указывают на повышенную реактивность и активацию микроглии, связанные, по-видимому, с обострением патологического процесса у молодых больных приступообразно-прогредиентной шизофренией, и на отсутствие остроты патологического процесса у пожилых больных и у всех больных непрерывнотекущей шизофренией в исследованных случаях. Такое предположение согласуется с активацией врожденного и приобретенного иммунитета при эндогенных приступообразных психозах в острой стадии заболевания у больных среднего возраста и наличием связи между иммунологическими показателями и клинической оценкой состояния пациентов по шкале PANSS [18], а также с отсутствием достоверных изменений

иммунологических показателей у пациентов пожилого возраста в стадии обострения болезни по сравнению с пациентами без обострения [19].

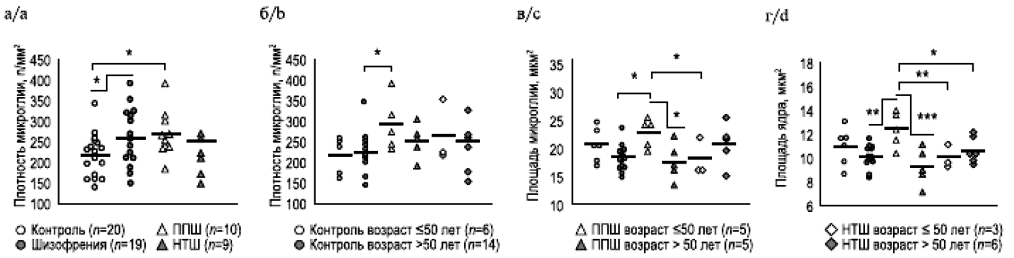


Рис. 3. Графики индивидуальных и средних значений для плотности микроглии в группах контрольной, шизофрении, ППШ и НТШ (а), для плотности микроглии (б), площади микроглии (в) и площади ядра микроглии (г) в разных возрастных подгруппах в контрольной группе и в группах ППШ и НТШ
** — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.*

Корреляционный анализ выявил различия между исследованными типами течения шизофрении, связанные с возрастом и длительностью болезни. Так, площади клетки и ядра микроглии, а также количество содержащихся в ней митохондрий коррелировали отрицательно, при этом площадь липофусциновых гранул коррелировала положительно с возрастом и длительностью болезни только в группе приступообразно-прогредиентной шизофрении. В то же время параметры митохондрий и липофусцина при непрерывнотекущей шизофрении не коррелировали с возрастом и длительностью болезни. Эти результаты указывают на прогрессирующие дистрофические нарушения микроглии с возрастом при приступообразно-прогредиентной шизофрении в отличие от непрогрессирующих изменений микроглии при непрерывнотекущей шизофрении, что соответствует разной степени прогредиентности этих типов течения болезни.

Повышение численной плотности микроглии при приступообразно-прогредиентной шизофрении согласуется с результатами работы S. Busse и соавт. [17], показавших большую активацию микроглии в гиппокампе при параноидной шизофрении с преобладанием позитивных симптомов по сравнению с резидуальной шизофренией с преобладанием негативных симптомов, и с предположением J. Steiner и соавт. [15] о наибольшей активации микроглии при шизофрении во время острого психотического приступа. Полученные данные согласуются с результатами нейровизуализационных исследований о том, что психотические симптомы и их тяжесть связаны с активацией микроглии [7–9]. Результаты настоящего исследования также подтверждают результаты более ранних исследований [23, 24] о пролиферативно-дистрофическом характере реактивности микроглии при периодическом типе течения шизофрении и наличии дистрофических изменений в микроглии без признаков пролиферации при непрерывном типе течения

болезни. Что касается механизмов возникновения измененной реактивности и дистрофических нарушений микроглии при шизофрении, то наиболее вероятной является роль генетических факторов и пре- и постнатальных стресс-факторов, влияющих на реактивность микроглии [31–33].

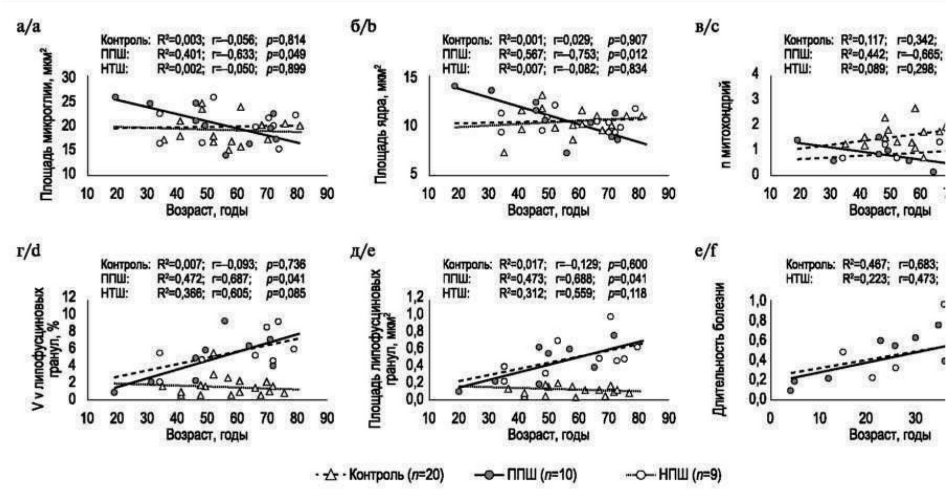


Рис. 4. Отрицательные достоверные корреляции Пирсона между площадью микроглии (а), площадью ядра микроглии (б), количеством (n) митохондрий (в) и возрастом в группе ППШ и положительные достоверные корреляции между объемной фракцией (Vv) липофусциновых гранул (г), площадью липофусциновых гранул (д) и возрастом и между площадью липофусциновых гранул и длительностью болезни (е) в группе ППШ

Отсутствие корреляций в группе непрерывнотекущей шизофрении (НТШ) (а–е).

Таким образом, хроническая приступообразно-прогредиентная шизофрения характеризуется повышенной реактивностью в молодом возрасте и дистрофическими нарушениями микроглии, прогрессирующими с возрастом. Непрерывнотекущая шизофрения связана со сниженной реактивностью микроглии, обусловленной ее дистрофическими и непрогрессирующими изменениями.

Дальнейшее изучение взаимоотношений микроглии с нейронами и глией, оценка состояния гематоэнцефалического барьера, взаимосвязи реактивности микроглии с иммунологическими маркерами иммунитета при разных типах течения шизофрении, влияния антипсихотических и противовоспалительных препаратов на микроглию будет способствовать развитию новой стратегии лечения шизофрении.

Литература

1. *Najjar S., Pearlman D.M., Alper K., Najjar A., Devinsky O.* Neuroinflamma- 6. tion and psychiatric illness // J Neuroinflammation. 2013;10:43.

2. *Trepanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R., Mechawar N., Bazinet R.P.* Post-7. mortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review // Mol Psychiatry. 2016;21:1009–1026.
3. *Muller N.* Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and thera-8. peutic considerations // Schizophr Bull. 2018;44(5):973–982.
4. *Olson J.K., Miller S.D.* Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs // J Immunol. 2004;173(6):3916–3924.
5. *Munn N.A.* Microglia dysfunction in schizophrenia: an integrative theory // Med Hypotheses. 2000;54:2:198–202.
6. *Monji A., Kato T., Kanba S.* Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia // Psychiatry Clin Neurosci. 2009;63(3):257–265.
7. *Doorduin J., de Vries E.F., Willemsen A.T., de Groot J.C., Dierckx R.A., Klein H.C.* Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study // J Nucl Med. 2009;50(11):1801–1807.
8. *Takano A., Arakawa R., Ito H., Tateno A., Takahashi H., Matsumoto R., Okubo Y., Suhara T.* Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C] DAA1106 // Int J Neuropsychophar-macol. 2010;13(7):943–950.
9. *Laskaris L.E., Di Biase M.A., Everall I., Chana G., Christopoulos A., Skafidas E., Cropley V.L. Pantelis C.* Microglial activation and progressive brain changes in schizophrenia // Br J Pharmacol. 2016;173(4):666–680.
10. *De Picker L., Ottoy J., Verhaeghe J., Deleye S., Wyffels L., Fransen E., Kosten L., Sabbe B., Coppens V., Timmers M., de Boer P., Van Nueten L., Op De Beeck K., Oberacher H., Vanhoenacker F., Ceyssens S., Stroobants S., Staelens S., Morrens M.* State-associated changes in longitudinal [18F]-PBR111 TSPO PET imaging of psychosis patients: Evidence for the accelerated ageing hypothesis? // Brain Behav Immun. 2019;77:46–54.
11. *Gatta E., Saudagar V., Drnevich J., Forrest M.P., Auta J., Clark L.V., Sershen H., Smith R.C., Grayson D.R., Davis J.M., Guidotti A.* Concordance of Immune-Related Markers in Lymphocytes and Prefrontal Cortex in Schizophrenia // Schizophr Bull Open. 2021;2(1):sgab002.
12. *Kindler J., Lim C.K., Weickert C.S., Boerrigter D., Galletly C., Liu D., Jacobs K.R., Balzan R., Bruggemann J., O'Donnell M., Lenroot R., Guillemin G.J., Weickert T.W.* Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia // Mol Psychiatry. 2020;25(11):2860–2872.
13. *Radewicz K., Garey L.J., Gentleman S.M., Reynolds R.* Increase in HLA-DR immunoreactive microglia in frontal and temporal cortex of chronic schizophrenics // J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59(2):137–150.
14. *Wierzba-Bobrowicz T., Lewandowska E., Lechowicz W., Stepien T., Pasennik E.* Quantitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics // Folia Neuropathol. 2005;43(2):81–89.
15. *Steiner J., Bielau H., Brisch R., Danos P., Ullrich O., Mawrin C., Bernstein H.G.,*

Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide // J Psychiatr Res. 2008;42(2):151–157.
16. *Fillman S.G., Cloonan N., Catts V.S., Miller L.C., Wong J., McCrossin T., Cairns M., Weickert C.S.* Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia //Mol Psychiatry. 2013;18(2):206–214.
17. *Busse S., Busse M., Schiltz K., Bielau H., Gos T., Brisch R., Mawrin C., Schmitt A., Jordan W., Müller U.J., Bernstein H.G., Bogerts B., Steiner J.* Different distribution patterns of lymphocytes and microglia in the hippocampus of patients with residual versus paranoid schizophrenia: further evidence for disease course-related immune alterations? // Brain Behav Immun. 2012;26(8):1273–1279.
18. *Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столяров С.А., Шипилова Е.С., Борисова О.А.* Иммунологический мониторинт эндогенных приступообразных психозов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(2):37–41.
19. *Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Клюшник Т.П.* Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(12):60–64.
20. *Щербакова И.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Клюшник Т.П.* Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(3):43–46.
21. *Cai H.Q., Catts V.S., Webster M.J., Galletly C., Liu D., O'Donnell M., Weickert T.W., Weickert C.S.* Increased macrophages and changed brain endothelial cell gene expression in the frontal cortex of people with schizophrenia displaying inflammation // Mol Psychiatry. 2020; 25(4):761–775.
22. *Uranova N.A., Bonartsev P.D., Androsova L.V., Rakhmanova V.I., Kaleda V.G.* Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-1P production // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2017; 267(5):417–426.
23. *Глезер И.И., Сухорукова Л.И.* Структурные особенности нейроглии при шизофрении с периодическим и непрерывным типами течения (гистологическое и электронномикроскопическое исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1966;66(10):1529–1537.
24. *Сухорукова Л.И.* Изменения нейроглии при шизофрении с непрерывным типом течения // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1966;66(9):1408–1416.
25. *Black J.E., Kodish I.M., Grossman A.W., Klintsova A.Y., Orlovskaya D., Vostrikov V., Uranova N., Greenough W.T.* Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia // Am J Psychiatry. 2004;161(4):742–744.
26. *Kolomeets N.S., Uranova N.A.* Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2019;269(4):379–386.
27. *Уранова Н.А., Коломеец Н.С., Вихрева О.В., Зимина И.С., Рахманова В.И.,*

Орловская Д.Д. Ультраструктурные изменения миелиновых волокон в мозге при непрерывнотекущей и приступообразно-прогредиентной шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(2):104–109.
28. *Rey M J, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R.* Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics // Int Clin Psychopharmacol. 1989;4(2):95–104.
29. *Вихрева О.В., Рахманова В.И., Орловская Д.Д., Уранова Н.А.* Ультраструктурная патология олигодендроцитов в белом веществе при приступообразно-прогредиентной шизофрении и роль микроглии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(5):69–74.
30. *Kato T.A., Yamauchi Y., Horikawa H., Monji A., Mizoguchi Y., Seki Y., Hayakawa K., Utsumi H., Kanba S.* Neurotransmitters, psychotropic drugs and microglia: clinical implications for psychiatry // Curr Med Chem. 2013;20(3):331–344.
31. *Okusaga O.O.* Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress // Aging Dis. 2013;5(4):256–262.
32. *Howes O.D., McCutcheon R.* Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization // Transl Psychiatry. 2017;7(2):e1024.
33. *Ferle V., Repouskou A., Aspiotis G., Raftogianni A., Chrousos G., Stylianopoulou F., Stamatakis A.* Synergistic effects of early life mild adversity and chronic social defeat on rat brain microglia and cytokines // Physiol Behav. 2020;215:112791.

И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная,
М.А. Зеленова, К.С. Васин, Ю.Б. Юров

Причины и последствия геномной нестабильности при психических и нейродегенеративных заболеваниях

Молекулярная биология. 2021. Т. 55. №1. С. 42–53.

Введение

За последние два десятилетия было неоднократно продемонстрировано, что вариации генома могут быть причиной болезней центральной нервной системы (ЦНС). В литературе подробно описан широкий спектр генных и хромосомных мутаций, а также вариаций числа копий последовательностей ДНК (copy number variations — CNV), способных приводить к нейродегенеративным и психическим заболеваниям, которые являются значимой медицинской и социальной проблемой [1–5]. Особый интерес в данном контексте представляет анализ геномных вариаций непосредственно в клетках ЦНС, поскольку при соответствующих заболеваниях патологические процессы происходят непосредственно в головном мозге. Примечательно, что геномная вариабельность может быть специфичной для популяции нервных клеток (тканеспецифический соматический мозаицизм) [6, 7]. В зависимости от количества аномальных клеток этот феномен может обуславливать, как межклеточное функциональное разнообразие в норме (фоновый/минимальный уровень соматических мутаций), так и нарушения гомеостаза клеток ЦНС при нервно-психических болезнях (увеличения уровня соматических мутаций) [8–11]. Если процесс аккумуляции соматических мутаций носит прогрессирующий характер, наблюдается геномная и/или хромосомная нестабильность (genome instability — GIN; chromosome instability — CIN), которая, как правило, является одним из ключевых элементов патогенетического каскада при ряде нейродегенеративных заболеваний [12, 13]. Таким образом, последствия GIN/CIN и соматического мозаицизма в клетках головного мозга могут быть различными в зависимости от размера пораженной клеточной популяции.

Несмотря на то что механизмы межклеточной вариабельности генома, включая мозиацизм и GIN/CIN, до конца не изучены, существует ряд убедительных моделей, описывающих молекулярные и клеточные процессы, приводящие к геномным вариациям в соматических клетках. В частности, известно, что соматические мутации в основном аккумулируются на самых ранних и поздних стадиях онтогенеза [14, 15]. Помимо этого, регулярные изменения генома (генные мутации и CNV), затрагивающие гены, которые участвуют в регуляции клеточного

цикла, сохранности стабильности генома и запрограммированной клеточной гибели, могут быть причиной GIN или CIN [16–18]. В контексте постмитотических нейронов особую роль играет аномальное вхождение в клеточный цикл, которое способно привести к хромосомному дисбалансу и клеточной гибели [19, 20]. Обоснованно предположение о том, что нарушение стабильности генома клеток головного мозга является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов, инициирующего каскад аномальных внутриклеточных процессов, результатом которых является геномная (хромосомная) патология [21]. Механизм возникновения соматического мозацизма и GIN/CIN, по-видимому, определяет возможный эффект влияния этих форм геномной вариабельности на функционирование головного мозга в норме и при нервных и психических заболеваниях.

В настоящей работе обозреваются данные относительно вариабельности генома в клетках головного мозга на молекулярном и хромосомных уровнях при нейродегенеративных и психических заболеваниях. Особое внимание уделено работам, в которых рассматриваются возможные причины возникновения соматического мозаицизма и GIN/CIN в нейронах ЦНС. На основе анализа данных о геномных и хромосомных аномалий в нервных клетках при болезнях мозга выделены генные сети и процессы-кандидаты, изменения которых могут приводить к GIN и CIN и, как следствие, нарушению функционирования ЦНС.

Онтогенетические вариации генома в клетках ЦНС

Считается, что такие основные параметры ЦНС, как жизнеспособность клеточных популяций, предрасположенность к клеточной гибели и функциональные особенности, закладываются в ходе раннего онтогенеза (в основном первый и частично второй триместр внутриутробного развития). В этот период также наблюдается беспрецедентное увеличение числа клеток эмбрионального мозга со скоростью примерно 300 000 клеток в минуту [22, 23]. Исследования генетических особенностей данных клеточных популяций продемонстрировали то, что в 30–35% клеток эмбрионального мозга наблюдается анеуплоидия (увеличение или уменьшение количества хромосом в клетке, некратное гаплоидному набору; у человека гаплоидный набор равен 23 хромосомам). Фактически в эмбриональном мозге человека наблюдается хромосомный мозаицизм, ограниченный тканями ЦНС, а также CIN, крайне похожая на таковую в раковых клетках [24, 25]. Примечательно, что помимо анеуплоидии в клетках эмбрионального мозга также выявляются множественные CNV, размер которых составляет менее 1 миллиона пн [26, 27]. Таким образом, обоснован вывод о том, что в клеточных популяциях эмбрионального мозга человека наблюдается GIN на хромосомном (анеуплоидия) и субхромосомном/супрамолекулярном (CNV) уровнях. Следует отметить, что максимальные уровни GIN/CIN достигаются именно в тот момент, когда скорость увеличения числа клеток в эмбриональном мозге максимальна. По-видимому, столь стремительный рост числа клеток вносит свой вклад в об-

разование GIN и CIN [28]. На генном уровне (вариации нуклеотидной последовательности ДНК в виде генных мутаций и/или однонуклеотидных полиморфных замен или SNP) подобных изменений не наблюдается, а число SNP и других форм изменений последовательностей ДНК (мутаций) на генном уровне соответствует таковому в половых клетках человека и других тканях [27–31]. На поздних стадиях внутриутробного развития общее число клеток в мозге плода снижается на 30–70% [32]. Молекулярно-генетические (молекулярно-цитогенетические) исследования головного мозга в постнатальном периоде свидетельствуют о том, что число анеуплоидных клеток, также как и клеток с множественными CNV, снижается до 10% и меньше [10, 24, 26, 33]. Подобная корреляция уменьшения общего числа клеток и уровней GIN в ходе онтогенеза головного мозга объясняется тем, что хромосомные аномалии и CIN являются онтогенетическим механизмом регуляции размера клеточных популяций в ЦНС. Предполагается, что GIN/CIN представляют собой элемент каскада процессов запрограммированной клеточной гибели (например, посредством «митотической катастрофы»), которая считается одним из ключевых способов межклеточной селекции для достижения функционального и структурного разнообразия нервных клеток у человека [7, 21, 27–29, 32]. Необходимо отметить, что у других позвоночных (мышей и рыб) наблюдаются подобные процессы в эмбриональном мозге, но в постнатальном периоде число клеток, пораженных GIN/CIN, снижается в значительно меньшей степени [34–36]. Подобные наблюдения позволили предположить, что онтогенетические вариации генома в мозге плода являются специфичным для человека феноменом, за счет которого достигается уникальная сложность и пластичность ЦНС этого вида [22, 27, 29]. Нарушение запрограммированной клеточной гибели может приводить к тому, что в постнатальном мозге будут присутствовать клетки с геномной и хромосомной аномалией, образовавшиеся на ранних стадиях внутриутробного развития.

Аккумуляция соматических мутаций (хромосомные и генные мутации) рассматривается как один из наиболее важных генетических механизмов старения. Соматический мозаицизм, а также GIN/CIN наносят значительный ущерб клеточным популяциям, приводя к дегенерации тканей, включая головной мозг [37–39]. Тем не менее, однозначных данных относительно увеличения уровней мозаицизма и GIN/CIN на поздних стадиях онтогенеза человека нет. Ряд работ отмечает, что при старении уровень спорадической анеуплоидии увеличивается в клетках ЦНС [37, 38, 40], в то время как в других публикациях сообщается об отсутствии существенного роста числа клеток с хромосомными/генными мутациями или CNV [41, 42]. По разным данным уровень соматического мозаицизма и GIN в клетках головного мозга составляет от 0.7 до 17% у индивидуумов старше 50 лет, а среди индивидуумов моложе 50 лет — от 4.8 до 12%. Наименьший уровень определён в работах, выполненных с использованием метода секвенирования генома индивидуальных клеток, который позволяет выявлять вариации генома с наивысшим разрешением, но обладает существенным ограничением по количеству исследуемых клеток (максимум 100 клеток). Наивысший уровень выявлен с помощью молекулярно-цитогенетических методов, основанных на флюо-

ресцентной гибридизации *in situ* (FISH), которые позволяют осуществить детекцию отдельных форм хромосомных и субхромосомных аномалий, и с их помощью можно исследовать крупные клеточные популяции (1000 клеток и более) [28, 43–45]. Несмотря на отсутствие консенсуса об увеличении уровня соматического мозаицизма и GIN/CIN в клетках ЦНС в зависимости от возраста, в настоящее время аккумуляция соматических мутаций рассматривается в качестве одного из наиболее вероятных механизмов нарушений функционирования головного мозга в позднем онтогенезе [14, 38]. Подобное утверждение также справедливо для нейродегенеративных заболеваний [10, 46, 47] и психических болезней [21, 48, 49], проявляющихся в основном у пожилых индивидуумов. Таким образом, следует с высокой вероятностью утверждать, что повышение уровня соматических мутаций и GIN может быть механизмом дисфункции ЦНС.

Геномная нестабильность при нейродегенерации

В настоящее время существует множество теорий относительно молекулярных причин нейродегенерации [50]. Среди них особое место занимают соматические мутации и GIN, выявляемые в клетках головного мозга [51, 52]. Более того, в литературе имеется много сообщений относительно того, что при нейродегенеративных заболеваниях выявляются патологические процессы, последствием которых является GIN/CIN: нарушение репарации ДНК [53, 54], аномальное вхождение нейронов в клеточный цикл [9, 20], репликационный стресс [55], нарушение процессов регуляции сегрегации хромосом в митозе [56, 57]. В частности, при болезни Альцгеймера (одной из самых распространенных болезней, ассоциированной с нейродегенерацией и поздней манифестацией) наблюдаются процессы, подобные малигнизации [58]. Эти процессы приводят к тому, что нейроны либо погибают, либо находятся в «состарившемся» состоянии (senescence-like state) [59, 60]. Примечательно, что при болезни Альцгеймера наблюдается более чем двукратное увеличение числа клеток головного мозга с анеуплоидией (моносомией или потерей) хромосомы X, которая является цитогенетическим маркером процесса старения организма [61]. В контексте анеуплоидии необходимо отметить, что на протяжении нескольких последних десятилетий обсуждается возможность ассоциации анеуплоидии хромосомы 21 (трисомия или наличие дополнительной хромосомы) и болезни Альцгеймера, поскольку при синдроме Дауна (трисомия хромосомы 21) наблюдается деменция по «альцгеймеровскому типу» после 35 лет. Помимо этого, на хромосоме 21 в участке 21q21.3 расположен ген, кодирующий трансмембранный белок, предшественник бета-амилоида (*APP*), являющийся компонентом амилоидных бляшек при болезни Альцгеймера (маркер заболевания) [47]. Мутации в этом гене ассоциированы с нарушением сегрегации хромосом и хромосомным мозаицизмом (CIN), включая трисомию хромосомы 21 [62]. Изучение вариаций последовательностей ДНК гена *APP* в клетках ЦНС при болезни Альцгеймера показало, что среди механизмов этого заболевания могут быть CNV с участием этого гена (увеличения числа копий по-

следовательности ДНК) и повышенный уровень его соматической рекомбинации [63]. Непосредственное изучение хромосомного набора в постмортальных клетках головного мозга индивидуумов с болезнью Альцгеймера показало, что в 6–15% нервных клеток наблюдается CIN, преимущественно вовлекающая в нестабильность хромосому 21, в виде анеуплоидии (моносомии и трисомии) [10, 64]. Анализ последствий анеуплоидии в клетках ЦНС при данном заболевании показал, что она приводит к клеточной гибели [13]. Гены, мутации которых связаны с редкими семейными формами болезни Альцгеймера (пресенилины 1 и 2 /*PS1* и *PS2*/ и *MAPT*), участвуют в процессах регуляции сегрегации хромосом в митозе и ассоциированы с образованием CIN [47]. Описаны также случаи заболевания, при которых выявлялись в клетках головного мозга мозаичные мутации генов *PS1, PS2, MAPT* и *APP* [65]. Таким образом, можно утверждать, что нейродегенеративные процессы при болезни Альцгеймера обусловлены CIN (вовлекающую преимущественно хромосому 21), которая, по-видимому, возникает за счёт нарушения таких генных сетей (pathways), как регуляция клеточного цикла, сегрегация хромосом в митозе, репарация ДНК и запрограммированная клеточная гибель.

CIN в виде анеуплоидии и разрывов интерфазных хромосом, ограниченная клетками мозжечка, ассоциирована с механизмом нейродегенерации при атаксии-телеангиэктазии — болезни, которая вызвана мутациями в гене *ATM*, кодирующем белок, необходимый для сохранности стабильности генома [12]. Мутации гена *MAPT*, вызывающие лобно-височную (фронто-темпоральную) дегенерацию, приводят к CIN в виде анеуплоидии (трисомии) хромосом 12 и 21 в клетках ЦНС у индивидуумов с этим заболеванием [66]. При деменции с тельцами Леви наблюдается повышенный уровень анеуплоидии, которая, вероятно, приводит к характерной гистопатологической картине [67]. Аккумуляция трисомных клеток в ЦНС также выявляется и при болезни Нимана–Пика (тип С1), связанной с мутациями в гене *NPC1* [56]. Исследования вариабельности генома в клетках головного мозга при болезни Паркинсона продемонстрировали наличие локальной нестабильности в виде CNV (увеличения числа копий последовательности ДНК) гена *SNCA* в дофаминергических нейронах; мутации данного гена являются одной из причин семейных случаев этого заболевания [68]. Как можно заметить, между нейродегенеративными процессами и малигнизацией клеток имеется много параллелей [21, 54, 57, 58, 64]. Возникает вопрос относительного различия между GIN/CIN при онкологических заболеваниях и при нейродегенерации [69]. Детальное исследование данной проблемы позволило предложить модель, объясняющую это различие. Так, клеточные популяции, вызывающие онкологические заболевания, характеризуются GIN/CIN, которые возникают за счёт соматических мутаций в отдельных клетках и клональной эволюции, тогда как при нейродегенерации GIN и CIN (как правило, специфического типа) накапливаются в ходе онтогенеза и после определенного взаимодействия с окружающей средой в клетках, пораженных GIN/CIN, инициируются процессы запрограммированной гибели [70]. Суммируя результаты исследований причин и последствий геномной патологии при нейродегенеративных заболеваниях, мож-

но сделать следующие выводы: 1) GIN/CIN преимущественно в виде анеуплоидии является элементом каскада нейродегенеративных процессов; 2) патология ЦНС при нейродегенеративных заболеваниях обусловливается нарушением таких процессов, как регуляция клеточного цикла, репарация и репликация ДНК, запрограммированная клеточная гибель; 3) высоковероятно, что изменение генных сетей (pathways), обеспечивающих отсутствие «сбоев» в осуществлении этих процессов, может быть причиной нейродегенерации.

Геномная нестабильность при психических заболеваниях

В последние годы идея о том, что нервные и психические заболевания могут быть вызваны геномными вариациями непосредственно в клетках головного мозга, стала общепринятой [71, 72]. Первая работа в области изучения геномной (хромосомной) патологии при психических болезнях была посвящена анализу образцов клеток ЦНС при шизофрении (самом распространенном психическом заболевании). В результате, было обнаружено, что отдельные случаи шизофрении могут быть связаны с анеуплоидией хромосом 18 и X [73]. Дальнейшие исследования хромосомного мозаицизма в постмортальных образцах головного мозга индивидуумов, страдавших шизофренией, показали, что это заболевание может быть связано с CIN в виде анеуплоидии хромосомы 1 [74] и половых хромосом [75]. Изучение GIN на уровне последовательностей ДНК методами секвенирования показало наличие SNP, специфичных для клеточных популяций ЦНС пациентов с шизофренией [76]. В литературе также описаны случаи данного заболевания, при которых в клетках головного мозга выявлялись неспецифические CNV [77] и делеции (потери последовательностей ДНК) в хромосомных участках 2q31.2 (ген *PRKRA*), 5q35.2 (ген *BOD1*) и 7p15.2 (ген *CBX3*) [78], не выявленные в контрольных образцах. GIN и CIN также неоднократно выявлялись в различных типах клеток (клетки крови и биопсии кожи) у пациентов с шизофренией [79]. Эти данные позволили сделать обоснованный вывод о том, что GIN/CIN представляет собой один из механизмов этого тяжёлого и распространенного заболевания [80]. Важно отметить, что подходы к поиску причин образования соматической анеуплоидии в различных клеточных популяциях (например, в раковых клетках), основанные на принципах системной биологии (systems biology) позволили выделить ряд процессов-кандидатов [81], которые также изменены при психических заболеваниях [21, 48, 71].

Среди психических заболеваний, обладающих ярко выраженной генетической компонентой, выделяют аутистические расстройства или расстройства аутистического спектра (РАС) [82, 83]. При данной форме нарушения психики систематически определялся соматический мозаицизм в виде мозаичной анеуплоидии, структурных хромосомных аномалий, CNV и генных мутаций [84, 85]. Изучение постмортальных клеток головного мозга индивидуумов с РАС продемонстрировало специфические мозаичные мутации в генах *SCN1A*, *SCN2A*,

SETD2, *ARID1B* [86]. К сожалению, в литературе до настоящего времени не имеется описание результатов анализа GIN/CIN в клетках ЦНС при РАС. При других формах нарушения развития ЦНС (умственная отсталость и эпилепсия) в клетках головного мозга неоднократно выявлялись мозаичные мутации в различных генах, среди которых особое место занимают гены *AKT1*, *AKT3*, *MTOR*, *PIK3CA*, *TSC1* и *TSC2*, поскольку кодируемые ими белки участвуют во множестве процессов, необходимых для сохранности стабильности генома [87–89]. Спектр мутаций не ограничивается вышеперечисленными генами, хотя необходимо отметить, что нарушения именно этих генов описывались в нескольких работах [72, 87, 89]. GIN/CIN были ассоциированы с поведенческими нарушениями (в частности, посттравматический синдром, болезнь «войны в заливе»), и ухудшение состояния пациентов, как правило, коррелировало с ростом уровня GIN или CIN [90, 91].

Изучение генов-кандидатов показало, что крупный кластер генов, вовлеченных в сеть клеточного цикла, может быть ассоциирован с шизофренией [92, 93]. Нарушения клеточного цикла были ранее обнаружены в экспериментальных моделях этого заболевания [94]. Подобные изменения также были выявлены и у индивидуумов с РАС [95, 96]. При РАС также наблюдаются нарушения запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) [97]. Анализ публикаций по соматическому мозаицизму и GIN/CIN в клетках ЦНС при психических заболеваниях показывает, что имеется острая необходимость более активного изучения этих феноменов при РАС, умственной отсталости и эпилепсии. Несмотря на то что при шизофрении подобных исследований значительно больше, имеется также целый ряд пробелов в наших знаниях относительно геномной вариабельности в клетках головного мозга при данном заболевании. Тем не менее, имеющиеся работы демонстрируют то, что определенное число случаев психических болезней связано с GIN/CIN и соматическим мозаицизмом в клетках ЦНС, которые, возможно, являются следствием нарушения процессов регуляции клеточного цикла и запрограммированной клеточной гибели.

Генные сети, ассоциированные с нарушением стабильности генома в клетках ЦНС

С помощью методологии системной биологии в настоящее время изучено большое количество данных, полученных в рамках анализа геномных ассоциаций и генетических нарушений (генные мутации, CNV и хромосомные аномалии) при болезнях мозга. Основным результатом проведенных исследований явилось выделение процессов-кандидатов или генных сетей («молекулярных путей» или pathways). Среди них в контексте геномных вариаций и нестабильности, поражающих клетки ЦНС, можно выделить регуляцию клеточного цикла, включая контроль сегрегации хромосом в митозе и репликацию ДНК, запрограммированную клеточную гибель (апоптоз), репарацию ДНК, «клеточное старение» (cell senescence), сигнальный путь MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) [72,

98–101]. Показано, что GIN/CIN и соматический мозаицизм могут быть связаны с мутациями и CNV в генах, являющихся элементами вышеуказанных сетей [16, 39, 102–104]. Имеются сообщения об общих «молекулярных путях» у онкологических и нервно-психических заболеваний, известные как «Pathways in cancer» [105, 106]. Специфические генные сети, изменение которых ассоциировано с патологией головного мозга при психических заболеваниях и сохранностью стабильности генома, представлены mTOR [88, 100], PI3K-Akt, p53 [72, 89] и PTEN [107]. Как отмечалось ранее, при ряде болезней мозга нарушения этих генных сетей и процессов были подтверждены экспериментально. Более того, многие авторы рассматривают указанные генные сети как мишени для лекарственной терапии [108–113].

Поскольку соматический мозаицизм и GIN/CIN являются генетической причиной различных заболеваний в зависимости от пораженной ткани [114–116], имеется возможность экстраполировать на нервные клетки данные, полученные на других клеточных популяциях. Так, многие работы отмечают, что межклеточная геномная вариабельность преимущественно возникает в период внутриутробного развития, а нарушения процессов, инициирующих клеточную гибель, приводит к высоким уровням соматического мозаицизма или GIN/CIN после рождения [14–18, 39]. В митотических клетках соматические хромосомные мутации часто возникают при нарушении сегрегации хромосом в ходе деления клетки и аномальной регуляции клеточного цикла [18, 39]. Однако следует иметь в виду, что клетки ЦНС человека по большой части пост-митотические. Это, вероятно, является причиной того, что нарушения регуляции клеточного цикла, связанные с патологией головного мозга, носят специфический характер и, в основном, представлены аномальным вхождением в клеточный цикл, эндоредупликацией/эндомитозом и репликационным стрессом [20, 44, 46, 55, 99]. Не исключено, что нейрогенез (образование «новых» нейронов) на поздних стадиях онтогенеза (процесс, который регрессирует на протяжении жизни организма) может также быть причиной возникновения нервных клеток с геномной и/или хромосомной патологией за счёт канонических форм отсутствия репарации и нарушений сегрегации хромосом в митозе [7, 22, 99]. Соматические мутации также могут быть вызваны отрицательным влиянием окружающей среды, представляя собой связующее звено между генетическими и средовыми компонентами патогенеза болезней мозга [21, 117]. Таким образом, обосновано предположение о том, что нарушение функционирования головного мозга при нейродегенеративных и психических заболеваниях является результатом сложных взаимодействий клеточного генома и окружающей среды, а мозаицизм и GIN/CIN представляют собой ключевой элемент каскада патологических процессов, вызванных такими взаимодействиями.

Основываясь на современных представлениях о возможных причинах GIN/CIN и соматического мозаицизма, можно предложить схему патогенеза болезней мозга, связанного с данными феноменами (рис. 1). Высокие уровни GIN/CIN в эмбриональном мозге снижаются за счёт запрограммированной клеточной гибели. Нарушение этого процесса, а также отрицательные эффекты окружающей

среды, которые, скорее всего, изменяют генные сети (pathways) mTOR, PI3K-Akt, p53, PTEN и MAPK, могут привести к отклонениям в регуляции клеточного цикла (нерасхождению хромосом в митозе, репликационному стрессу) и репарации ДНК. В результате в клетках головного мозга образуется соматический мозаицизм и/или прогрессирует GIN/CIN. Эти процессы, в свою очередь, нарушают гомеостаз нервных клеток, за счёт чего критически изменяется функционирование ЦНС, как на уровне отдельных клеток, так и определённых областей головного мозга. В зависимости от характера изменений на уровне индивидуальных нервных клеток, вызванных генетическими изменениями, может происходить потеря критической клеточной массы (нейродегенерация) или нарушения функциональной активности областей мозга за счёт синаптической активности нейронов с аномальным геномом.

Заключение

Обзор современных данных относительно причин и последствий вариаций генома в клетках головного мозга при нейродегенеративных и психических заболеваниях показывает, что соматический мозаицизм и GIN/CIN являются механизмами дисфункции ЦНС при болезнях мозга. С определённой долей уверенности можно утверждать, что нарушения генных сетей («молекулярных путей» или pathways) и изменения процессов, необходимых для обеспечения сохранности стабильности генома, регуляции клеточного цикла и запрограммированной клеточной гибели, приводят к соответствующим формам GIN или CIN, которые являются элементом патогенетического каскада при нейродегенерации и других формах дисфункции ЦНС. Высоковероятно, что эти процессы инициируются за счёт неблагоприятного влияния окружающей среды.

Крайне важно отметить, что соматический мозаицизм, GIN или CIN не следует рассматривать, как основные (исключительные) механизмы патологии головного мозга. Абсолютизация как вышеописанных патологических процессов, так и других механизмов нарушения функционирования ЦНС может привести к неприемлемо упрощенной картине этиологии болезней мозга, что неминуемо встанет преградой на пути к разработке научно обоснованных методов молекулярной диагностики и терапии социально значимых нейродегенеративных и психических заболеваний. Объединение данных, полученных благодаря исследованиям в различных областях молекулярной и клеточной биологии мозга, позволит определить на основе принципов системной биологии обобщенный механизм (general pathway) нарушения функционирования ЦНС за счёт соматического мозаицизма и GIN/CIN, знания о которых необходимы для успешного лечения болезней мозга [4, 118–120]. Полученные в ходе подобного анализа знания будут также, несомненно, иметь исключительное значение для таких фундаментальных дисциплин, как геномика человека, нейробиология и молекулярная медицина.

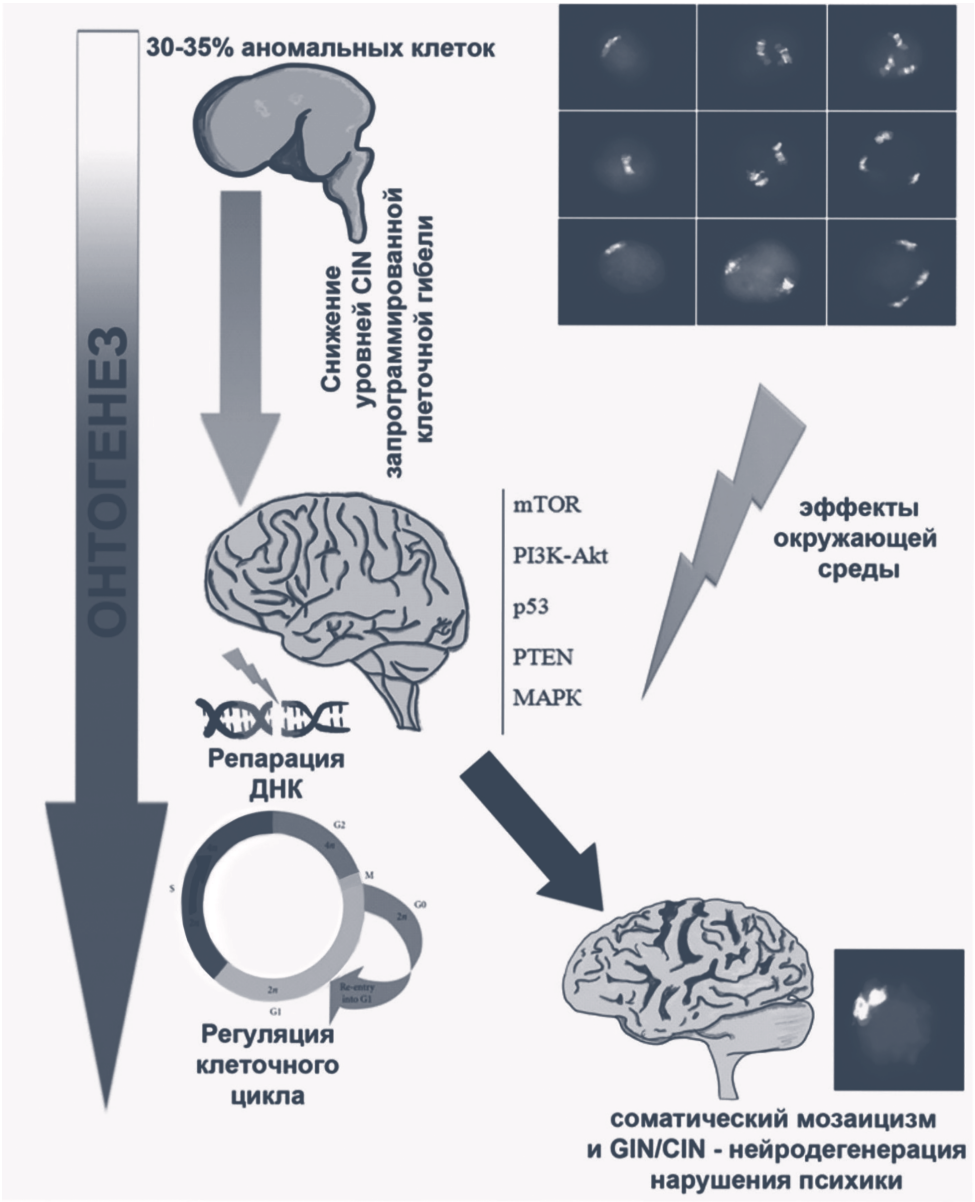


Рис. 1. Схематическое изображение механизма нейродегенеративных и психических болезней, связанного с соматическим мозаицизмом и GIN/CIN (подробное описание в тексте)

В рисунке использованы части иллюстраций, демонстрирующие результаты анализа анеуплоидии методом FISH из ранее опубликованных работ Yurov et al., 2007 и 2014 [25, 61] (Creative Commons Attribution License 2.0).

Литература

1. *McGuffin P., Owen M.J., Gottesman I.I.* (2002) Psychiatric Genetics and Genomics // Oxford, UK, Oxford University Press.
2. *Lee J.A., Lupski J.R.* (2006) Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders // Neuron. 52, 103–121.
3. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2008) Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr Genomics. 9, 452–465.
4. *Parikshak N.N., Gandal M.J., Geschwind D.H.* (2015) Systems biology and gene networks in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders // Nat Rev Genet. 16, 441–458.
5. *Smoller J.W., Andreassen O.A., Edenberg H.J., Faraone S.V., Glatt S.J., Kendler K.S.* (2019) Psychiatric genetics and the structure of psychopathology // Mol Psychiatry. 24, 409–420.
6. *Kingsbury M.A., Yung Y.C., Peterson S.E., Westra J.W., Chun J.* (2006). Aneuploidy in the normal and diseased brain // Cell Mol Life Sci. 63, 2626–2641.
7. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2006) Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int Rev Cytol. 249, 143–191.
8. *Kingsbury M.A., Friedman B., McConnell M.J., Rehen S.K., Yang A.H., Kaushal D., Chun J.* (2005) Aneuploid neurons are functionally active and integrated into brain circuitry // Proc Natl Acad Sci U S A. 102, 6143–6147.
9. *Mosch B., Morawski M., Mittag A., Lenz D., Tarnok A., Arendt T.* (2007) Aneuploidy and DNA replication in the normal human brain and Alzheimer's disease // J Neurosci. 27, 6859–6867.
10. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Yurov Y.B.* (2009) Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // Neurobiol Dis. 34, 212–220.
11. *Knouse K.A., Wu J., Whittaker C.A., Amon A.* (2014) Single cell sequencing reveals low levels of aneuploidy across mammalian tissues // Proc Natl Acad Sci U S A. 111, 13409–13414.
12. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Yurov Y.B.* (2009) Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum Mol Genet. 18, 2656–2669.
13. *Arendt T., Brückner M.K., Mosch B., Lösche A.* (2010). Selective cell death of hyperploid neurons in Alzheimer's disease // Am. J. Pathol. 177, 15–20.
14. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.* (2010) Ontogenetic variation of the human genome // Curr Genomics. 11, 420–425.
15. *Zhang L., Vijg J.* (2018) Somatic mutagenesis in mammals and its implications for human disease and aging // Annu Rev Genet. 52, 397–419.
16. *Kennedy S.R., Loeb L.A., Herr A.J.* (2012) Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration // Mech Ageing Dev. 133, 118–126.
17. *Varetti G., Pellman D., Gordon D.J.* (2014) Aurea mediocritas: the importance of a balanced genome // Cold Spring Harb Perspect Biol. 6, a015842.

18. *Mitrentsi I., Yilmaz D., Soutoglou E.* (2020) How to maintain the genome in nuclear space // Curr Opin Cell Biol. 64, 58–66.
19. *Herrup K., Yang Y.* (2007) Cell cycle regulation in the postmitotic neuron: oxymoron or new biology? // Nat Rev Neurosci. 8, 368–378.
20. *Arendt T.* (2012) Cell cycle activation and aneuploid neurons in Alzheimer's disease // Mol Neurobiol. 46, 125–135.
21. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2013) Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions // Cytogenet Genome Res. 139, 181–188.
22. *Muotri A.R., Gage F.H.* (2006) Generation of neuronal variability and complexity // Nature. 441, 1087–1093.
23. *Herculano-Houzel S.* (2009) The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain // Front Hum Neurosci. 3, 31.
24. *Yurov Y.B., Iourov I.Y., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G.* (2005) The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study // J Histochem Cytochem. 53, 385–390.
25. *Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Kutsev S.I., Pellestor F., Beresheva A.K., Demidova I.A., Kravets V.S., Monakhov V.V., Soloviev I.V.* (2007) Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain // PLoS One. 2, e558.
26. *Rohrback S., April C., Kaper F., Rivera R.R., Liu C.S., Siddoway B., Chun J.* (2018) Submegabase copy number variations arise during cerebral cortical neurogenesis as revealed by single-cell whole-genome sequencing // Proc Natl Acad Sci U S A. 115, 10804–10809.
27. *Rohrback S., Siddoway B., Liu C.S., Chun J.* (2018) Genomic mosaicism in the developing and adult brain // Dev. Neurobiol. 78, 1026–1048.
28. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.* (2018) Human molecular neurocytogenetics // Curr Genet Med Rep. 6, 155–164.
29. *Bushman D.M., Chun J.* (2013) The genomically mosaic brain: aneuploidy and more in neural diversity and disease // Semin Cell Dev Biol. 24, 357–369.
30. *Gawad C., Koh W., Quake S.R.* (2016) Single-cell genome sequencing: current state of the science // Nat Rev Genet. 17, 175–188.
31. *Muyas F., Zapata L., Guigó R., Ossowski S.* (2020) The rate and spectrum of mosaic mutations during embryogenesis revealed by RNA sequencing of 49 tissues // Genome Med. 12, 49.
32. *Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., Coleman M., Brown G.C.* (2018) Neuronal cell death // Physiol Rev. 98. 813–880.
33. *McConnell M.J., Lindberg M.R., Brennand K.J., Piper J.C., Voet T., Cowing-Zitron C., Shumilina S., Lasken R.S., Vermeesch J.R., Hall I.M., Gage F.H.* (2013) Mosaic copy number variation in human neurons // Science. 342, 632–637.
34. *Kaushal D., Contos J.J., Treuner K., Yang A.H., Kingsbury M.A., Rehen S.K., McConnell M.J., Okabe M., Barlow C., Chun J.* (2003) Alteration of gene expression by chromosome loss in the postnatal mouse brain // J Neurosci. 23, 5599–5606.
35. *Yang A.H., Kaushal D., Rehen S.K., Kriedt K., Kingsbury M.A., McConnell M.J.,*

Chun J. (2003) Chromosome segregation defects contribute to aneuploidy in normal neural progenitor cells // J Neurosci. 23, 10454–10462.
36. *Zupanc G.K.* (2009) Towards brain repair: Insights from teleost fish // Semin Cell Dev Biol. 20, 683–690.
37. *Andriani G.A., Vijg J., Montagna C.* (2017) Mechanisms and consequences of aneuploidy and chromosome instability in the aging brain // Mech Ageing Dev. 161, 19–36.
38. *Vijg J., Dong X., Milholland B., Zhang L.* (2017) Genome instability: a conserved mechanism of ageing? // Essays Biochem. 61, 305–315.
39. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Kutsev S.I. (*2019) Ontogenetic and pathogenetic views on somatic chromosomal mosaicism // Genes (Basel). 10, E379.
40. *Fischer H.G., Morawski M., Brückner M.K., Mittag A., Tarnok, A., Arendt T.* (2012) Changes in neuronal DNA content variation in the human brain during aging // Aging Cell. 11, 628–633.
41. *Van den Bos H., Spierings D.C., Taudt A.S., Bakker B., Porubský D., Falconer E., Novoa C., Halsema N., Kazemier H.G., Hoekstra-Wakker K., Guryev V., den Dunnen W.F., Foijer F., Tatché M.C., Boddeke H.W., Lansdorp P.M.* (2016) Single-cell whole genome sequencing reveals no evidence for common aneuploidy in normal and Alzheimer's disease neurons // Genome Biol. 17, 116.
42. *Chronister W.D., Burbulis I.E., Wierman M.B., Wolpert M.J., Haakenson M.F., Smith A.C.B., Kleinman J.E., Hyde T.M., Weinberger D.R., Bekiranov S., McConnell M.J.* (2019) Neurons with complex karyotypes are rare in aged human neocortex // Cell Rep. 26, 825–835.e7.
43. *Iourov I.Y., Liehr T., Vorsanova S.G., Kolotii A.D., Yurov Y.B.* (2006) Visualization of interphase chromosomes in postmitotic cells of the human brain by multicolour banding (MCB) // Chromosome Res. 14, 223–229.
44. *Faggioli F., Vijg J., Montagna C.* (2011) Chromosomal aneuploidy in the aging brain // Mech Ageing Dev. 132, 429–436.
45. *Andriani G.A., Maggi E., Piqué D., Zimmerman S.E., Lee M., Quispe-Tintaya W., Maslov A., Campisi J., Vijg J., Mar J.C., Montagna C.* (2019) A direct comparison of interphase FISH versus low-coverage single cell sequencing to detect aneuploidy reveals respective strengths and weaknesses // Sci Rep. 9, 10508.
46. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2012) Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases // Curr Genomics. 13, 477–488.
47. *Potter H., Chial H.J., Caneus J., Elos M., Elder N., Borysov S., Granic A.* (2019) Chromosome instability and mosaic aneuploidy in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders // Front Genet. 10, 1092.
48. *Тиганов А.С., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю.* (2012) Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник Российской академии медицинских наук. 9, 45–53.
49. *Graham E.J., Vermeulen M., Vardarajan B., Bennett D., De Jager P., Pearse R.V.2nd, Young-Pearse T.L., Mostafavi S.* (2019) Somatic mosaicism of sex chromosomes in the blood and brain // Brain Res. 1721, 146345.

50. *Pluvinage J.V., Wyss-Coray T.* (2020) Systemic factors as mediators of brain homeostasis, ageing and neurodegeneration // Nat Rev Neurosci. 21, 93–102.
51. *Leija-Salazar M., Piette C., Proukakis C.* (2018) Somatic mutations in neurodegeneration // Neuropathol Appl Neurobiol. 44, 267–285.
52. *Shepherd C.E., Yang Y., Halliday G.M.* (2018) Region- and cell-specific aneuploidy in brain aging and neurodegeneration // Neuroscience. 374, 326–334.
53. *Coppedè F., Migliore L.* (2015) DNA damage in neurodegenerative diseases // Mutat Res. 776, 84–97.
54. *Lin X., Kapoor A., Gu Y., Chow M.J., Peng J., Zhao K., Tang D.* (2020) Contributions of DNA damage to Alzheimer's disease // Int J Mol Sci. 21, 1666.
55. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.* (2011) The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease // Sci World J. 11, 2602–2612.
56. *Granic A., Potter H.* (2013) Mitotic spindle defects and chromosome mis-segregation induced by LDL/cholesterol-implications for Niemann-Pick C1, Alzheimer's disease, and atherosclerosis // PLoS One. 8, e60718.
57. *Bajic V., Spremo-Potparevic B., Zivkovic L., Isenovic E.R., Arendt T.* (2015) Cohesion and the aneuploid phenotype in Alzheimer's disease: A tale of genome instability // Neurosci Biobehav Rev. 55, 365–374.
58. *Nudelman K.N.H., McDonald B.C., Lahiri D.K., Saykin A.J.* (2019) Biological hallmarks of cancer in Alzheimer's disease // Mol Neurobiol. 56, 7173–7187.
59. *Fielder E., von Zglinicki T., Jurk D.* (2017) The DNA damage response in neurons: die by apoptosis or survive in a senescence-like state? // J Alzheimers Dis. 60, S107–S131.
60. *Baker D.J., Petersen R.C.* (2018) Cellular senescence in brain aging and neurodegenerative diseases: evidence and perspectives // J Clin Invest. 128, 1208–1216.
61. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Liehr T., Kolotii A.D., Iourov I.Y.* (2014) X chromosome aneuploidy in the Alzheimer's disease brain // Mol Cytogenet. 7, 20.
62. *Granic A., Padmanabhan J., Norden M., Potter H.* (2010) Alzheimer Abeta peptide induces chromosome mis-segregation and aneuploidy, including trisomy 21: requirement for tau and APP // Mol Biol Cell. 21, 511–520.
63. *Lee M.H., Siddoway B., Kaeser G.E., Segota I., Rivera R., Romanow W.J., Liu C.S., Park C., Kennedy G., Long T., Chun J.* (2018). Somatic APP gene recombination in Alzheimer's disease and normal neurons // Nature. 563, 639–645.
64. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2011) Genomic landscape of the Alzheimer's disease brain: chromosome instability — aneuploidy, but not tetraploidy — mediates neurodegeneration // Neurodegener Dis. 8, 35–37.
65. *Sala Frigerio C., Lau P., Troakes C., Deramecourt V., Gele P., Van Loo P., Voet T., De Strooper B.* (2015) On the identification of low allele frequency mosaic mutations in the brains of Alzheimer's disease patients // Alzheimer's Dement. 11, 1265–1276.
66. *Caneus J., Granic A., Rademakers R., Dickson D.W., Coughlan C.M., Chial H.J., Potter H.* (2018) Mitotic defects lead to neuronal aneuploidy and apoptosis in frontotemporal lobar degeneration caused by MAPT mutations // Mol Biol Cell. 29, 575–586.

67. *Yang Y., Shepherd C., Halliday G. (2015) Aneuploidy in Lewy body diseases // Neurobiol Aging.* 36, 1253–1260.
68. *Mokretar K., Pease D., Taanman J.W., Soenmez A., Ejaz A., Lashley T., Ling H., Gentleman S., Houlden H., Holton J.L., Schapira A.H.V., Nacheva E., Proukakis C.* (2018) Somatic copy number gains of α-synuclein (SNCA) in Parkinson's disease and multiple system atrophy brains // Brain. 141, 2419–2431.
69. *Hou Y., Song H., Croteau D.L., Akbari M., Bohr V.A.* (2017) Genome instability in Alzheimer disease // Mech Ageing Dev. 161, 83–94.
70. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y.* (2019) Chromosome instability in the neurodegenerating brain // Front Genet. 10, 892.
71. *McConnell M.J., Moran J.V., Abyzov A., Akbarian S., Bae T., Cortes-Ciriano I., Erwin J.A., Fasching L., Flasch D.A., Freed D., Ganz J., Jaffe A.E., Kwan K.Y., Kwon M., Lodato M.A., Mills R.E., Paquola A.C.M., Rodin R.E., Rosenbluh C., Sestan N., Sherman M.A., Shin J.H., Song S., Straub R.E., Thorpe J., Weinberger D.R., Urban A.E., Zhou B., Gage F.H., Lehner T., Senthil G., Walsh C.A., Chess A., Courchesne E., Gleeson J.G., Kidd J.M., Park P.J., Pevsner J., Vaccarino F.M.* (2017) Intersection of diverse neuronal genomes and neuropsychiatric disease: The Brain Somatic Mosaicism Network // Science. 356, eaal1641.
72. *D'Gama A.M., Walsh C.A.* (2018) Somatic mosaicism and neurodevelopmental disease // Nat Neurosci. 21, 1504–1514.
73. *Yurov Y.B., Vostrikov V.M., Vorsanova S.G., Monakhov V.V., Iourov I.Y.* (2001) Multicolor fluorescent in situ hybridization on post-mortem brain in schizophrenia as an approach for identification of low-level chromosomal aneuploidy in neuropsychiatric diseases // Brain Dev. 23, S186–S190.
74. *Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kravetz V.S., Beresheva A.K., Kolotii A.D., Monakchov V.V., Uranova N.A., Vostrikov V.M., Soloviev I.V., Liehr T.* (2008) The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // Schizophr Res. 98, 139–147.
75. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kolotii A.D., Soloviev I.V., Iourov I.Y.* (2018) Mosaic brain aneuploidy in mental illnesses: an association of low-level post-zygotic aneuploidy with schizophrenia and comorbid psychiatric disorders // Curr Genomics. 19, 163–172.
76. *Fullard J.F., Charney A.W., Voloudakis G., Uzilov A.V., Haroutunian V., Roussos P.* (2019) Assessment of somatic single-nucleotide variation in brain tissue of cases with schizophrenia // Transl Psychiatry. 9, 21.
77. *Kim J., Shin J.Y., Kim J.I., Seo J.S., Webster M.J., Lee D., Kim S.* (2014) Somatic deletions implicated in functional diversity of brain cells of individuals with schizophrenia and unaffected controls // Sci Rep. 4, 3807.
78. *Sakai M., Watanabe Y., Someya T., Araki K., Shibuya M., Niizato K., Oshima K., Kunii Y., Yabe H., Matsumoto J., Wada A., Hino M., Hashimoto T., Hishimoto A., Kitamura N., Iritani S., Shirakawa O., Maeda K., Miyashita A., Niwa S.I., Takahashi H., Kakita A., Kuwano R., Nawa H.* (2005) Assessment of copy number variations in the brain genome of schizophrenia patients // Mol Cytogenet. 8, 46.
79. *Smith C.L., Bolton A., Nguyen G.* (2010) Genomic and epigenomic instability, fragile sites, schizophrenia and autism // Curr Genomics. 11, 447–469.

80. *Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Кравец В.С., Востриков В.М., Соловьев И.В., Уранова Н.А., Юров И.Ю.* (2016) Геномная нестабильность в клетках головного мозга: хромосомный мозаицизм при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 116, 86–91.
81. *Ye C.J., Regan S., Liu G., Alemara S., Heng H.H.* (2018) Understanding aneuploidy in cancer through the lens of system inheritance, fuzzy inheritance and emergence of new genome systems // Mol Cytogenet. 11, 31.
82. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю.* (2013) Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. 4, 356–367.
83. *Castellani C.A., Arking D.E.* (2020) High-risk, high-reward genetics in ASD // Neuron. 105, 407–410.
84. *Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y., Demidova I.A., Beresheva A.K., Kravetz V.S., Monakhov V.V., Kolotii A.D., Voinova-Ulas V.Y., Gorbachevskaya N.L.* (2007) Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J Med Genet. 44, 521–525.
85. *Biesecker L.G., Spinner N.B.* (2013) A genomic view of mosaicism and human disease // Nat Rev Genet. 14, 307–320.
86. *D'Gama A.M., Pochareddyk S., Li M., Jamuar S.S., Reiff R.E., Lam A.N., Sestan N., Walsh C.A.* (2015) Targeted DNA sequencing from autism spectrum disorder brains implicates multiple genetic mechanisms // Neuron. 88, 910–917.
87. *Koh H.Y., Lee J.H.* (2018) Brain somatic mutations in epileptic disorders // Mol Cells. 41, 881–888.
88. *Park S.M., Lim J.S., Ramakrishina S., Kim S.H., Kim W.K., Lee J., Kang H.C., Reiter J.F., Kim D.S., Kim H.H., Lee J.H.* (2018) Brain somatic mutations in MTOR disrupt neuronal ciliogenesis, leading to focal cortical dyslamination // Neuron. 99, 83–97. e7.
89. *Ye Z., McQuillan L., Poduri A., Green T.E., Matsumoto N., Mefford H.C., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Hildebrand M.S.* (2019) Somatic mutation: the hidden genetics of brain malformations and focal epilepsies // Epilepsy Res. 155, 106161.
90. *Liu G., Ye C.J., Chowdhury S.K., Abdallah B.Y., Horne S.D., Nichols D., Heng H.H.* (2018) Detecting chromosome condensation defects in gulf war illness patients // Curr Genomics. 19, 200–206.
91. *Vorsanova S.G., Zelenova M.A., Yurov Y.B., Iourov I.Y.* (2018) Behavioral variability and somatic mosaicism: a cytogenomic hypothesis // Curr Genomics. 19, 158–162.
92. *Okazaki S., Boku S., Otsuka I., Mouri K., Aoyama S., Shiroiwa K., Sora I., Fujita A., Shirai Y., Shirakawa O., Kokai M., Hishimoto A.* (2016) The cell cycle-related genes as biomarkers for schizophrenia // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 70, 85–91.
93. *Yang J., Yan B., Fan Y., Yang L., Zhao B., Zhu F., Zheng J., Wang W., Bai L., Zhang F., Ma X.* (2019) Identification of schizophrenia related biological pathways across eight brain regions // Behav Brain Res. 360, 1–6.
94. *Fan Y., Abrahamsen G., McGrath J.J., Mackay-Sim A.* (2012) Altered cell cycle dynamics in schizophrenia // Biol Psychiatry. 71, 129–135.

95. *Pramparo T., Lombardo M.V., Campbell K., Barnes C.C., Marinero S., Solso S., Young J., Mayo M., Dale A., Ahrens-Barbeau C., Murray S.S., Lopez L., Lewis N., Pierce K., Courchesne E.* (2015) Cell cycle networks link gene expression dysregulation, mutation, and brain maldevelopment in autistic toddlers // Mol Syst Biol. 11, 841.
96. *Gumusoglu S.B., Hing B.W.Q., Chilukuri A.S.S., Dewitt J.J., Scroggins S.M., Stevens H.E.* (2020) Chronic maternal interleukin-17 and autism-related cortical gene expression, neurobiology, and behavior // Neuropsychopharmacology. 45, 1008–1017.
97. *Wei H., Alberts I., Li X.* (2014) The apoptotic perspective of autism // Int J Dev Neurosci. 36, 13–18.
98. *Pan L., Penney J., Tsai L.H.* (2014) Chromatin regulation of DNA damage repair and genome integrity in the central nervous system // J Mol Biol. 426, 3376–3388.
99. *Paquola A.C.M., Erwin J.A., Gage F.H.* (2017) Insights into the role of somatic mosaicism in the brain // Curr Opin Syst Biol. 1, 90–94.
100. *LiCausi F., Hartman N.W.* (2018) Role of mTOR complexes in neurogenesis // Int J Mol Sci. 19, 1544.
101. *Ziats C.A., Rennert O.M., Ziats M.N.* (2019) Toward a pathway-driven clinical-molecular framework for classifying autism spectrum disorders // Pediatr Neurol. 98, 46–52.
102. *Putnam C.D., Allen-Soltero S.R., Martinez S.L., Chan J.E., Hayes T.K., Kolodner R.D.* (2012) Bioinformatic identification of genes suppressing genome instability // Proc Natl Acad Sci USA. 109, E3251–E3259.
103. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Zelenova M.A., Korostelev S.A., Yurov Y.B.* (2015) Genomic copy number variation affecting genes involved in the cell cycle pathway: implications for somatic mosaicism // Int J Genomics. 2015, 757680.
104. *Sugaya K.* (2019) Chromosome instability caused by mutations in the genes involved in transcription and splicing // RNA Biol. 16, 1521–1525.
105. *Crawley J.N., Heyer W.D., LaSalle J.M.* (2016) Autism and cancer share risk genes, pathways, and drug targets // Trends Genet. 32, 139–146.
106. *Markkanen E., Meyer U., Dianov G.L.* (2016) DNA damage and repair in schizophrenia and autism: implications for cancer comorbidity and beyond // Int J Mol Sci. 17, 856.
107. *Ho J., Cruise E.S., Dowling R.J.O., Stambolic V.* (2020) PTEN nuclear functions // Cold Spring Harb Perspect Med. 10, a036079.
108. *Erickson R.P.* (2010) Somatic gene mutation and human disease other than cancer: an update // Mutat Res. 705, 96–106.
109. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2010) Somatic genome variations in health and disease // Curr Genomics. 11, 387–396.
110. *Campbell I.M., Shaw C.A., Stankiewicz P., Lupski J.R.* (2015) Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics // Trends Genet. 31, 382–392.
111. *Wang L., Zhou K., Fu Z., Yu D., Huang H., Zang X., Mo X.* (2017) Brain development and Akt signaling: the crossroads of signaling pathway and neurodevelopmental diseases // J Mol Neurosci. 61, 379–384.
112. *Thadathil N., Hori R., Xiao J., Khan M.M.* (2019) DNA double-strand breaks: a

potential therapeutic target for neurodegenerative diseases // Chromosome Res. 27, 345–364.
113. *Hussain R., Zubair H., Pursell S., Shahab M.* (2018) Neurodegenerative diseases: regenerative mechanisms and novel therapeutic approaches // Brain Sci. 8, 177.
114. *Howell K.R., Law A.J.* (2020) Neurodevelopmental concepts of schizophrenia in the genome-wide association era: AKT/mTOR signaling as a pathological mediator of genetic and environmental programming during development // Schizophr Res. 217, 95–104.
115. *Martínez-Cué C., Rueda N.* (2020) Cellular senescence in neurodegenerative diseases // Front Cell Neurosci. 14, 16.
116. *Wilhelm T., Said M., Naim V.* (2020) DNA replication stress and chromosomal instability: dangerous liaisons // Genes (Basel). 11, E642.
117. *Horne S.D., Chowdhury S.K., Heng H.H.* (2014) Stress, genomic adaptation, and the evolutionary trade-off // Front Genet. 5, 92.
118. *Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B.* (2019) The variome concept: focus on CNVariome // Mol Cytogenet. 12, 52.
119. *Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Iourov I.Y.* (2020) Dynamic nature of somatic chromosomal mosaicism, genetic-environmental interactions and therapeutic opportunities in disease and aging // Mol Cytogenet. 13, 16.
120. *Guerreiro R., Gibbons E., Tábuas-Pereira M., Kun-Rodrigues C., Santo G.C., Bras J.* (2020) Genetic architecture of common non-Alzheimer's disease dementias // Neurobiol Dis. 142, 104946.

Т.П. Клюшник, А.Б. Смулевич, С.А. Зозуля,
Е.И. Воронова

Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели)

Психиатрия. 2021. № 1. (19). С. 6–15.

Создание клинико-биологической модели шизофрении предполагает определение исходных позиций, относящихся к концептуализации биологической и клинической природы этого заболевания. С современных позиций шизофрения рассматривается как заболевание, обусловленное нейробиологическими процессами. Они определяют его нозологическую самостоятельность, устойчивую распространенность, собственный этиопатогенез и клинические характеристики, в общем виде сформулированные в МКБ-10, DSM-5.

У истоков изучения биологической природы шизофрении стоят имена основоположников учения о *Dementia praecox* и шизофрении E. Kraepelin, E. Bleuler, А.В. Снежневского, рассматривавших установление нейробиологических механизмов, лежащих в основе эндогенного заболевания, в качестве облигатных задач актуальных и будущих научных изысканий.

В настоящее время благодаря научному прогрессу в сфере фундаментальных исследований созданы условия, способствующие раскрытию базисных биологических основ шизофрении.

Цель: представить основные положения новой клинико-биологической модели шизофрении, устанавливающей связи между нарушениями в сфере биологических процессов, определяемых нейровоспалением/воспалением, и формированием основных процессуальных дименсий — позитивных и негативных расстройств в общем психопатологическом пространстве шизофрении, на основе анализа многолетних результатов клинических и биологических исследований НЦПЗ, а также данных зарубежных поисков молекулярных основ нейроиммунных взаимосвязей.

Метод: анализ публикаций в базах PubMed/MEDLINE, РИНЦ и других источников за последние 10 лет по ключевым словам «шизофрения», «биологические гипотезы шизофрении», «нейровоспаление», «нейродегенерация»; «позитивные расстройства», «негативные расстройства», «нейроиммунные взаимосвязи», «катаболизм триптофана», «активация микроглии».

К настоящему времени предложено большое число гипотез патогенеза шизофрении, которые основываются на различных исследовательских подходах и фактическом материале, полученном в рамках генетического, иммунологического, нейрохимического, нейроморфологического и других направлений биологических исследований в психиатрии.

Нейрохимические гипотезы важнейшую роль в патофизиологии шизофрении отводят дисбалансу в дофаминергической и других нейротрансмиттерных системах. Эти гипотезы опираются на клинические наблюдения редукции выраженности психопатологических расстройств у пациентов в ответ на терапию препаратами, связывающимися преимущественно с определенными типами рецепторов, а также на модельные эксперименты, в которых исследуются поведенческие особенности экспериментальных животных с нокаутом генов ферментов, ответственных за синтез соответствующих нейротрансмиттеров [1].

Генетическими исследованиями (анализ сцепления и анализ ассоциаций на общегеномном уровне (Genome-Wide Association Studies, GWAS)) показано, что среди сотни тысяч выявляемых маркеров предрасположения наибольший риск развития шизофрении определяют полиморфизмы, связанные с нейротрансмиттерными системами [2].

Дофаминергическая гиперфункция лимбической системы и дофаминергическая гипофункция лобной коры обсуждаются как основные **нейротрансмиттерные нарушения**. Исследования последнего десятилетия также свидетельствуют, что глутаматергическая гипофункция может быть причиной этой дофаминергической дисфункции [3].

Глутаматергические гипотезы шизофрении основаны на способности антагонистов NMDA-рецепторов, таких как фенциклидин (ПХФ) и кетамин, индуцировать симптомы, подобные шизофреническим, а также на нарушениях экспрессии генов, связанных с NMDA-рецепторами. Снижение активности NMDA-рецепторов на ингибиторных ГАМКергических нейронах приводит к растормаживанию глутаматных нейронов, что, по предположению исследователей, способствует гиперактивации мезолимбических и гипоактивации мезокортикальных дофаминергических путей, т. е. приводит к морфологическим и структурным изменениям мозга, ассоциированным с психозом [4].

В целом, несмотря на то что в течение последних десятилетий нейротрансмиттерное направление биологических исследований в психиатрии (как и генетическое) являлось приоритетным, в настоящее время остаются не до конца раскрытыми неоднозначные изменения во множественных системах нейротрансмиссии при шизофрении, а также их сложные взаимосвязи [5, 6].

В рамках **нейроонтогенетических и нейродегенеративных гипотез** в качестве основного этиопатогенетического фактора развития шизофрении рассматриваются выявляемые при этом заболевании структурные и функциональные аномалии мозга, а в качестве возможной их причины — нейродегенеративные процессы. При рассмотрении нейродегенеративной природы шизофрении предполагается, что первоначально имеют место нарушения развития нервной системы на ранних онтогенетических этапах. Их формирование определяется

генетической предиспозицией, сочетающейся с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (инфекции во время беременности, стресс, травмы и др.). Эти дефекты развития мозга могут обнаруживаться уже на преморбидных этапах. Усугубление их в дальнейшем приводит к формированию более грубых структурных и функциональных аномалий мозга [7]. Это положение, в частности, поддерживается исследованиями, в которых были выявлены прогрессирующие структурные изменения в мозге в динамике заболевания после перенесенного приступа [8].

Вопрос о нейродегенеративной природе шизофрении обсуждается со времен E. Kraepelin, который ссылался на прогрессирующее снижение нейробиологических и клинических характеристик по мере старения пациентов [9].

Современными нейровизуализационными исследованиями выявлены некоторые структурные и функциональные изменения в мозге при шизофрении, свидетельствующие о нейродегенеративных процессах: снижение объема корковых областей, передней поясной извилины, островковой доли, расширение желудочков мозга, часть из которых коррелируют с выраженностью негативных расстройств (эмоциональное уплощение, апатия и др.) [10, 11]. В качестве молекулярных механизмов нейродегенерации при шизофрении рассматривался преимущественно оксидативный стресс, сопряженный с повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК). Повышенный уровень АФК инициирует каскад, приводящий к неапоптотической гибели клеток. АФК, продуцируемые в клетках, действуют как сигнальные молекулы, но их избыток приводит к изменению структуры ДНК, белков и липидов мембран, следствием чего является снижение эффективности клеточных механизмов, эксайтотоксичность, агломерация белков и апоптоз [12].

Несмотря на большую значимость существующих в настоящее время биологических гипотез шизофрении (нейротрансмиттерных, нейроонтогенетических, нейродегенеративных, вирусных и др.), необходимо отметить, что в рамках каждой из них могут быть объяснены лишь отдельные звенья, формирующие клиническую картину шизофренического процесса.

Вместе с тем одной из важнейших задач (хотя и труднорешаемой на современном уровне знаний) биологических исследований психических заболеваний становится не только выявление биологических нарушений, ассоциированных с заболеванием, но и выстраивание последовательности реализации нарушений от молекулярно-генетического уровня до совокупности клинических проявлений патологического процесса.

Применительно к исследованиям шизофрении речь в первую очередь может идти об установлении связи между нарушениями в сфере биологических процессов и формированием (взаимодействием и траекториями дальнейшего развития) основных процессуальных дименсий — позитивных и негативных расстройств, а также об обусловленном нейробиологическими нарушениями видоизменении (процессуальной деформации) конституциональных характерологических структур личности.

Сопоставление материалов и анализ данных современных нейробиоло-

гических гипотез шизофрении, содержащих попытки выстраивания клинико-биологических параллелей, свидетельствуют о том, что в качестве наиболее перспективных для решения такого рода задач выступают исследования иммунологического направления [13].

Благодаря важнейшим фундаментальным открытиям последних десятилетий [14], исследования этого направления существенно изменили взгляд на роль иммунной системы: от противоинфекционной защиты к всеобъемлющей функции поддержания гомеостаза организма вне зависимости от природы повреждающего фактора (инфекционного, механического, физического, эндогенного и др.). Новый концептуальный взгляд позволил рассматривать главный эффекторный процесс иммунной системы — воспаление — в качестве ключевого участника развития многих хронических неинфекционных заболеваний ЦНС, включая шизофрению. Эти исследования устанавливают взаимосвязи закономерностей развития эндогенного заболевания на основных этапах его течения (от дебюта до резидуальных состояний) с процессами воспаления/ нейровоспаления.

Вовлеченность воспаления в патофизиологию шизофрении подтверждается, в частности, выявлением повышенного уровня воспалительных маркеров в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов [15, 16]; результатами модельных экспериментов на животных, свидетельствующих, что с активацией воспаления как в мозге, так и в системном кровяном русле ассоциированы поведенческие нарушения, отклонения в эмоциональной и когнитивной сферах [17]; а также ассоциацией шизофрении с определенными вариантами генов иммунной системы [18].

Показано, что уровень активации воспалительных реакций коррелирует с тяжестью патологического процесса в мозге при шизофрении, интенсивность которого определяет выраженность психопатологической симптоматики в соответствии с регистрами тяжести психической патологии [19], а также балльной оценкой по формализованным психометрическим шкалам (PANSS, CGI) [20].

На основе анализа фундаментальных зарубежных исследований, а также результатов изучения воспаления/нейровоспаления, проводимого совместно биологами и клиницистами НЦПЗ (директор — профессор Т.П. Клюшник), разработана **клинико-биологическая модель шизофрении** [21]. В рамках концептуализации этой модели реализована попытка установления связи между нарушениями в сфере биологических процессов, определяемых нейровоспалением/ воспалением, и формированием основных процессуальных дименсий — позитивных и негативных расстройств в общем психопатологическом пространстве шизофрении, а также сформулирована новая парадигма соотношений этих дименсиональных структур.

Прежде чем обратиться к рассмотрению установленных клинико-биологических взаимозависимостей и определению перспектив дальнейших исследований, создающих условия не только для разработки новых терапевтических и диагностических подходов, но и для верификации (определения валидности) психопатологических моделей шизофрении, необходимо остановиться на основных механизмах воспаления, определяющих нейроиммунные связи.

Главными эффекторными клетками воспалительного процесса в ЦНС является микроглия. Микроглия составляет от 10 до 20% всех клеток в ЦНС и выполняет, по существу, функции различных классов иммуноцитов, циркулирующих в кровяном русле. Процесс нейровоспаления связан с активацией микроглии и сопровождается ее морфологическими и функциональными изменениями. Активированная микроглия синтезирует повышенный уровень провоспалительных цитокинов, вызывающих нейротрансмиттерный дисбаланс, а также различные цитотоксические факторы, способствующие нейродегенеративным процессам.

Нейротрансмиттерный дисбаланс, связанный с провоспалительным статусом, определяется активацией фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО), направляющего катаболизм незаменимой аминокислоты триптофана по кинурениновому пути, что приводит к избыточному образованию кинуреновой кислоты (KYNA), являющейся единственным эндогенным антагонистом NMDA-глутаматных рецепторов. Повышенный уровень KYNA рассматривается в качестве причины дисбаланса в глутаматергической и дофаминергической системах. Реципрокно уменьшается активность серотонинового пути катаболизма триптофана, что приводит к снижению уровня серотонина и мелатонина. С активацией кинуренинового пути ассоциировано также снижение синтеза мозгового нейротрофического фактора (BDNF), вовлеченного в процессы нейропластичности [22–25].

Помимо провоспалительных цитокинов, активированная микроглия синтезирует большое количество цитотоксических молекул, таких как активные формы кислорода (АФК), азота (АФА), глутамат, аспартат и др. Избыток нейротоксических метаболитов приводит к изменению структуры ДНК, белков и липидов мембран, следствием чего является снижение эффективности клеточных механизмов, эксайтотоксичность, агломерация белков и нейродегенерация [26]. Нейротоксические метаболиты, в частности хиноленовая кислота, образуются также в ходе кинуренинового пути катаболизма триптофана.

С воспалением тесно связана также дисфункция системы свертывания (коагуляции) крови, которая в свете исследований последних лет также рассматривается в качестве потенциального механизма нейродегенерации. Ухудшение агрегационных показателей крови, связанное с активацией тромбоцитов и образованием спонтанных кровяных сгустков, вызывающих повышенное тромбообразование, способствует ишемизации и дегенерации клеточных элементов мозга [27]. Показано, что дисбаланс коагуляционной системы ассоциирован с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления [28, 29], а ряд показателей тромбодинамики коррелирует с выраженностью негативных расстройств у пациентов с шизофренией [30, 31].

Таким образом, единый процесс нейровоспаления является объединяющим для различных молекулярных механизмов, на которых ранее были построены кинуреновая [32], нейроонтогенетические и нейродегенеративные [33] гипотезы шизофрении.

В рамках новой клинико-биологической модели ключевая роль отводится процессу нейровоспаления, который определяет генез как негативных, так и по-

зитивных расстройств. Вместе с тем их формирование происходит по двум принципиально различным, хотя и взаимосвязанным механизмам, обусловленным активацией микроглии — главного эффектора воспаления в мозге (рис. 1).

В основе первого из этих механизмов, связанного с развитием обратимых позитивных симптомокомплексов, лежит дисбаланс в нейротрансмиттерных системах, формирующийся вследствие влияния провоспалительных цитокинов на катаболизм триптофана. Другой механизм, определяющий развитие негативных симптомокомплексов, ассоциирован с влиянием цитотоксических метаболитов на процессы нейродегенерации. В схему также включен еще один потенциальный механизм формирования негативных расстройств, не связанный с активацией микроглии, но обусловленный влиянием воспаления на систему коагуляции крови (система гемостаза).

Формированию двух психопатологических дименсий — позитивных и негативных расстройств — в рамках единого процесса воспаления соответствует новый взгляд на их соотношение — внутренние корреляции в клиническом пространстве шизофрении.

Важно отметить, что, хотя процесс воспаления/нейровоспаления не является специфичным для шизофрении, в совокупности со специфической генетической предрасположенностью, а именно с определенными вариантами генов, ассоциированными с нейротрансмиттерными системами, факторами иммунного ответа, а также с нейропластичностью, этот процесс становится определяющим для развития характерной для шизофрении психопатологической симптоматики. Воспалительные реакции способствуют усилению генетически уязвимых патофизиологических механизмов, что находит отражение в формировании клинически значимой психопатологической симптоматики шизофрении. Это положение может служить также обоснованием нозологической самостоятельности шизофрении с ее специфическими психопатологическими характеристиками.

В рамках предложенной клинико-биологической модели позитивные и негативные расстройства рассматриваются как самостоятельные, симультанно (синхронно) формирующиеся по относительно независимым молекулярным механизмам и определяющие общее психопатологическое пространство шизофрении.

Характеристики клинических проявлений, а также разнообразное сочетание этих расстройств (позитивные и негативные дименсии) могут быть объяснены различными сочетаниями полиморфизмов генов, определяющих нарушения в метаболических системах, вовлеченных в формирование процессуальных психопатологических расстройств, а также различной активностью этих процессов.

Сформированному на базе клинико-биологических исследований представлению о негативных и позитивных расстройствах как о двух патогенетически самостоятельных образованиях должна соответствовать и новая парадигма взаимосвязей/внутренних корреляций этих двух процессуально обусловленных дименсий, а также модуса их взаимодействия с конституционально обусловленными и нажитыми патохарактерологическими структурами[1]. Расстройства

[1] Принятие новой парадигмы означает отказ от ранее выдвигавшихся концепций

личности (РЛ), видоизменяющиеся как в статике — типологически, так и в динамике — деформация траектории развития личности, связанная с воздействием процессуальных дименсий, представляют в соответствии с концептуализируемой моделью облигатную составляющую психопатологического пространства шизофрении.

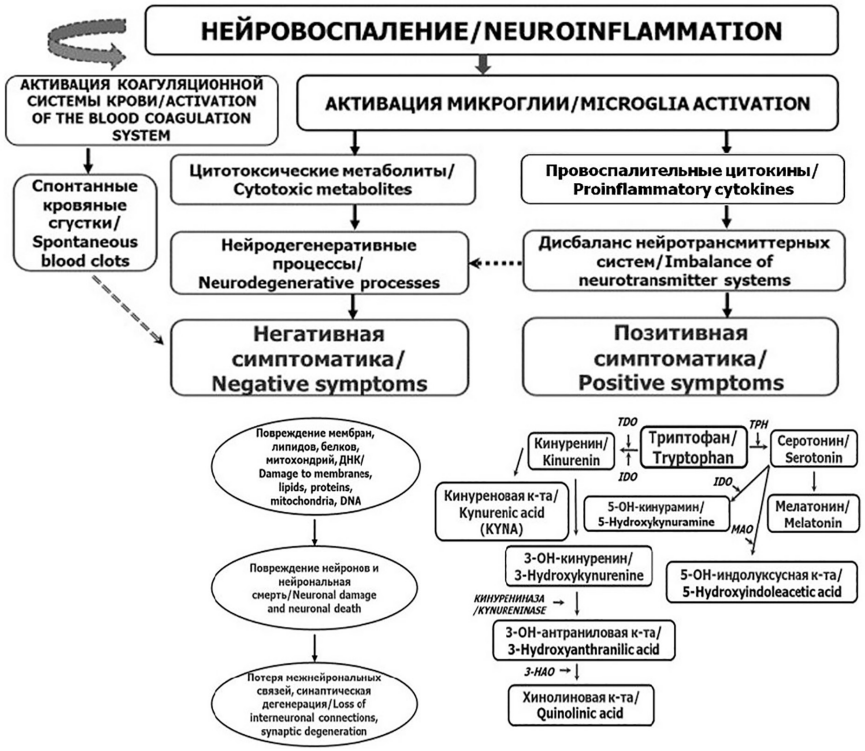


Рис. 1. Молекулярные механизмы развития негативной и позитивной симптоматики при шизофрении

соотношения позитивных/негативных расстройств — клинического единства (Jackson J., 1875), рядоположенности и, предположительно, сходства по генезу негативных/позитивных расстройств (Leongard K., 1936; Ey H., 1955), полярных в плане оценки клинической значимости позитивных расстройств концепций, либо как превалирующих по клиническому и диагностическому потенциалу (Langfeld G., 1939; Schneider K., 1957), либо как вторичных, лишенных нозологической специфичности и диагностической достоверности, провоцированных психогенно или отражающих различные функциональные воздействия (реакцию личности на психическое заболевание и проч.) (Bleuler E., 1972; Strauss J.S., 1974) концепций рядоположенности явлений шизофренического дефицита и патохарактерологических расстройств (психопатоподобный дефект).

Анализ внутренних корреляций показал, что негативные и позитивные образования в рамках взаимодействия в пространстве общих синдромов обнаруживают различные психопатологические функции, а также дифференцированное воздействие на конституциональные и нажитые патохарактерологические структуры.

В соответствии с проведенным лонгитудинальным анализом клинического материала рассматриваемые дименсиональные структуры (негативные и позитивные образования) имеют собственные относительно независимые траектории развития. При этом рассматриваемые траектории не разъединены в рамках отдельных форм (негативная и позитивная шизофрения), как это представлено в моделях J.S. Strauss и T. Crow, но образуют сложную систему взаимодействий [34, 35].

Как свидетельствуют собственные наблюдения и данные ряда исследований, траектория развития негативных психопатологических симптомокомплексов, определяемая J.S. Strauss с соавт. (1974) и J.T. Crow (1985) как самостоятельная форма эндогенного заболевания — «негативная шизофрения», при оценке с позиций новой парадигмы представляет собой лишь один из вариантов, наблюдающихся при заболеваниях эндогенного круга коморбидных соотношений негативных дименсий с позитивными, а именно: модус разнонаправленной по отношению к позитивным дименсиям динамики.

Выделено три реализующихся в процессе эндогенного заболевания варианта перекрывания траекторий развития негативной и позитивной симптоматики: 1 — симультанно-прогредиентный; 2 — разнонаправленный (полярные векторы); 3 — симультанно-фазный (фазный дефект [36]).

Кросс-секционный анализ показал, что позитивные и негативные дименсии, образующие клиническое пространство шизофрении, выступая в качестве независимых психопатологических образований, обнаруживают дифференцированные психопатологические функции, а также дифференцированное воздействие на конституциональные и нажитые патохарактерологические структуры.

Негативные расстройства выступают в качестве «базисных», непосредственно связанных с эндогенным процессом образований [6, 34]. По данным исследования G. Rooijen с соавт. [37], проведенного с применением сетевого анализа, позволяющего на статистически достоверном уровне обнаружить внутренние корреляции («сети») между психопатологическими феноменами и определять степень их клинической значимости, негативные расстройства относятся к «центральным»[2], наиболее патогномоничным и этиогенетически опосредованным симптомокомплексам шизофрении.

В аспекте взаимодействия с позитивными симптомокомплексами негативные образования выступают в качестве «трансформеров» — видоизменяют/деформируют характеристики первоначально нозологически нейтральных расстройств (астения, кататония, обсессивно-компульсивное расстройство, диссо-

[2] Центральные симптомы на статистическом уровне — психопатологические образования, непременно обнаруживающиеся в клиническом пространстве конкретного нозологического конструкта, не изменяющиеся под воздействием вторичных переменных и имеющие наибольшее число интеркорреляционных связей с иными симптоматическими доменами.

циация и др.) до уровня предпочтительных для шизофрении психопатологических дименсий.

Позитивные симптомокомплексы в соответствии с представлениями, нашедшими подтверждение в ряде публикаций, при взаимодействии с негативными дименсиями приобретают функции «модераторов»: усиливают, амплифицируют, расширяют спектр проявлений негативных расстройств.

Воздействие процессуальных дименсий (негативные и позитивные образования) на структуру конституциональных личностных аномалий проявляется, как показывают данные проведенных исследований, деформацией патохарактерологических симптомокомплексов (выраженность и клиническая дифференциация которой определяется как тяжестью негативных изменений, так и модусом соучастия позитивных дименсий).

Соответственно выделено три стадии деформации конституциональных личностных структур:

1. амплификация РЛ;

2. частичная редукция преморбидных свойств, нарушающая их кластерную структуру (основа деформации на этих стадиях — негативные расстройства);

3. элиминация проявлений конституциональных аномалий (под воздействием негативных расстройств) с формированием «новой» (псевдопсихопатия), «реминисцентной» личности (на базе редуцированных позитивных расстройств).

Исследования, проводимые в НЦПЗ, показали, что экспериментальные данные, относящиеся к процессам нейровоспаления, не только открывают новые перспективы изучения генеза шизофрении, но и создают условия для установления взаимосвязей сложных нейробиологических процессов с важнейшими клиническими проявлениями эндогенного заболевания.

Этот подход предусматривает учет уровня воспалительных маркеров и оценку динамики их изменения в ходе течения заболевания, что расширяет возможности диагностики шизофрении (в том числе на продромальных этапах, ограниченных лишь признаками амплификации, деформации характерологического склада личности, опосредованной воздействием негативных расстройств), мониторинга состояния пациентов в плане превенции экзацербаций, предикции формирования ремиссий (связанных с процессами затухания воспаления) и резидуальных псевдопсихопатических состояний и определения завершения процессуальной активности заболевания.

Представленная психопатологическая модель замкнутого на характерологических расстройствах цикла (дебют с амплификацией конституциональных аномалий — резидуальные состояния — формирование псевдопсихопатий) получает патогенетическое обоснование на базе данных о последовательной процессуально обусловленной смене этапов выраженности нейровоспаления. Так, высокому уровню маркеров воспаления, выявляемому в дебюте и на этапах активного течения заболевания, соответствуют явления амплификации и процессуально обусловленной деформации РЛ. В свою очередь, снижение интенсивности воспаления совпадает с завершением процессов, деформирующих патохарактерологические структуры, — происходит нивелировка конституциональных личностных свойств.

В отечественной литературе траектория псевдопсихопатий рассматривается вне процессуального поля: либо как самостоятельное, реализующееся независимо от эндогенного процесса развитие [38], либо как постпроцессуальное развитие личности [39]. Материалы нейробиологических и клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие в НЦПЗ и других научных центрах, создают условия для определения (в порядке рабочей гипотезы) траектории развития псевдопсихопатических состояний. Показано, что на отдаленных этапах течения шизофрении интенсивность нейровоспаления снижается, но не достигает «контрольного» уровня [20, 40, 41]. В клиническом аспекте факт затухания, но неполного завершения нейровоспаления может означать завершение активного течения заболевания (и переход расстройства на уровень пограничной психической патологии), но не окончание развития психического расстройства. В свете верифицированного ослабления процессов воспаления и клинически устанавливаемой стабильности патохарактерологической структуры сформировавшейся псевдопсихопатии правомерно отказаться от интерпретации дальнейшего развития расстройства в рамках персистирующего малопрогредиентного течения эндогенного процесса. Вместе с тем, учитывая психопатологические характеристики нажитых психопатий, не представляется возможным квалифицировать их траекторию и в рамках динамики, свойственной врожденным конституциональным аномалиям.

Соответственно, учитывая приведенные выше параметры затухающих процессов воспаления (свидетельствующих о завершении процессуального этапа заболевания), а также установленные психопатологическими исследованиями данные о структуре псевдопсихопатий как о нажитой, т. е. не совпадающей со статикой и динамикой конституциональных аномалий, правомерной представляется квалификация динамики псевдопсихопатий в рамках постпроцессуального шизофренического диатеза.

Разработанная клинико-биологическая модель (новая парадигма взаимодействия негативных/позитивных расстройств и РЛ) способствует изменению концептуальных подходов к методике купирования психопатологических проявлений шизофрении.

Полученные данные позволяют уточнить некоторые общие положения, относящиеся к фармакотерапии эндогенных процессуальных расстройств.

Основываясь на модели шизофрении, включающей две процессуальные дименсиональные структуры, в качестве целевых симптомокомплексов при назначении психотропных средств рассматриваются как дефицитарные, так и позитивные расстройства.

Изолированное воздействие на одну из дименсиональных структур без учета взаимодействующих с ней других психопатологических и личностных расстройств не позволит обеспечить значимого прогресса в состоянии пациента, особенно в тех случаях, когда эти симптомокомплексы обнаруживают тенденцию к взаимной амплификации и ретенции, приводящей в конечном итоге к значительной лекарственной резистентности.

Соответственно, обоснованным представляется симультанное медикамен-

тозное воздействие как на негативные, так и позитивные расстройства, включая в качестве возможной аугментации психотропной терапии препараты, снижающие уровень нейровоспаления. Благодаря фармакогенно обусловленной редукции позитивных симптомокомплексов минимизируется их амплифицирующее влияние на негативные расстройства. Кроме того, блокируется возможность утяжеления шизофренического дефекта за счет трансформации позитивной симптоматики в дефицитарные структуры.

Литература

1. *Sumiyoushi T, Kunugi H, Nakagone K.* Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia // Front. Neurosci. 2014;8:395:1–5.
2. *Devor A, Andreassen OA, Wang Y, Mäki-Marttunen T, Smeland OB, Fan C-C, Schork AJ, Holland D, Thompson WK, Witoelar A, Chen C-H, Desikan RS, McEvoy LK, Djurovic S, Greengard P, Svenningsson P, Einevoll GT, Dale AM.* Genetic evidence for role of integration of fast and slow neurotransmission in schizophrenia // Mol. Psychiatry. 2017;22(6):792–801.
3. *McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD.* Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment // World Psychiatry. 2020;19(1):15–33.
4. *Moghaddam B, Javitt D.* From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment // Neuropsychopharmacology. 2012;37:4–15.
5. *Pickar D, Litman RE, Eric Konicki P, Wolkowitz OM, Breier A.* Neurochemical and neural mechanism of positive and negative symptoms in schizophrenia // Mod. Probl. Pharmacopsychiatry. 1990;24:124–151.
6. *Galderisi S, Merlotti E, Mucci A.* Neurobiology background of negative symptoms. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015;265(7):243–258.
7. *Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA.* Schizophrenia risk from complex variation of complement component. Nature. 2016;11;530(7589):177–183.
8. *Rund BR.* Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? // Nordic Journal of Psychiatry. 2009;63:196–201.
9. *Kraepelin E.* Dementia Praecox and Paraphrenia // Huntington, NY: Kreiger; 1971.
10. *Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Newmark R, Goldstein KE, Zelmanova Y, Glanton CF, Torosjan Y, New AS, Lo JN, Mitropoulou V, Siever LJ.* Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients // Schizophr. Res. 2008;101(1–3):111–123.
11. *Koutsouleris N, Gaser C, Jager M, Bottlender R, Frodl T, Holzinger S, Schmitt GJ, Zetzsche T, Burgermeister B, Scheuerecker J, Born C, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM.* Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study // NeuroImage. 2008;39(4):1600–1612.
13. *Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S.* Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases // Molecules. 2019;24(8):1583.

14. *Maes M, Sirivichayakul S, Matsumoto AK, Maes A, Michelin AP, de Oliveira Semeão L, de Lima Pedrão JV, Moreira EG, Barbosa DS, Geffard M, Carvalho AF, Kanchanatawan B.* Increased levels of plasma tumor necrosis factor-D mediate schizophrenia symptom dimensions and neurocognitive impairments and are inversely associated with natural igm directed to malondialdehyde and paraoxonase 1 activity // Mol. Neurobiol. 2020;57(5):2333–2345.
14. *Wagner H.* Endogenous TLR ligands and autoimmunity // Adv. Immunol. 2006;91:159–173.
16. *Gallego JA, Blanco EA, Husain-Krautter S, Madeline Fagen E, Moreno-Merino P, Del Ojo-Jiménez JA, Ahmed A, Rothstein TL, Lencz T, Malhotra AK.* Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis // Schizophr. Res. 2018;202:64–71.
17. *Wang AK, Brian J, Miller BJ.* Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression // Schizophr. Bull. 2018;44(1):75–83.
18. *Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB.* Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment // Lancet Psychiatry. 2015;2(3):258–270.
19. *Müller N.* Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations // Schizophr. Bull. 2018;44(5):973–982.
19. *Снежневский АВ.* Шизофрения. Клиника и патогенез. М., 1969.
20. *Клюшник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА.* Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов // Журнал неврологии и психиатрии им.и С.С. Корсакова. 2014;114:2:37–41.
21. *Смулевич АБ.* Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении. М.: МЕДпресс-информ, 2020.
22. *Gibney SM, McGuinness B, Prendergast C, Harkin A, Connor TJ. Poly I.* C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression // Brain Behav. Immun. 2013;28:170–181.
24. *Fazio F, LionettoL, Curto M, Iacovelli L, Cavallari M, Zappulla C, Ulivieri M, Napoletano F, Capi M, Corigliano V, Scaccianoce S, Caruso A, Miele J, De Fusco A, Di Menna L, Comparelli A, De Carolis A, Gradini R, Nisticò R, De Blasi A, Girardi P, Bruno V, Battaglia G, Nicoletti F, Simmaco M.* X anthurenic acid activates MGLU2/3 metabotropic glutamate receptors and is a potential trait marker for schizophrenia // Sci. Rep. 2015;5:17799.
25. *Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F, Nakajima S, Chung JK, Gerretsen P, Kim J, Takeuchi H, Chakravarty MM, Remington G, Graff-Guerrero A.* Kynurenic acid in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // Schizophr. Bull. 2017;43(4):764–777.
26. *Haroon E, Miller AH, Sanacora G.* Infl ammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders // Neuropsychopharmacology. 2017;42(1):193–215.

27. *Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S.* Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases // Molecules. 2019;24(8):1583.
28. *Hoirisch-Clapauch S, Amaral OB, Mezzasalma MA, Panizzutti R, Nardi AE.* Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia // Transl. Psychiatry. 2016;6(1):e704.
28. *Witkowski M, Landmesser U, Rauch U.* Tissue factor as a link between infl ammation and coagulation. Trends Cardiovasc // Med. 2016;26(4):297–303.
29. *Брусов ОС, Симашкова НВ, Карпова НС, Фактор МИ, Никитина СГ*. Повышенная свертываемость плазмы крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией: тромбодинамические показатели гиперкоагуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019,1:45–49.
30. *Брусов ОС, Олейчик ИВ, Карпова НС, Фактор МИ, Сизов СВ.* Корреляционная связь тромбодинамических показателей коагуляции и негативных синдромов у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;12:86–91.
31. *Quaegebeur A, Lange C, Carmeliet P.* The neurovascular link in health and disease: molecular mechanisms and therapeutic implications // Neuron. 2011;71(3):406–424.
32. *Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G.* The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder // Neuropharmacology. 2017;112(PtB):297–306.
33. *Weinberger DR.* Future of days past: neurodevelopment and schizophrenia // Schizophr. Bull. 2017;43(6):1164–1168.
34. *Strauss JS, Carpenter W, Bartko J. Part III*. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs // Schizophr. Bull. 1974;1(11):61–69.
35. *Crow T.* The two-syndrome concept: origins and current status // Schizophr. Bull. 1985;11(3):471–488.
36. *Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, Goldman M.* Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome // Schizophr. Res. 2000;51:185–201.
37. *Van Rooijen G, Isvoranu AM, Meijer CJ, van Borkulo CD, Ruhé HG, de Haan L.* A symptom network structure of the psychosis spectrum // Schizophr. Res. 2017;189:75–83.
38. *Молочек АИ.* Психореактивные механизмы при шизофрении // Проблемы судебной психиатрии. М., 1941. Вып. 3:94–117.
39. *Снежневский АВ.* Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М., 1972.
40. *Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Клюшник ТП.* Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(12):60–64.
41. *Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C.* Effects of infl ammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review // J. Neuroinflammation. 2020;17(1):56.

И.И. Мирошниченко, Н.В. Баймеева,
А.И. Платова, В.Г. Каледа

Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических препаратов в повседневной психиатрической практике

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т. 123. № 5. С. 145–152.

Шизофрения — серьезное хроническое психическое заболевание, поражающее более 21 млн человек во всем мире ежегодно [1]. Общеизвестно, что основу медикаментозного лечения позитивных и негативных симптомов шизофрении [2] составляют антипсихотические препараты (АП). Недостаточный ответ на терапию, некомплаентность и/или побочные реакции часто препятствуют достижению оптимального терапевтического эффекта. Поэтому для управления лечением рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [3, 4] антипсихотических препаратов для уточнения соответствия их плазменных концентраций терапевтическому диапазону, который находится выше минимальной эффективной концентрации и ниже токсичного уровня [5, 6]. Мониторинг направлен на выявление причин недостаточного клинического ответа, будь то лекарственная неэффективность или низкая приверженность терапии. С другой стороны, ТЛМ сводит к минимуму риск нежелательных лекарственных реакций, а также способствует повышению экономической эффективности психофармакотерапии [7].

Для ТЛМ необходимы аналитические методы, дающие быстрые результаты (не более 48 ч после забора биоматериала). В настоящее время высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) составляет основу для таких исследований благодаря своей чувствительности, селективности, скорости и соотношению «цена–эффективность» [8, 9]. Главные преимущества этого подхода заключаются в повышенной специфичности (особенно по сравнению с методами газовой хроматографии, которые имели ограниченное применение в разделении АП), высокой производительности и скорости разработки методики, отсутствии необходимости в дорогих специфических реагентах, а также относительно низкой стоимости анализа (за исключением затрат на само оборудование).

Цель исследования — установить долю наблюдений с концентрациями АП, находящихся внутри терапевтического диапазона, в условиях рутинной клинической практики, в том числе при терапии несколькими препаратами. Для антип-

сихотиков с активными метаболитами оценивали суммарную активную антипсихотическую фракцию — АМ. Для оценки межиндивидуальной вариабельности кинетики АП использовали отношение концентрация/доза (C/D).

Материал и методы

В исследование были включены 187 пациентов, госпитализированных в Научный центр психического здоровья (Москва) с диагнозом шизофрении (F20) или шизотипического расстройства (F21).

Критерии включения: наличие подписанного информированного согласия; подтвержденный диагноз шизофрении или шизотипического расстройства (по МКБ-10); необходимость в назначении АП.

Критерии невключения: другие диагнозы (биполярное расстройство, аутизм и др.); наличие алкогольной или наркотической зависимости.

Выборка была представлена преимущественно молодыми мужчинами (93,0%), с долей курящих 37,4%. Средний возраст составлял 27,8±8,1 года, а масса тела — 79,8±15,6 кг. Исходная тяжесть заболевания по шкале PANSS в баллах равнялась 103,2±17,67 [98,43; 108,08] (в квадратных скобках приведен 95% доверительный интервал — ДИ). Больные в 41,1% случаев находились на монотерапии, остальные 58,9% пациентов получали 2 АП и более.

Исследование было одобрено Комитетом по этике НЦПЗ и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Пациенты получали хлорпромазин (ХЛП) в дозе 151,1±103,9 мг/сут, галоперидол (ГАЛ) — 15,0±9,2 мг/сут, зуклопентиксол (ЗУК) — 29,4±19,0 мг/сут, клозапин (КЛО) — 129,0±72,0 мг/сут, рисперидон (РИС) — 6,4±1,8 мг/сут, кветиапин (КВЕ) — 464±337 мг/сут, арипипразол (АРИ) — 18,4±7,9 мг/сут и оланзапин (ОЛА) — 15,8±5,1 мг/сут.

Дозировку АП, сопутствующую терапию и индивидуальные характеристики пациентов регистрировали в индивидуальной регистрационной карте (ИРК), специально разработанной для ТЛМ.

Исследование было проспективным, наблюдательным, открытым. Пациенты получали курс из одного или нескольких АП [10].

При линейности кинетики препарата его стационарный уровень наблюдается через 4–5 периодов полувыведения (T1/2). Для изучаемых АП для этого достаточно 1 нед., после чего можно проводить мониторинг [3]. Образцы крови собирали в вакутейнеры с активатором свертывания (для получения сыворотки) на уровне остаточных концентраций не позднее 21–24 ч после приема очередной дозы.

Лечащие врачи были проинформированы о важности ТЛМ для оптимизации антипсихотической терапии и строго соблюдали правила своевременного забора крови. Значения концентраций сообщались врачам в течение 48 ч вместе с предлагаемой коррекцией дозы на основе остаточных уровней АП.

Лекарственный мониторинг АП проводили для остаточных минимальных равновесных концентраций (trough concentrations), образцы собирали не позднее

чем через 21–24 ч после последнего приема лекарств. Образцы сыворотки готовили следующим образом: 5 мл венозной крови собирали в вакутейнеры с активатором свертывания. Врачей информировали об измеренных сывороточных уровнях АП совместно с предлагаемой коррекцией режима дозирования в течение 48 ч.

Наборы для определения АП и их активных метаболитов ХЛП, ГАЛ, ЗУК, КЛО, РИС, КВЕ, ОЛА, норклозапина (N-десметилклозапин, НОР), 9-гидроксирисперидона (9-ОН-РИС) были приобретены у «Sigma-Aldrich» (Сент-Луис, Миссури, США), АРИ и дегидроарипипразола (ДГА) — у «Santa Cruz Biotechnology Inc.» (США).

Для совместного количественного определения АП в сыворотке крови человека предварительно был разработан метод ВЭЖХ-МС/МС [11]. Аналиты и внутренний стандарт (анастрозол) выделяли из матрицы жидкостной экстракцией с дальнейшим разделением на колонке Zorbax Bonus-RP. Подвижная фаза — градиент 0,2% раствора муравьиной кислоты в ацетонитриле (об./об.). Ионизацию проводили электрораспылением в положительном режиме при ионном напряжении +4000 В, детекция осуществлялась по схеме мониторинга множественных реакций (MRM).

Система ВЭЖХ-МС/МС включала бинарный насос Agilent серии 1200, автодозатор, соединенные с тройным квадруполем (Agilent 6410-2K, «Agilent Technologies», США) с помощью источника ионизации. Анализ сигналов детектора выполняли в программе Agilent MassHunter B.01.04.

Калибровочные зависимости для АРИ, ДГА, ХЛП, КЛО, НОР и КВЕ были линейными в диапазоне концентраций 1–1000 нг/мл с нижним пределом количественного определения (НПКО), равным 1,0 нг/мл. ГАЛ, ОЛА, РИС, палиперидон и ЗУК показали линейность методики в диапазоне концентраций 0,5–100 нг/мл при НПКО 0,5 нг/мл.

Валидация метода показала приемлемые параметры чувствительности, специфичности, прецизионности (с коэффициентами вариации <5,8%) и точности, степени экстракции и стабильности аналитов.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v. 22 [12]. Различия величин с нормальным распределением тестировали с помощью t-критерия Стьюдента или дисперсионного анализа (ANOVA). Проверку различий для непараметрических данных выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса (более двух независимых выборок). Корреляционный анализ связи концентрация–доза проводили с помощью критерия Спирмена. Регрессионный анализ осуществляли методом взвешенных наименьших квадратов с построением оптимальной базовой модели, включающей дозу в качестве независимой переменной и концентрацию в качестве зависимой переменной.

Результаты

Всего было проанализировано 265 биообразцов, в результате чего получено 421 наблюдение концентрации для исходных лекарственных веществ и 203 измерения концентрации активных метаболитов. Если концентрация препарата

без активного метаболита была ниже НПКО, то пациент рассматривался как некомплаентный, и его данные исключали из статистического анализа. Если уровень только одного компонента активной антипсихотической фракции (для препаратов, имеющих активные метаболиты) был ниже НПКО, то концентрацию этого компонента принимали за величину 0,2*НПКО и включали в анализ. Средние значения измеренных остаточных концентраций и стандартные отклонения представлены в табл. 1.

Таблица 1. Связь между остаточной концентрацией и суточной дозой антипсихотиков

Препараты и активные метаболиты	Образцы (*n*)	Доза (мг/сут)	Концентрация (нг/мл/мг)	Уравнение регрессии (Y=B0+B1¨X)	*p*-величина*	C/D (условные единицы)
АРИ (D)	36	18,4±7,9	441,8±358,8	C=-64,3+26,8¨D	<0,001	23,0±15,4
ДГА (M)			124,0±116,1	C=-32,6+8,3¨D	0,001	6,3±4,3
Σ (АРИ+ДГА)			565,7±456,6	C=-96,9+35,1¨D	<0,001	29,3±18,5
КЛО (D)	98	129,0±72,0	440±442	C=198,8+2,1¨D	0,001	4,0±4,2
НОР (M)			89,0±82,8	C=15,5+0,6¨D	<0,001	0,8±0,6
ХЛП	45	151,1±103,9	74,5±138,6		0,367	0,87±1,35
ГАЛ	44	15,0±9,2	13,0±12,9	C=-0,8+0,9¨D	<0,001	0,86±0,78
ОЛА	60	15,8±5,1	49,3±41,2	C=13,7+2,6¨D	0,019	3,6±2,5
РИС (D)	68	6,4±1,8	20,9±24,1		0,079	3,2±3,7
9-ОН-РИС (M)			34,4±26,6		0,091	5,3±3,9
Σ (РИС+9-ОН-РИС)			55,2±44,1	C=13,8+6,3¨D	0,047	8,5±6,4
КВЕ	41	464±337	523±389	C=-53,1+0,9¨D	<0,001	0,79±0,93
ЗУК	39	29,4±19,0	30,3±27,9	C=16,3+0,6¨D	0,019	1,30±1,77

*Примечание: n — количество образцов; C/D — соотношение концентрация/доза; D — родительское вещество; M — метаболит; X — доза; Y — концентрация; * — двусторонняя значимость коэффициента корреляции Спирмена. Величины представлены как среднее ± стандартное отклонение.*

Концентрации ниже терапевтического коридора могут предупреждать о неэффективности лечения, концентрации выше НПКО — о риске побочных эффектов. Границы приемлемого терапевтического диапазона в виде 4-уровневых

рекомендаций для ТЛМ антипсихотиков приведены в табл. 2. В целом 48% сывороточных уровней АП находились в приемлемых границах, однако 30% из них были ниже этого интервала (субтерапевтический уровень), а 22% — выше.

Таблица 2. Диапазоны определения концентрации антипсихотиков

Препарат	Терапевтический диапазон (нг/мл)	Субтерапевтический диапазон (%)	Терапевтический диапазон (%)	Условно-терапевтический диапазон (%)	Уровень рекомендаций для применения в ТЛМ**
АРИ	100–500*	14	47	39	2
ХПН	30–300	66	23	11	2
КЛО	350–600	51	25	24	1
ГАЛ	2–17	18	55	27	1
ОЛА	20–80	19	61	20	1
РИС	20–60*	26	49	25	2
КВЕ	100–600	5	76	19	2
ЗУК	5–100	13	82	5	3
Всего		30	49	21	

*Примечание: * — включая концентрацию активного метаболита; ** — Уровень 1: настоятельно рекомендуется; Уровень 2: рекомендуется; Уровень 3: полезно; Уровень 4: потенциально полезно.*

Наибольшая (66%) частота субтерапевтических концентраций наблюдалась у ХЛП, поскольку этот препарат применялся только в комбинации с другими антипсихотиками. Около 50% измеренных концентраций КЛО также находились в субтерапевтическом диапазоне. Наибольшая (39%) частота условно-токсических концентраций наблюдалась у АРИ, что расценивалось как потенциальный фактор риска побочных реакций. В целом высокие уровни наблюдались в 22% всех измерений, из которых в 33 случаях концентрации были потенциально токсичными, соответствующими тревожному уровню (laboratory alert), который определяли как уровень препарата в крови, в 3 раза превышающий верхний предел терапевтического диапазона. В этом случае сотрудники лаборатории немедленно информировали врачей о необходимости снижения дозы.

Отношение концентрация/доза. В табл. 1 показана связь между остаточной концентрацией АП и суточной дозой, формализованная линейными регрессионными моделями. Поскольку один и тот же препарат вводился в разных дозах, влияние индивидуальных характеристик оценивали на C/D в нг/мл/мг. Эта величина центрирована на уровне остаточной концентрации, соответствующей дозе 1 мг/сут. Существенная вариабельность величины C/D, наблюдаемая у всех АП, показана на гистограммах (рис. 1, 2). Как можно убедиться, распределение этой

величины носит полимодальный характер, что свидетельствует о разнородности выборки пациентов, наблюдаемой в реальной врачебной практике. Уровни активных антипсихотических фракций (АМ) для АРИ и РИС после нормирования на дозу также демонстрировали мультимодальность и высокую дисперсию распределения (см. рис. 2).

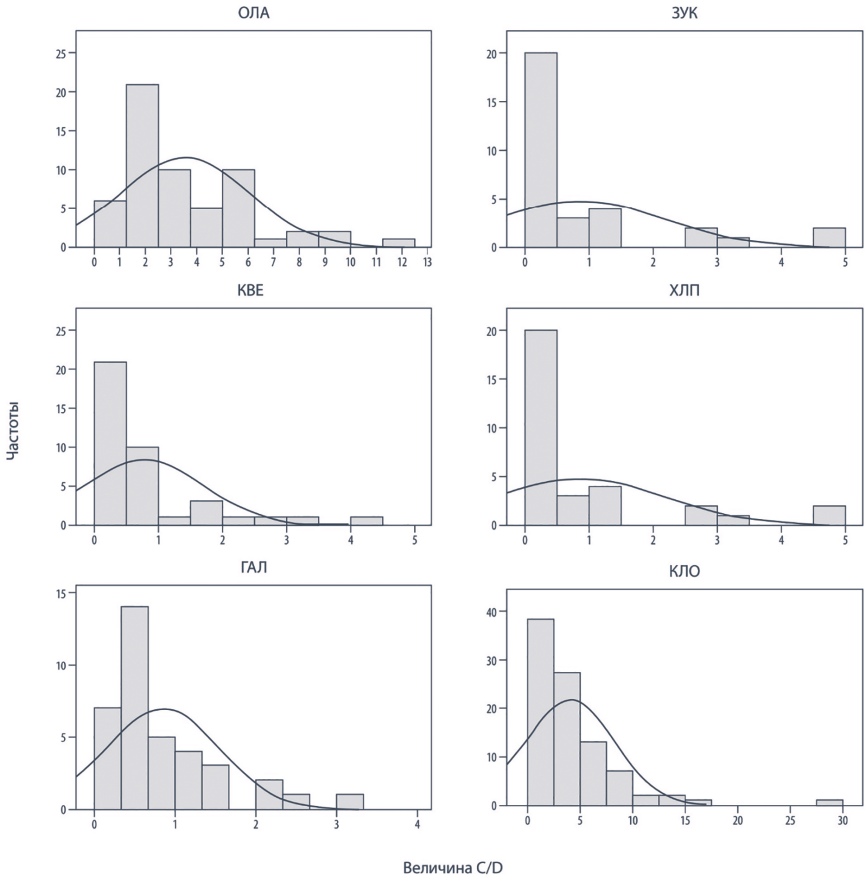


Рис. 1. Гистограммы распределения нормированной на дозу концентрации антипсихотиков, не имеющих активных метаболитов

Какого-либо влияния таких параметров, как масса тела, возраст или пол, на величину C/D выявлено не было, что, по-видимому, связано с однородностью выборки по этим факторам — в исследовании в основном участвовали мужчины молодого возраста. Следовательно, на вариацию кинетики АП существенный вклад вносят другие ковариаты. Действительно, у КЛО величина C/D была достоверно выше у некурящих пациентов (n=71) по сравнению с курящими (n=28): 5,08±3,99 и 2,99±2,6 7 нг/мл) соответственно (p<0,05, критерий Манна–Уитни).

Таким образом, при назначении КЛО следует учитывать влияние этого препарата на кинетику КВЕ, а также необходимо учитывать, курит пациент или нет.

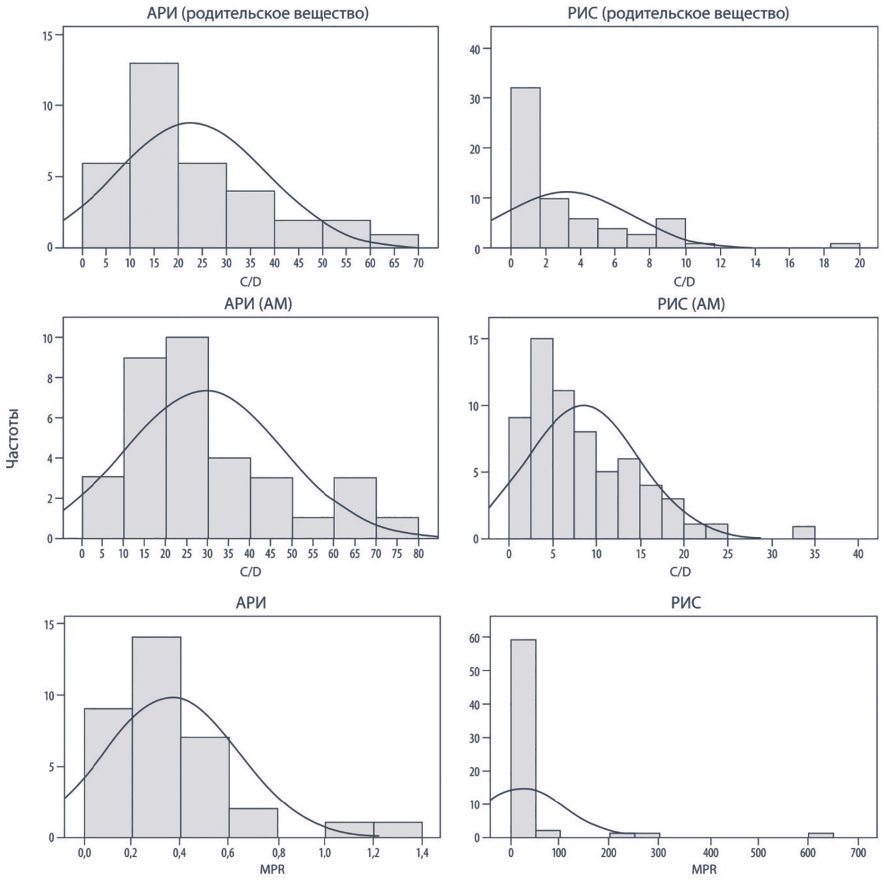


Рис. 2. Гистограммы распределения величин C/D, AM и MPR для антипсихотиков с активными метаболитами. Родительские соединения (два рисунка вверху), активные антипсихотические фракции (два рисунка посередине) и соотношения метаболит–родитель (два рисунка ниже)

Активные метаболиты АП. Если АП имеет активный метаболит, необходимо измерять его концентрацию в крови пациента для расчета суммарной антипсихотической фракции, так как именно эта величина важна для оценки соответствия терапевтическому диапазону. В нашем исследовании такой мониторинг проводили для АРИ и РИС. Дополнительно вычисляли отношение метаболит/исходное вещество (MPR) (см. рис. 2) для определения метаболического статуса пациента.

Характер фармакологической активности НОР, метаболита КЛО, до конца не изучен, но известно, что НОР усиливает побочные реакции, особенно антимускаринового типа [13]. При этом величина MPR КЛО, в отличие от уровней КЛО или НОР по отдельности, прямо коррелирует с улучшением когнитивной функции [14]. В нашей выборке разброс MPR КЛО был низким (0,2–0,57), оценить связь этой величины с когнитивной функцией пациентов не удалось.

Разброс MPR АРИ (0,23–0,45) согласуется с данными из работы S. Mallikaarjun и соавт. [15] и соответствует нормальной скорости метаболизма. Зависимость АМ АРИ от дозы была формализована формулой линейной регрессии:

C=–96,9+35,1¨D

(p<0,001, двусторонняя значимость коэффициента корреляции Спирмена).

Сывороточные концентрации как РИС, так и 9-ОН-РИС обладали высокой вариабельностью. Уровень активного метаболита в целом превосходил исходный препарат. Распределение MPR РИС имело мультимодальный характер (см. рис. 2). Поскольку фармакологические свойства 9-ОН-РИС аналогичны свойствам РИС, оба эти вещества обеспечивают антипсихотический эффект, который определяется суммой их сывороточных концентраций. Поэтому мониторинг только концентраций исходного соединения в плазме может привести к ошибочной интерпретации. Корреляцию между дозой РИС и его антипсихотической фракцией можно представить формулой:

C (АМ РИС)=13,8+6,3¨D

(p=0,047, двусторонняя значимость коэффициента корреляции Спирмена).

Коррекция дозировок. У 55 пациентов в исследовании сывороточные концентрации АП измеряли 2 раза и более. По результатам мониторинга при необходимости давались рекомендации по коррекции дозирования. У 22,4% всех пациентов доза АП была увеличена, у 12,1% — снижена, 22,4% — из-за недостаточной эффективности перевели на альтернативные АП-схемы. Прочие 43,1% пациентов продолжили лечение по начальной схеме.

По результатам коррекции терапии было достигнуто статистически значимое снижение оценок по шкале PANSS с величины 103,2±17,67 балла (с 95% доверительным интервалом (ДИ) 98,43; 108,08) до 92,62±19,05 (95% ДИ [87,42; 97,83]), при p=0,00094 по критерию Уилкоксона.

По шкале оценки побочного действия (UKU) аналогичный тренд отмечен не был. Баллы UKU на первом визите составляли 18,97±5,91, а при повторном — 18,02±5,94.

Обсуждение

Согласно руководству Ассоциации нейропсихофармакологии и фармакопсихиатрии (AGNP), в терапии шизофрении рекомендуется придерживаться концентраций КЛО от 350 до 600 нг/мл. Однако установлено, что более низкие уровни КЛО (200–300 нг/мл) демонстрируют аналогичную эффективность с высокими (300–450 нг/мл) [16, 17]. Поэтому для КЛО за нижний порог терапевтического

диапазона можно принять концентрацию 200 нг/мл. В этом случае доля уровней КЛО в пределах терапевтического диапазона составит 40% вместо 25%. Как уже упоминалось выше, ХЛП назначали в качестве сопутствующей терапии совместно с другими АП. При этом среднюю суточную дозу ХЛП (150 мг) в нашем исследовании можно рассматривать как низкую, по сравнению с данными K. Dudley и соавт. [18], где средняя доза ХЛП составляла 400 мг.

Негативное влияние курения на системную экспозицию КЛО можно было предвидеть, учитывая, что никотин и смолы в продуктах табакокурения индуцируют активность цитохромов 1A2 и 2B6, а также уридин-5-дифосфат глюкуронилтрансферазы, ферментов, метаболизирующих КЛО. Это означает, что для оптимального терапевтического эффекта курящим пациентам необходимо увеличивать дозу препарата в 1,5 раза, по сравнению с некурящими [19]. Наши данные подтверждают, что курение необходимо учитывать при назначении и мониторинге КЛО [20]. Также стоит учитывать, что из-за запрета курения в больнице врач может столкнуться с подъемом концентрации КЛО и риском развития токсических эффектов [21].

Биотрансформация некоторых АП приводит к образованию активных метаболитов, которые обусловливают терапевтические эффекты или неблагоприятные события. Например, 9-ОН-РИС, метаболит РИС, в настоящее время доступен как отдельный препарат — палиперидон. Фармакологический эффект РИС и АРИ определяется уровнем суммарной антипсихотической фракции, поэтому необходимо измерять оба вещества — как исходное соединение, так и метаболиты [22, 23].

Снижение MPR КЛО имеет благоприятные с клинической точки зрения последствия: уменьшение выраженности побочных эффектов (седативный эффект, увеличение массы тела, метаболические нарушения и нейтропения) при сохраненном клиническом ответе. Оптимальный диапазон для MPR КЛО еще не установлен, но при падении этого отношения ниже 0,25, означающего достижение насыщения метаболических процессов, при дальнейшем повышении дозировок стоит ожидать более стремительного роста его концентраций, непропорционального увеличению дозировки [24].

Масса тела или индекс массы тела — предикторы, влияющие на кинетику многих препаратов из-за прямой связи между массой тела и объемами распределения. Большинство наших пациентов при этом имели избыточную массу тела, что характерно для длительного применения всех АП. Тем не менее нами не выявлена корреляция между этими параметрами и отношением C/D ни для одного из изучаемых АП. Как известно, повышенная масса тела пациента не является показанием для смены АП [25].

Разброс получаемых доз, индивидуальные, демографические, патофизиологические и терапевтические характеристики пациентов, такие как вредные привычки и образ жизни, сопутствующая патология и сопутствующая терапия, экскреторная и метаболическая функции, могут влиять на сывороточный уровень АП и, соответственно, эффективность терапии ими. ТЛМ является незаменимым инструментом для изучения таких факторов. С практической точки зрения

ТЛМ предоставляет возможность минимизировать риск нежелательных реакций и оптимизировать терапевтический эффект, дополнительно сокращая время на подбор режима дозирования. Наблюдаемые случаи некомплаентности также подчеркивают важность лекарственного мониторинга [26].

Заключение

Выраженная вариабельность распределения величины C/D изучаемых АП подчеркивает важность проведения ТЛМ, а мультимодальный характер распределения этой величины говорит о наличии субпопуляций и влиянии на фармакокинетику неучтенных факторов, требующих дальнейшего изучения.

ТЛМ помогает повышать эффективность и безопасность терапии, корректировать и контролировать режим дозирования, выявлять случаи некомплаентности, а также изучать влияние индивидуальных характеристик на системную экспозицию лекарства.

Литература

1. Schizophrenia. World Health Organization Web site. Updated April 9, 2018. Accessed February 10, 2019.
2. *Xavier RM, Vorderstrasse A.* Genetic basis of positive and negative symptom domains in schizophrenia // Biol Res Nurs. 2017;19(5):559–575.
3. *Hiemke C, Bergemann N, Clement H. et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 // Pharmacopsychiatry. 2018;51(01/02):9–62.
4. *Jonsson AK, Spigset O, Reis MA.* Compilation of serum concentrations of 12 antipsychotic drugs in a therapeutic drug monitoring setting // Ther Drug Monit. 2019;41:348–356.
5. *Eliasson E, Lindh JD, Malmström R. et al.* Therapeutic drug monitoring for tomorrow // Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(S1):25–32.
6. *Law S, Haddad PM, Chaudhry IB. et al.* Antipsychotic therapeutic drug monitoring: psychiatrists' attitudes and factors predicting likely future use // Ther Adv Psychopharmacol. 2015;5(4):214–223.
7. *Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A. et al.* Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram // Ther. Drug Monit. 2013;35:396–401.
8. *Baymeeva NV, Miroshnichenko II.* Analytical methods for the determination of atypical neuroleptics // Pharm Chem J. 2016;50(5):339–345.
9. *Queiroz MEK, Pinto MAL, Cruz JC. et al.* Schizophrenia: recent advances in LC-MS/MS methods to determine antipsychotic drugs in biological samples // Bioanalysis. 2019;11(3):215–231.
10. *Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM.* Olanzapine // Clin Pharmacokinet. 1999;37(3):177–193.
11. *Miroshnichenko II, Baymeeva NV.* Simultaneous determination of antipsychotic

drugs and their active metabolites by LC-MS-MS and its application to therapeutic drug monitoring // J Chromatogr Sci. 2018;56(6):510–517.
12. *Field A.* Discovering statistics using IBM SPSS statistics. 4th ed. SAGE Publications Ltd., New York, 2013.
13. *Spina E, de Leon J.* Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // J Neural Transm. 2015;122(1):5–28.
14. *Molins C, Carceller-Sindreu M, Navarro H. et al.* Plasma ratio of clozapine to N-desmethylclozapine can predict cognitive performance in treatment-resistant psychotic patients // Psychiatry Res. 2017;258:153–157.
15. *Mallikaarjun S, Kane J, Bricmont P. et al.* Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: an open-label, parallel-arm, multiple-dose study // Schizophr Res. 2013;150:281–288.
16. *Tóth K, Csukly G, Sirok D. et al.* Potential role of patients' CYP3A-status in clozapine pharmacokinetics // Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(7):529–537.
17. *Ulrich S, Baumann B, Wolf R. et al.* Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse-a retrospective study of the routine // Int J Clin Pharmacol Ther. 2003;41:3–13.
18. *Dudley K, Liu X, De Haan S.* Chlorpromazine dose for people with schizophrenia // Cochrane Database Syst Rev. April 2017.
19. *Gee SH, Taylor DM, Shergill SS, Flanagan R, MacCabe JH.* Effects of a smoking ban on clozapine plasma concentrations in a nonsecure psychiatric unit // Ther Adv Psychopharmacol. 2017;7(2):79–83.
20. *Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Ivanova SA. et al.* A case of a schizophrenic patient with unusual pharmacogenetics profile // Pharm Pharmacol Int J. 2017;5(3):00121.
21. *Moschny N, Hefner G, Grohmann R. et al.* Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs–Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics // Pharmaceuticals, 2021;14(6):514.
22. *Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R.* Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs // Acta Pharm. 2014;64:387–401.
23. *Kang M, Song W, Shim B. et al.* Pharmacologically active metabolites of currently marketed drugs: potential resources for new drug discovery and development // Yakugaku Zasshi. 2010;130:1325–1337.
24. *Légaré N, Grégoire C, Benedictis L, Dumais A.* Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy // Med Hypotheses. 2013;80:689–691.
25. *Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M.* Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis // Zhang XY, ed. PLoS One. 2014;9(4):e94112.
26. *Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU. et al.* Blood levels to optimize antipsychotic treatment in clinical practice: a joint consensus statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie // The Journal of Clinical Psychiatry. 2020;81(3):3649.

VIII
Клиническая психология



М.С. Лебединский

Общие вопросы методики психотерапии

Из сб. «Вопросы психотерапии». М., 1958. С. 33–46.

Вопросы методики психотерапии неотделимы от вопросов о сущности психотерапии и теоретических ее основах и задачах.

Ни в одной отрасли медицины общетеоретические вопросы не связаны столь тесно с методическими вопросами, как в психотерапии, где на разработку методик, их обоснование и способы применения оказали сильнейшее влияние идеалистические концепции.

Учение о высшей нервной деятельности впервые дало возможность построения подлинно научной теории психотерапии. Психотерапия имеет своей задачей воздействовать присущими ей методами на психику больного сама по себе или в сочетании с другими лечебными методами, регулировать нарушенную динамику нервных процессов в головном мозгу, и этим оказывать влияние на восстановление нарушенных функций в организме. Таким образом, методики психотерапии являются строго лечебными.

Задачи психотерапии переплетаются с профилактикой первичного или повторного нарушения динамики нервных процессов под влиянием тех или иных факторов.

Как отрасль лечебной медицины, психотерапия располагает своими специфическими методами, отличными от других лечебных методов.

Психотерапия в наиболее общем смысле этого слова проникает во все области лечебной деятельности врача любой специальности.

Стихийное и нецелеустремленное воздействие врача на психику больного нередко дает не положительные, а отрицательные или крайне незначительные результаты. Учитывая это, нужно поставить задачу овладения широкими кругами лечащих врачей принципами и научно обоснованными методиками психотерапии. Лечащий врач должен уметь правильно осуществлять психотерапевтическое воздействие на больного, и притом не только в специальном сеансе психотерапии во врачебном кабинете, но и в палате при обходе, в процедурной комнате, при осмотре больного и при назначении ему лечения и пр.

Теоретически обоснованные и проверенные на практике психотерапевтические методики во всем их многообразии должны широко использоваться в комплексном лечении больных. Основой психотерапевтического воздействия являются сигналы второй сигнальной системы. Но, учитывая неразрывную связь сигнальных систем, мы не можем игнорировать в отборе и разработке психотерапевтических методик и роль сигналов первой сигнальной системы.

Психотерапия осуществляется врачом методом как прямого, так и косвенного воздействия на больного, через всю систему организации лечебного про-

цесса во всех его звеньях, через окружающую среду, обстановку, в которой живет больной, и др.

Психотерапия может усиливать эффективность других лечебных мероприятий, дополнять их и в то же время опираться на их эффект. В настоящее время, в частности, установлено эффективное действие серпазила и сходно действующих медикаментов в комплексе с психотерапией.

Важнейшим моментом психотерапии является мобилизация собственной активности больного, направленной на достижение поставленных врачом в процессе психотерапии конкретных целей. Мы полагаем, что если не всегда, то в подавляющем большинстве случаев психотерапия не может быть сведена к использованию одного частного метода, а должна представлять систему методик, дополняющих друг друга, объединяющихся в соответствии с частными задачами психотерапии каждого отдельного больного и на каждом этапе его лечения.

Недопустимо необоснованное ограничение методических приемов психотерапии.

В отборе и разработке методик мы должны опираться на физиологические основы психотерапии, на особенности психологии советского человека. Мы не применяем методик, строящихся на индивидуалистическом понимании человека, человека вне социальной среды. Учитывая задачи советского здравоохранения, необходимо наиболее полно и своевременно обеспечить лечением всех нуждающихся в психотерапии, и это должно быть учтено при отборе методик.

Важнейшим условием успешной психотерапии является полное доверие больного врачу и вера в эффективность применяемых методов лечения. Первая задача психотерапевта заключается в том, чтобы добиться такого доверия или укрепить его, если оно уже имеется. Для этого всякий врач, применяющий психотерапевтические методы, должен тщательно изучить основное (не психогенное) заболевание и вторично возникшие невротические реакции. Врач, использующий и психотерапевтический метод, должен быть полностью компетентен в основной болезни больного и во вторично возникших явлениях (невротических реакциях и пр.), требующих врачебной помощи.

Психиатр или психотерапевт, применяя психотерапию у больных, страдающих соматическими заболеваниями, должен осуществлять лечение в постоянном и тесном сотрудничестве с соответствующими специалистами.

Поведение врача, его слова, обстановка работы, методы лечения должны убеждать больного в полной их научной обоснованности; больной должен быть полностью убежден, что врач искренне стремится помочь ему, знает свое дело. Поэтому характер взаимоотношений врача с больным имеет особо важное значение, и вопрос о них должен каждый раз решаться в соответствии с особенностями личности больного (а отчасти, и врача), обстановки и т. п.

Нередко о психотерапии говорят, как о симптоматическом методе лечения. Конечно, у ряда больных врачу не удается, а нередко и не может удастся полностью ликвидировать заболевание. Но если при этом удается прочно устранить хотя бы отдельные, может быть, вторичные явления, то, конечно, нет оснований сколько-нибудь пренебрежительно относиться к такого рода достижениям.

Психотерапия, основанная на учении И.П. Павлова, должна пониматься как патогенетически обоснованный метод лечения. Она не ставит задачу устранения отдельного болезненного явления, а стремится по возможности полностью устранить или, если это невозможно, ослабить нарушения корковой динамики. В первом этапе психотерапевтической помощи должны быть тщательно выявлены соматический и нервно-психический статус больного, клиническая картина болезни во всех ее деталях; по возможности — выявляются основные черты типа нервной деятельности и состояние центральной нервной системы больного, основные черты его личности, психотравмирующие больного моменты. Само исследование больного врачом любой специальности должно быть проникнуто психотерапевтическими и психопрофилактическими идеями.

Объем сведений о больном, которые нужны врачу, определяется собственно лечебными задачами.

Моменты, травмирующие психику больного, требуют особенно полного изучения при любом заболевании. Следует учитывать, что нередко при первом знакомстве с больным врач может получить не только неполное, но и превратное представление о психической травме. Переживания и события, играющие только частичную или даже второстепенную роль, могут маскировать подлинную или сопутствующую психотравму. Не сразу обнаруживается в соответствующих случаях значение с самого начала открывающейся перед нами психотравмы как второго удара.

Мы лечили одну больную, перенесшую тяжелую травму, — внезапную смерть сына. Лечение было длительное время безуспешным, пока не вскрылось, что за несколько дней до смерти сына больную постигла тяжелая неудача в многолетней ее работе.

Важные сведения о больном врач может получить при собирании так называемого объективного анамнеза от окружающих больного лиц. Однако нельзя забывать, что сведения, полученные от других лиц, не могут полностью заменить того, что расскажет о себе сам больной. Рассказ больного о себе открывает перед врачом большие возможности изучения отношения больного к себе, к моментам, травмирующим психику, к болезни и окружающим лицам. Добиться откровенности больного, выражающей его доверие к врачу, очень важно для успешности психотерапевтического воздействия.

Важно еще и другое. Первый этап психотерапии, посвященный главным образом знакомству врача с больным, должен не только подготовлять наилучшие условия для психотерапевтического воздействия врача на больного, но и иметь прямое лечебное значение.

Рассказ больного врачу о своих переживаниях, часто наиболее сокровенных и скрываемых от других людей, бывает способен уменьшить эмоциональную напряженность и улучшить состояние больного. В процессе ознакомления врача с больным последний одновременно знакомится с врачом. Очень важно, чтобы при этом больной мог убедиться в готовности врача поддержать его, помочь ему, в способности и готовности врача выслушать больного, правильно оценить то, что он ему сообщает. Такое тесное общение врача с больным, доверие больного

приносит ему существенное облегчение, делает его сильнее, подкрепляет надеждой, уменьшает тревогу. Все это благотворно отзывается на динамике нервных процессов у больного.

Наше понимание роли ознакомления врача с больным в психотерапии (как и отрицание фрейдовской концепции подсознательного), как правило, исключает применение в психотерапии таких методов ознакомления с больным и лечения его, как катарзис и наркоанализ.

При использовании этих методов у больных нередко возникают псевдологии, а также возможны серьезные срывы контакта врача с больным и ряд других отрицательных явлений.

Тщательное исследование больного дает возможность правильно разрешить вопрос о конкретных задачах, которые ставит перед собой врач-психотерапевт, о целесообразности применения тех или иных методик, об отношении к намечаемым методам лечения самого больного.

Нет нужды доказывать большое значение в психотерапии гипнотического метода. И.П. Павлов физиологически обосновал механизмы терапевтического эффекта этого метода. Многие отечественные ученые — В.М. Бехтерев, А.А. Токарский, Б.Н. Бирман, К.И. Платонов и ряд зарубежных авторов, применяя этот метод психотерапии, получили хорошие терапевтические результаты.

Этот метод может иметь решающее значение в лечении гипнотизабильных больных при патологических расстройствах, не имеющих глубокой связи с личностью больного, в снижении порога болевой чувствительности, многих вегетативных расстройств. Внушение в гипнотическом состоянии может нередко играть роль концентрирующего и ускоряющего лечение фактора. Можно, конечно, назвать еще ряд показаний к успешному применению этого метода.

Несомненно, гипнотическое состояние имеет большое значение в тех случаях, когда показано лечение торможением. Бесспорно, его значение в лечении сном. Бывает целесообразно соединять воздействие снотворных с внушением. Роль гипнотического состояния с целью лечения торможением было бы неправильно отрывать от роли внушения, от того воздействия, которое оно оказывает на больного.

Нельзя не видеть различия между экспериментальным и лечебным гипнотическим внушением. В первом случае речь идет о нейтральном для внушаемого больного содержании внушения, рассчитанного на недлительный послегипнотический эффект. Иначе обстоит дело при лечебном внушении. В психотерапии образуются особые условия для лечебного внушения, нередко особые трудности. Последние часто бывают неустранимы без воздействия на больного в бодрственном состоянии.

Несмотря на значение гипнотического метода, последний нельзя считать всегда решающим методом психотерапии. Не все больные могут быть введены в гипнотическое состояние. У ряда больных это возможно лишь после серьезной подготовки в бодрственном состоянии.

Методика психотерапии при наименее глубоких состояниях гипноза должна

быть значительно приближена к методике, применяемой в бодрственном состоянии больного.

У некоторых и хорошо гипнотизируемых больных достижения гипнотического метода бывают незначительны. У больных, у которых достигается глубокое гипнотическое состояние и хороший лечебный эффект, врач также не должен ограничивать свое влияние на больного только этим методом, минуя бодрственное состояние. Применение гипнотического метода не должно ослаблять общения врача с больным, их подлинную двустороннюю связь. Все это говорит о том, что невозможно сводить психотерапию к гипнотерапии. Вообще вряд ли правильно говорить о гипнотерапии как о самостоятельном методе. Применение гипнотического метода бывает целесообразно внутри единой психотерапевтической системы.

Психотерапевтическое влияние на больного в бодрственном состоянии обязательно во всех случаях, независимо от того, совмещается оно с гипнотическим методом или нет.

И.П. Павлов писал, что «…твердый и разумный акт, как полагается в нормальной и сильной коре, поддерживается всяческими ассоциациями, т. е. связями с многими настоящими и давними раздражениями, ощущениями и представлениями»[1].

Это понимание сущности разумного акта и должно определять основные особенности психотерапевтического воздействия в бодрственном состоянии больного. И.П. Павлов говорил, сравнивая различные методы психотерапии, что «метод убеждения лучше, так как он поддерживает все время бодрое состояние»[2].

Иногда психотерапевт применяет методы, которые принято называть прямым или косвенным внушением в бодрственном состоянии больного. Но обычно это внушение отличается от внушения в гипнотическом состоянии и в гораздо большей мере, чем последнее, опирается на прежний опыт больного. Если врач дает больному лекарство, решительно утверждая, что оно обязательно поможет, то это утверждение полностью опирается на ранее образовавшиеся временные связи, на доверие больного к врачу. Такое воздействие нет оснований чрезмерно отрывать от психотерапевтического убеждения.

Косвенное внушение в этом смысле должно играть большую роль при всех видах лечения. При этом, мы считаем, не следует обманывать больного дачей индифферентных средств.

Внушение, проводимое в бодрственном состоянии, особенно не должно находиться в выраженном противоречии с укрепившимися у больного временными связями. При вероятности таких противоречий необходима подготовка больного к внушению, постоянное подавление подлежащих устранению очагов возбуждения.

Наиболее распространено в психотерапии, проводимой в бодрственном состоянии, воздействие, называемое разъяснением и убеждением.

Учение о так называемой рациональной психотерапии исходило из поло-

[1] *Павлов И.П.* Собрание трудов. Т. 3. 1949. С. 470.

[2] *Павлов И.П.* Клинические среды. Т. 1. С. 14.

жения, что психотерапия сводится к устранению ложных взглядов у больного, ложных его представлений. Создатель этого учения, швейцарский ученый Дюбуа был крупным психотерапевтом, но в своих воззрениях он опирался на интеллектуалистическую психологию и разделял ее теоретические ошибки. Ложные представления сами по себе не делают человека больным, как правильные — не делают его еще здоровым.

Мы лечили студентку V курса медицинского института. В связи со слушанием курса психиатрии у нее возник невроз страха, она боялась сойти с ума. Остро возникшие явления были ликвидированы после двух психотерапевтических бесед. В основном проводились разъяснительные беседы.

Чем же отличается в подобных случаях разъяснение психотерапевта? Прежде всего особенностью его взаимоотношений с больным, построенных с терапевтической целью. Слова врача для больного приобретают особый, индивидуальный смысл, так как он склонен именно от него, врача, ожидать лечебной помощи. Слова врача подкрепляются особым эмоциональным отношением к нему больного. Самое построение психотерапевтического убеждения отличается тем, что оно учитывает по возможности наиболее полно особое значение для больного его ложных понятий, его заблуждений, их связи с аффективной сферой больного, с особенностями его прошлой и настоящей жизни.

Особенно большое значение психотерапия приобретает при необходимости перестроить с целью излечения или улучшения состояния больного его отношения к болезни и тесно связанного с ним отношения к себе, окружающим, своему долгу и т. п.

Следует считать серьезным упущением врача, если его больной страдает от страха за свою жизнь только потому, что врач не рассеял его ложных или преувеличенных опасений, не снял с него гнет безнадежности. Недопустимо пренебрежение психотерапией в период подготовки больного к серьезной хирургической операции. Опыт психопрофилактики в обезболивании родов показал необходимость психотерапевтической подготовки к акту родов. Невозможно успешно лечить больного, страдающего неврозом, не борясь с его «уходом в болезнь», оставляя его в заблуждении в отношении существа болезни и роли самого больного в преодолении ее. Болезнь после излечения может оставить те или иные нарушения функций или дефекты в отдельных органах. В этих случаях врач должен рассказать больному о способностях организма к компенсации, жизненном приспособлении органов, особенно в условиях трудовой деятельности.

Выздоровление, главным образом при неврозах, нередко связано с переоценкой больным различных воздействующих на него факторов, различных обстоятельств, постановкой новых жизненных целей взамен прежних, оказавшихся невозможными, недостижимыми. Для успеха лечения важно бывает вместе с больным выяснить его реальные жизненные перспективы. Здесь психотерапия может полностью принять концепцию А.С. Макаренко о значении «перспективных линий». В процессе психотерапии важно повлиять на устранение неправильной самооценки больного, если она имеется.

В психотерапевтическом воздействии врача на больного важна роль созна-

ния опоры, которое возникает у больного в отношении к врачу. Укреплять на определенном этапе лечения это чувство и постепенно освобождать больного от необходимости в такой опоре — задача психотерапии.

Большое значение имеет прямое влияние врача на больного, осуществляемое не только на приемах во врачебном кабинете, но и на обходах, при случайной или подготовленной встрече. Такой метод психотерапии укрепляет связь между больным и врачом, повышает эффективность лечения.

Необходимо учитывать психотерапевтическое влияние на больного через средний и младший медицинский персонал, членов семьи больного, товарищей по работе. Близкие и знакомые больного могут оказать влияние на течение его болезни, поэтому соответствующий контакт врача с родственниками больного дает возможность использовать их влияние на больного с целью подкрепления основной линии психотерапии.

Хорошим помощником психотерапевта при лечении, например, школьника, может стать педагог; страдающих заиканием — логопед. Выдающийся советский педагог А.С. Макаренко дал блестящие образцы педагогической организации коллектива, психотерапевтического влияния на воспитанников.

Остановимся на вопросах коллективной, или групповой, психотерапии. Этим методом психотерапии занимались такие видные отечественные деятели психиатрии, как В.М. Бехтерев, В.А. Гиляровский и ряд других. Большое распространение этот метод получил за рубежом.

Групповая психотерапия дает возможность организовать положительное взаимовлияние больных, особенно при знакомстве больных, начинающих лечение, с больными, с успехом заканчивающими его.

Весьма успешно может быть организована групповая психотерапия с больными, страдающими туберкулезом легких, гипертонией, неврозами и другими заболеваниями.

Мы видели успехи в лечении больных, страдающих различными вариантами агорафобии (когда проводились групповые совместные прогулки больных). Метод группового лечения широко применяется также при терапии заикания. Ряд зарубежных авторов описывает успешное групповое лечение больных шизофренией даже в острой стадии.

Опыт показывает, что больные, находящиеся на лечении в больнице и не пользующиеся методом групповой психотерапии, общаясь друг с другом, нередко оказывают друг на друга отрицательное влияние. Групповая психотерапия должна устранить это нежелательное отрицательное взаимовлияние, заменив его положительным. Поэтому групповая психотерапия должна найти широкое применение и в соматических стационарах.

Особым видом групповой психотерапии является метод лечения трудом в коллективе.

В лечебном труде особенно важны: рациональный выбор труда, основанный на правильной оценке возможностей больного и учете его интересов. Этот вид

лечения является в одних случаях тонизирующим и стимулирующим, в других — в нем приобретает важнейшую роль охранительная терапия, лечение отрицательной индукцией.

У некоторых психически больных трудовая терапия ведет к благотворному повышению самооценки. Труд является также фактором положительного эстетического воздействия. Нередко он помогает преодолеть аутистические тенденции больного, его замкнутость, расширяет сферу его интересов, помогает заменить патологические стереотипы новыми, социально ценными, снизить патологическую инертность и т. п.Велико значение в психотерапии метода тренировки нервных процессов, к которым относится в известной мере и лечение трудом.

Такая тренировочная психотерапия должна проводиться под постоянным наблюдением психотерапевта, с постоянным учетом всех особенностей больного и его болезни. Здесь нередко на пути психотерапевта встречаются и серьезные затруднения.

Приведем следующий пример.

Больная в течение 7 лет не выходила одна из дома без провожатых.

После первого знакомства с больной было проведено несколько бесед о необоснованности страхов, мешающих ей самостоятельно выходить из дома. Во время бесед обращалось внимание больной на ее эгоистичность, на неправильные попытки перенести ответственность за свое состояние на родных, на то, что она создала тягостные условия для своих родных и испортила без всяких оснований свою жизнь.

Вскоре больная начала выходить одна, постепенно увеличивая маршруты. Однако она стала жаловаться на головокружения. Больной настойчиво разъяснялось, что головокружение связано с теми же явлениями, что и боязнь ходить одной. Через некоторое время путем разъяснения удалось устранить и этот симптом, больная стала ходить без затруднений днем, побоялась ходить вечерами. Были проведены тренировочные занятия по ходьбе вечером. Наступили жалобы на тяжелые головные боли, больная потеряла в весе, жаловалась на слабость, стала несколько тоскливой вопреки большим достижениям терапии. Психотерапия была направлена на устранение астенических реакций, на перестройку отношений к себе, к болезненным явлениям, к достигнутым успехам в лечении.

Тренировка по ходьбе привела к успехам. Но именно на фоне этих успехов стала яснее выступать слабость нервной системы и повышенная тормозимость. Чтобы закрепить полученные при тренировке по ходьбе результаты, нужно было воздействовать психотерапевтическими методами с учетом возникших других расстройств, что и привело к положительным результатам. Без более широкой тренировки нервных процессов и перестройки общего отношения к себе, без подавления тенденции недооценивать свои силы и легко давать астенические реакции, лечение не могло бы оказаться эффективным. При такой тренировке необходимо усиливать стимулы к тренируемой деятельности и всячески подавлять противоположные им тенденции.

Таким образом, процесс тренировки нервных процессов должен проводиться длительно, под постоянным наблюдением врача. Надо помнить, что при недостаточно серьезном подходе к организации тренировки может наступить срыв без должного успеха или после некоторого улучшения наступает рецидив того же расстройства или замена его другим.

При тренировке желательно предлагать больным наиболее целевые действия, имеющие для больного самостоятельный смысл.

Некоторым больным можно рекомендовать при тренировке нервных процессов повышать специальными мероприятиями регулирующую роль второй сигнальной системы. Т.Д. Неткачев предлагал заикающимся вести с целью усиления и углубления самоконтроля дневник побед и поражений в борьбе с болезнью.

В процессе психотерапии больной должен соблюдать дисциплину в отношении выполнения предписаний врача, режима, выполнения своих обязанностей и т. п.

Нельзя недооценивать при тренировке значение физкультуры и спорта, которые оказывают воздействие на моторику, общее состояние больного, укрепляют волю, создают полезные стереотипы.

Иногда врач бывает вынужден из психотерапевтических соображений соответствующим образом вмешиваться в вопросы регуляции условий жизни больного и условий его труда. Здесь требуется, конечно, высокая тактичность и осторожность.

К концу курса лечения зависимость больного от врача должна быть снята и больной должен сам регулировать свое поведение, продолжать начатое вместе с врачом лечение.

Следует сказать, что психотерапия будет иметь эффект тогда, когда в лечебных учреждениях будут максимально устранены факторы, травмирующие больного и ослабляющие эффект психотерапии. К сожалению, мы еще не освободились целиком от таких моментов, способных отрицательно воздействовать на психику больного.

В нашу задачу не входит освещение этого большого вопроса. Укажем лишь, что к психотерапевтам нередко направляются больные с кардиофобией, без существенных патологических изменений в сердце, которым ранее проводились длительные исследования, лечение на курорте и т. п. Сходные заболевания известны психотерапевтам при различных функциональных расстройствах органов пищеварения.

Нередко вредят больному излишние лабораторные, рентгенологические и другие виды исследований. Выдержка врача, недопущение суеты, тревожности и излишних мероприятий являются серьезными требованиями и к лечебной работе.

Мы неоднократно отмечали, что даже при специальной психотерапевтической помощи при неврозах необоснованно частые специальные приемы у врача, чрезмерно затянувшееся лечение и другие недостаточно обоснованные мероприятия в отношении больного со стороны врача иногда приносили больному не пользу, а вред. Психотерапия требует от всякого врача рассчитанности и обо-

снованности каждого мероприятия, а также вдумчивого объяснения больному значения принятых по отношению к нему мероприятий.

С учетом психотерапевтических принципов должен решаться вопрос и о нетрудоспособности больного, временной или постоянной.

Если иногда психотерапия может быть успешной только в сочетании с временным отдыхом больного, то нередко прекращение работы больным приходит в противоречие с задачей психотерапии. Нередко не вполне обоснованное решение о переводе больного на инвалидность наносит ему дополнительную психическую травму, порождает у него тяжелое настроение и пр. Нередко также не вполне обоснованная выдача бюллетеней порождает у больного переоценку своего болезненного состояния, создает неправильные установки.

В решении вопроса о нетрудоспособности необходимо считаться и с психотерапевтическим значением привычного труда, и с возможным отрицательным влиянием освобождения от работы.

В.П. Критская

Методики для исследования особенностей восприятия речи

Вопросы экспериментальной патопсихологии / под ред. Б.В. Зейгарник, С.Я. Рубинштейн. М., 1965. С. 295–303.

Полученные за последние годы рядом зарубежных авторов данные по исследованию восприятия (в частности, константности зрительно воспринимаемых объектов) свидетельствуют о наличии у больных шизофренией своеобразных нарушений в процессе восприятия, связанных, очевидно, с особенностями использования ими прошлого опыта [1, 2]. Можно ожидать, что аналогичные изменения будут наблюдаться и в процессе восприятия речи, поскольку «возможность распознания (речевых сигналов) актуализируется не из внутренних особенностей сигналов, а на основе предшествующего опыта слушателя» [3].

При наличии большого количества исследований, посвященных изучению речи больных шизофренией, работ об особенностях процесса восприятия речи у этих больных крайне мало. Распространенным методическим приемом, используемым в этих работах, является наложение белого шума на речевые сигналы, предъявляемые в магнитофонной записи. Основной задачей исследования здесь является установление зависимости между точностью восприятия и соотношением интенсивностей сигнала и шума. По данным американских авторов [4], в этой ситуации выявляются отличия больных шизофренией от здоровых, хотя по результатам других методик, в частности, определения порогов как чистых тонов, так и порогов восприятия речи, эти две группы испытуемых не различаются. Предпринимаемые иногда попытки объяснения этих фактов ведутся обычно с позиций гештальтпсихологии.

Предлагаемые нами методики, описанию которых посвящена эта статья, служат выяснению другого вопроса, а именно — зависимости особенностей восприятия от вероятности речевых сигналов. Для этой цели нами, как и указанными авторами, используются ситуации с неполнотой информации. В этих затрудненных условиях поступающий сигнал не может быть воспринят однозначно: для его опознания испытуемыми используется целая система гипотез. При этом вероятность реализации каждой гипотезы, существенно определяемая прошлым речевым опытом, различна.

Таким образом, особенностью использованных методических приемов является то, что в создавшейся за счет неполноты информации ситуации неопределенности испытуемый не может действовать однозначно, детерминировано.

В этих условиях в процессе восприятия речи важную роль должны играть статистические закономерности речевого процесса, в которых отражается система прошлого речевого опыта. Ими обусловлен так называемый психологический фактор (или фактор догадки), дающий субъекту в процессе восприятия речи из-

быточную информацию, количество которой определяется «степенью вероятности соответствующего явления в данном языке» [5)].

В статье дается описание двух методик. Первой методикой было исследовано 40 здоровых испытуемых и 40 больных шизофренией, которые характеризовались ранним началом и непрерывным течением заболевания, а также отсутствием острой симптоматики в период исследования. Больные были приблизительно того же возраста и уровня образования, что и здоровые испытуемые. Второй методикой было исследовано 50 здоровых испытуемых и 50 больных шизофренией той же группы.

Приводим описание этих двух методик.

Методика первая

Испытуемым предлагаются в определенной последовательности записанные на магнитофоне фразы, разделяемые 15–20-секундными интервалами. На последнее слово каждой фразы при записи на магнитофоне был нанесен белый шум, полученный с помощью звукового генератора. Запись предъявлялась испытуемым на одной и той же звуковой мощности. Эксперименты проводились в звукоизолированной камере при строгом соблюдении постоянства положения испытуемых по отношению к источнику звука.

Согласно инструкции, испытуемый должен был опознать зашумленное слово и тут же записать его. Инструкцией предусматривалось в случае неуверенности в правильности опознания записать предполагаемое слово *с* вопросительным знаком, в случае невозможности опознания испытуемый должен был делать прочерк.

Предлагались следующие фразы (в порядке их предъявления):

1. Пионеры спели веселую песню.
2. Фотограф сделал хорошую коробку.
3. В центре стола стоял графин.
4. Он изучает английский юмор.
5. Человек читал, свежую афишу.
6. Весь двор зарос зеленой травой.
7. Весной дни становятся теплее.
8. Соль — соленая, сахар — белый.
9. Ученики с увлечением занимаются плаванием.
10. Мальчик забрался на высокую скатерть.
11. Ученик писал мелом на парте.
12. Врач надел белый фартук.
13. По шоссе мчалась легковая машина.
14. В этом лесу много цветов.
15. Туризм — лучший спорт.
16. На аэродроме в ряд стояли машины.
17. Девочке купили новое платье.

18. Столица нашей родины город большой.
19. К празднику купили бутылку воды.
20. В нашем колодце холодная вода.
21. Зимой были сильные ветры.
22. Письма написаны синими карандашами.
23. В этом году много роз.
24. Выходя, он хлопнул калиткой.
25. Ребята гоняли футбольный мяч.
26. Он прочитал интересную табуретку.
27. Учитель задал задачу.
28. Он взял карандаш и стал стучать.
29. Мы набрали полную корзину грибов.
30. Из трубы валил пар.
31. Раздался .телефонный гудок.
32. Студент сдал последний зачет.
33. Он застегнул пальто на все кнопки.
34. Деревья покрылись зеленой травой.

При составлении фраз мы опирались на известные закономерности статистической организации речи, заключающиеся в том, что контекст фразы определяет вероятность того или иного ее возможного окончания. В дополнительной серии экспериментов были эмпирически приблизительно определены вероятности возможных окончаний фраз. Естественно, точно установить вероятность реализации каждого из окончаний не представлялось возможным — для этого необходимо чрезвычайно большое количество испытуемых.

В этой серии каждому испытуемому (всего было исследовано 30 человек) давались последовательно пять одинаковых бланков, на которых были напечатаны фразы без последнего слова. Фразы были те же, что и в основной серии экспериментов. Предлагалось дописать недостающее слово, при этом всякий раз требовалось по возможности использовать новое слово.

Эта дополнительная серия дала также возможность (тоже приблизительно) различать системы вероятных ответов по их сложности (количеству альтернатив).

На основании данных об этих системах завершающие слова в основной серии были подобраны таким образом, что их вероятности в различных фразах варьировались от очень высокой степени вероятности (фразы типа «По шоссе мчалась легковая машина») до крайне низкой («Фотограф сделал хорошую коробку»). Кроме того, в трех фразах (№ 10, 26, 34) были подобраны такие окончания, которые вообще не могли ожидаться испытуемыми.

Соотношение сигнала и шума подбиралось эмпирически таким образом, чтобы восприятие слова было затруднено, но возможно. Однако в пределах этого диапазона отношение сигнала к шуму в различных фразах варьировалось, поскольку запись не могла быть произведена таким образом, чтобы оно было одинаковым во всех использовавшихся фразах. Кроме того, шум неодинаково затруднял восприятие слов, поскольку их фонетическая структура была различной

(белый шум в большей степени искажает звучание согласных, в меньшей — гласных).

При исследовании здоровых испытуемых были получены следующие результаты.

В тех фразах, где давалось окончание, вероятность которого была близка к единице (№ 1, 6, 13, 20, 25), независимо от степени зашумленности сигнала испытуемые правильно его воспринимали в 99,5% случаев. В остальных фразах количество правильно воспринятых сигналов в большой мере зависело не только от вероятности окончания фразы, но и от степени его зашумленности.

По степени зашумленности все оставшиеся фразы можно разделить на три группы:

1) с сильно зашумленными окончаниями — фразы № 4, 8, 18, 33, где правильные опознания составляют от О до 10% от числа предъявленных сигналов;

2) со средне зашумленными окончаниями (фразы № 2, 5/7, 10, 15, 19, 23, 24, 26, 28, 31) — от 10 до 60% правильных опознаний;

3) со слабо зашумленными окончаниями (фразы № 3, 9, 11, 12, 14, 17, 21, 22, 27, 29, 30, 32, 34) — от 60 до 100% правильных опознаний.

В первой группе фраз шум оказался слишком сильным, слабость сигнала не давала возможности для его опознания, поэтому здоровыми испытуемыми было правильно воспринято лишь 7% всех окончаний.

В третьей группе фраз шум был слабым, и опознание могло строиться с достаточной опорой на наличную информацию.

Наибольший интерес для анализа представляла вторая группа фраз, где соотношение сигнала и шума оказалось средним. Если все фразы этой группы разделить на две подгруппы — с более вероятными и менее вероятными окончаниями, то в первой подгруппе число правильно воспринятых окончаний составило 45%, а во второй подгруппе — только 21%, что свидетельствует о зависимости результата процесса восприятия от вероятности подаваемого сигнала.

Полученные при исследовании больных шизофренией результаты по фразам, вероятность зашумленного окончания которых была близка к единице, не отличались от данных здоровых испытуемых.

Результаты исследования двух групп испытуемых были близки и в тех группах фраз, где окончания оказались либо чрезмерно, либо слабо зашумленными.

В группе фраз, где соотношение сигнала и шума оказалось средним, в целом по всей группе фраз результаты в обеих группах были также близки. Но в подгруппе фраз с более вероятными окончаниями лучший результат оказался у здоровых испытуемых, а с менее вероятными окончаниями — у больных шизофренией. Если результат здоровых испытуемых принять за 100%, то результат больных шизофренией в фразах с более вероятными окончаниями равен 80%, с менее вероятными окончаниями — 130%.

На основании этих данных можно говорить о том, что в условиях описанного эксперимента у больных шизофренией обнаруживается тенденция менее правильно, чем здоровые испытуемые, воспринимать более вероятные на осно-

ве прошлого опыта варианты окончаний фраз и более правильно, чем здоровые, маловероятные окончания.

Ту же тенденцию можно проследить и на следующем факте: по предварительным данным (эти результаты находятся в обработке), в тех случаях, когда зашумленное окончание фразы воспринимается неправильно, больные шизофренией чаще, чем здоровые, называют в качестве воспринятого слово, фонетически близкое к зашумленному, в большой мере игнорируя его семантическую вероятность, в то время как здоровые предпочитают называть окончание, более подходящее по контексту, часто вопреки его фонетике. Так, во фразе «Ученик писал мелом на парте», больные 6 раз воспринимают окончание «на карте», а здоровые — лишь один раз «на карте» и дважды «на доске». Следует отметить, что такое окончание фразы, как «на карте», является гораздо менее вероятным, чем используемое в эксперименте «на парте».

Методика вторая

Испытуемым предлагаются записанные на магнитофоне фразы, разделенные интервалами в 30–40 секунд. Использовались контрольные и нейтральные фразы, при записи они чередовались.

Особенностью контрольных фраз было то, что они могли быть восприняты двояко в силу неоднозначности слова, завершающего каждую из них.

Согласно инструкции, испытуемый должен был после прослушивания записывать каждую фразу, т. е. это требовало от испытуемого точно узнать, что произносилось. В качестве задания для испытуемого указывалось на необходимость выделять среди прослушиваемых фраз более громкие. Это побочное задание лишь отвлекало внимание испытуемого, так как было достаточно трудным, поскольку при записи фраз громкость голоса диктора была приблизительно постоянной.

Все условия проведения эксперимента были теми же, что и в первой методике.

Создание условий с неполнотой информации в этой методике осуществлялось за счет неопределенности смыслоразличительной фонемы в завершающем слове каждой контрольной фразы. Для этого в основном было использовано такое свойство русского языка, как оглушение согласной в конце слова, за счет чего при прослушивании оно могло быть воспринято двояко.

Таким образом, как и в первой методике, здесь использовалась ситуация с неполнотой информации, но если в первой методике она создавалась за счет «зашумливания» всего завершающего слова, то во второй затруднялось восприятие только одного звука, смыслоразличительной фонемы.

Эта вторая методика должна была позволить более четко выявить зависимость особенностей восприятия от вероятности подаваемых сигналов, чем первая: в первой методике зашумленные сигналы были многозначны, и для их опознания реализовались системы гипотез различной сложности, а во второй эти

системы были везде одинаковы — состояли только из двух возможных гипотез — и полностью нами контролировались. Контекст фраз давал возможность тонко варьировать вероятность реализации каждой из гипотез.

Мы предполагали, что по признаку соотношения вероятностей реализации гипотез все контрольные фразы можно условно разделить на три группы:

1) где вероятности реализации двух возможных вариантов окончания приблизительно уравнены (фразы «Эта книга про офицерскую честь — часть», «У собаки благородный род — рот»);

2) где вероятность одного из вариантов близка к нулевой и, соответственно, вероятность второго очень высока (фразы «Пастух продал пару коз — кос», «В солнечный день работать жарко — жалко», «У каждого верующего есть свой бог — бок», «Верный друг кузнеца — молот—молод», «Какой страшный сон—сом!»;

3) где вероятность одного из вариантов окончания была выше другой (фразы «Под деревом лежит плод—плот», «Ребята нашли длинный прут—пруд», «Старик нес на плечах пару кос—коз», «Охотник сказал, что это настоящий рог—рок», «Он выстрелил по птице влёт—в лед»).

При записи фраз на магнитофонную ленту диктором сознательно несколько акцентировался в завершающих предложения словах тот вариант смыслоразличительной фонемы, который соответствовал менее вероятной, на основании контекста фразы, гипотезе.

Результаты, полученные при исследовании здоровых испытуемых, свидетельствуют о том, что в условиях описанного эксперимента восприятие главным образом определяется вероятностью ожидаемого речевого сигнала.

Так, в тех фразах, где вероятности возможных окончаний были приблизительно равны (первая группа фраз), испытуемые слышат 26 раз окончание «честь» и 24 раза — «часть»; 27 раз окончание «рот» и 23 раза — «род».

В тех фразах, где вероятность одного из вариантов окончаний была близка к нулевой, а второго очень высока (вторая группа фраз), несмотря на неопределенность звучания смыслоразличительной фонемы, испытуемые в 247 случаях из 250 воспринимают высоковероятный вариант сигнала.

В третьей группе фраз, где вероятность одного из вариантов окончания была явно выше другой, здоровые испытуемые в подавляющем большинстве случаев воспринимали высоковероятный вариант окончания, т. е. их восприятие оказалось как бы «ошибочным».

Приводим результаты по каждой фразе этой группы.

Текст фразы	Высоковероятный вариант	Маловероятный вариант
Под деревом лежит плод (плот)	46	4
Ребята нашли длинный прут (пруд)	46	4
Старик нес на плечах пару кос (коз)	47	3
Охотник сказал, что это настоящий рог (рок)	44	6
Он выстрелил по птице влёт (в лед)	49	1

Эти результаты четко выявляют зависимость особенностей восприятия, от вероятности подаваемого сигнала.

При исследовании больных шизофренией были получены следующие результаты. В двух первых группах фраз — с приблизительно равными и крайне разведенными вероятностями окончаний — результаты существенно не отличались от данных здоровых испытуемых.

Приводим результаты здоровых испытуемых и больных шизофренией по каждой фразе этих двух групп.

I группа фраз

Текст фразы		Здоровые испытуемые		Больные шизофренией	
		1 вариант	2 вариант	1 вариант	2 вариант
Эта книга (часть) У собаки	про офицерскую честь благородный род (рот)	26 23	24 27	20 23	30 27

II группа фраз

Текст фразы	Здоровые испытуемые		Больные шизофренией	
	высоковероятный вариант	маловероятный вариант	высоковероятный вариант	маловероятный вариант
Пастух продал пару коз (кос)	49	1	47	3
В солнечный день работать жарко (жалко)	50	—	50	—
У каждого верующего есть свой Бог (бок)	50	—	49	—
Верный друг кузнеца — молот (молод)	48	2	48	2
Какой страшный сон (сом)	50		49	1

В третьей группе фраз, где вероятности окончаний не были равны и в то же время не были крайне разведены, результаты больных шизофренией заметно отличались от результатов здоровых испытуемых: больные шизофренией значительно чаще, чем здоровые, воспринимали менее вероятный вариант окончания, т. е. в этих условиях больные шизофренией оказались как бы более «перцептивно точными».

Предварительные данные, полученные при апробации методик, говорят о

возможности их использования для изучения особенностей восприятия речи при определенных видах патологии

Литература

1. *Weckowicz T.E., Blewett D.B.* Journal of Mental Science. 1959. Vol. 105.
2. *Weckowicz T.E., Sommer R., Hall R.* Journal of Mental Science. 1959. Vol. 104.
3. *Артемов В.А.* Ж. Вопросы психологии. 1960. № 3.
4. *Ludwig A.M., Wood B.S., Downs M.P.* American journal of psychiatry. 1962. Vol. 119.
5. *Зиндер Л.Р.* Ж. Вопросы языкознания. 1958. № 2.

Т.К. Мелешко

Вариант методики исследования процесса сравнения у больных шизофренией

Вопросы экспериментальной патопсихологии / под ред. Б.В. Зейгарник, С.Я. Рубинштейн. М., 1965. С. 288–294.

Методика сравнения объектов широко используется в психологии для изучения формирования понятий (Клапаред Э., Шиф Ж.И., Ферстер Н.П. и др.). Эта методика была включена и в целый ряд патопсихологических исследований (Л.С. Павловская, А.И. Молочек, Б.В. Зейгарник и др.). С. Я. Рубинштейн в методическом пособии для врачей и психологов, работающих в области экспериментальной патопсихологии, рекомендует использовать ее для исследования мышления психически больных.

Исходя из общего положения о том, что основной формой существования психического является его существование в качестве процесса, деятельности (С.Л. Рубинштейн), мы рассматриваем сравнение не как одномоментный акт установления сходства или различия, а как мыслительный процесс, включающий операции *анализа,* синтеза, абстракции и обобщения. «Сравнение — это та конкретная форма взаимосвязи синтеза и анализа, посредством которой осуществляется эмпирическое обобщение и классификация явлений» (С.Л. Рубинштейн — «О мышлении и путях его исследования». М., 1958. С. 35).

Сравнение начинается с сопоставления объектов, посредством этого синтетического акта производится анализ — вычленение общих и различных признаков. На основе вычлененных в результате анализа общих признаков производится обобщение сравниваемых объектов. Каждый из сравниваемых предметов обладает огромным количеством объективно присущих ему разнообразных признаков, выражающих многообразные связи данного объекта с другими объектами.

Основная проблема и трудность решения задач такого рода состоит в выявлении отношений между сравниваемыми предметами, в вычленении в них сходных и различных признаков. В тех случаях, когда задача не определяет направления, в котором должно производиться сравнение, опорой для вычленения тех или иных признаков из огромного многообразия свойств являются знания испытуемого о свойствах и отношениях сравниваемых объектов.

В соответствии с таким пониманием процесса сравнения становится очевидной недостаточность и неполнота его анализа без выяснения вопроса о характере отношений, устанавливаемых между сравниваемыми объектами. Изучение этого вопроса тесно связано с вопросом об актуализации знаний испытуемого в процессе решения задачи, и именно задачи такого рода относятся к числу наи-

более адекватных для исследований этой стороны мыслительной деятельности. Однако возможности методики сравнения в этом плане используются очень ограниченно. Это проявляется, в частности, в том, что в патопсихологических исследованиях не проводится сравнительного анализа признаков, вычленяемых больными и здоровыми.

Поисками объективного критерия для характеристики вычленяемых при сравнении свойств предметов было продиктовано исследование нами наряду с больными шизофренией группы здоровых испытуемых, результаты которых были использованы для анализа результатов больных шизофренией. Разработанный нами вариант методики предусматривал сравнение 12 пар объектов. Экспериментатор последовательно называл испытуемому каждую пару со следующей инструкцией: «Скажите, что общего у этих предметов и чем они отличаются друг от друга». Таким образом, инструкция предоставляла испытуемому полную свободу в вычленении того или иного признака, никак не определяя в этом смысле направления, по которому должно идти сравнение. Инструкция также не ограничивала испытуемых в количестве вычленяемых для сравнения признаков.

Все 12 пар объектов были условно разделены нами на две группы:

1. Первая группа относительно однородных объектов:

медь — золото,
воробей — соловей,*
автобус — трамвай, v
мышь — кошка,
солнце — земля.
груша — огурец,
скрипка — барабан. v

Общим для каждой из этих пар является более или менее близкий родовой признак (для воробья и соловья — птицы, для автобуса и трамвая — транспорт, для скрипки и барабана — музыкальные инструменты и т. д.). 2. Вторая группа — разнородные объекты: тарелка — лодка, ботинок — карандаш, у глобус — бабочка, *v* плащ — ночь, *v* часы — река, у.

Все они объединяются на основе более общих признаков. Проводя такое деление, мы исходили из описанного в литературе принципа деления сравниваемых объектов на «легкосравнимые» и «трудносравнимые» (Ж.И. Шиф, Н.И. Ферстер и др.). Эти авторы отмечают, что найти сходство, а следовательно, и различие у разнородных объектов трудно не только для детей, но и для взрослых. Произведенное нами деление объектов на две группы следует понимать лишь как условное, можно подобрать такие пары объектов, которые занимали бы промежуточное положение между обеими группами, а, например, внутри первой группы воробей и соловей являются более однородными, чем огурец и груша.

Описанной методикой нами было исследовано 40 больных шизофренией, характеризовавшихся ранним началом заболевания, непрерывным течением процесса и отсутствием выраженной продуктивной психотической симптоматики в период исследования.

Анализ результатов производился на основании сопоставления с данны-

ми, полученными при исследовании группы здоровых испытуемых (40 человек). Между испытуемыми обеих групп не было существенных различий по возрасту и образованию.

Анализ данных, полученных при исследовании группы здоровых испытуемых, показал, что вся группа в целом при сравнении каждой пары объектов вычленяет большое количество различных (от 12 до 31) свойств, каждое из которых используется в эксперименте разным количеством испытуемых, т. е. с разной частотой. Это разнообразие признаков, вычленяемых здоровыми испытуемыми, обусловлено, с одной стороны, многообразием свойств, объективно присущих сравниваемым предметам, и, с другой стороны, неопределенностью инструкции, которая не указывает, в каком направлении надо производить сравнение.

В этих условиях становится очевидной невозможность характеристики вычленяемых свойств через положительную или отрицательную оценку их («правильно» — «неправильно»). Это создало необходимость поисков другого критерия для характеристики признаков, используемых испытуемыми. В качестве такого объективного критерия нами была выбрана частота использования того или иного признака группой здоровых испытуемых. Вводя такой критерий, мы предполагали, что частота использования тех или иных признаков должна отражать их качественную характеристику, поскольку человеку свойственно выделять в предметах прежде всего свойства и отношения, значение которых закреплено практикой использования этих предметов и зафиксировано в системе усвоенных им понятий. Например, сравнивая воробья и соловья, 35 из 40 здоровых испытуемых в качестве общего вычленяют существенный ближайший родовой признак — «птицы», лишь один испытуемый объединяет их на том основании, что оба они «клюют пищу». Первый признак гораздо чаще вычленяется испытуемыми, чем второй, в силу своей большой значимости. В зависимости от частоты использования группой здоровых испытуемых все вычлененные признаки были разделены нами на «стандартные» и «нестандартные». Стандартными нами условно было принято считать те признаки, частота использования которых группой здоровых испытуемых была выше средней. Средняя частота — это частота, с которой использовался бы каждый признак, если бы все признаки были равновероятными. Для получения средней частоты надо суммировать частоты использования всех признаков и уравнять их, т. е. разделить эту сумму на количество вычлененных для сравнения признаков. В нашем примере средняя частота = — =7,7. Признаки, частота использования которых выше средней, условно относились нами к стандартным, остальные — к нестандартным. В нашем примере мы отнесли к стандартным те свойства, которые использовали не менее 8 испытуемых из 40. Таких признаков оказалось 7. Остальные 13 признаков были отнесены к нестандартным.

Процентное отношение стандартных признаков к общему количеству признаков, вычлененных для сравнения, дает нам характеристику коэффициента стандартности группы здоровых испытуемых. При сравнении воробья и соловья стандартные признаки, вычлененные нормальными испытуемыми, составили 86%.

Для характеристики группы больных шизофренией через коэффициент

стандартности брались лишь признаки, стандартные для здоровых, и через частоту их использования больными шизофренией определялось процентное отношение к общему количеству признаков, вычлененных испытуемыми этой группы. При сравнении воробья и соловья стандартные признаки у больных шизофренией составили 71% всех признаков, вычлененных этой группой испытуемых.

Для характеристики групп испытуемых анализ свойств только через частоту их использования является недостаточным, в частности, он не отражает разнообразия свойств, вычлененных той или иной группой испытуемых. Если нестандартные признаки значительно уступают стандартным по частоте использования, то их количество (независимо от частоты использования) значительно превышает количество стандартных свойств. Так, для сравнения воробья и соловья здоровые испытуемые вычленяют всего 20 свойств, 7 из которых являются стандартными и 13 — нестандартными. Больные шизофренией при сравнении тех же предметов вычленяют 27 свойств — 7 стандартных и 20 нестандартных.

Таким образом, наряду с характеристикой свойств через частоту их использования возникла необходимость учитывать количество (разнообразие) свойств, вычлененных для сравнения, независимо от частоты их использования. Сравнение исследованных групп испытуемых целесообразно производить через количественное отношение нестандартных признаков, вычлененных испытуемыми каждой группы. Стандартные признаки не учитываются, поскольку количество их в обеих группах совпадает. В нашем примере это отношение равно — =1,5, т. е. больные шизофренией используют в 1,5 раза больше нестандартных свойств, чем здоровые испытуемые.

Анализ полученных результатов показал, что в число стандартных попадают преимущественно понятийные и эмпирически значимые (родовые, видовые, функциональные и т. д.) свойства. Все малозначимые по прошлому опыту, «латентные» (Секей) свойства оказываются в числе нестандартных (например, в группу стандартных свойств, вычлененных при сравнении автобуса и трамвая, вошли: «виды транспорта», «имеют разные двигатели», «трамвай ходит по рельсам» и т. д.; в группе нестандартных оказались: «трамвай чаще водит женщина», «у автобуса — гудок, у трамвая — звонок», «были изобретены одновременно» и др. признаки). Таким образом, частота, с которой испытуемые вычленяют те или иные свойства, отражает качественную сторону отношений между предметами, выявляемых испытуемыми. Этот показатель может быть использован для анализа одной из существенных сторон процесса сравнения.

Сравнительное исследование описанной методикой группы здоровых испытуемых и группы больных шизофренией обнаружило большие различия в результатах, которые особенно проявились при сравнении разнородных объектов.

При сравнении однородных объектов (типа воробей—соловей, автобус—трамвай и т. д.) стандартные признаки по частоте использования здоровыми испытуемыми составляют 75%, а у больных шизофренией — 62% (приводятся средние результаты по 7 парам предметов). При сравнении тех же объектов больные шизофренией вычленяют в 1,7 раза больше нестандартных признаков, чем здоровые.

При сравнении разнородных объектов (типа «тарелка—лодка», «ботинок—карандаш» и т. д.) различие между результатами исследования обеих групп испытуемых значительно увеличивается. Если частота использования стандартных признаков группой здоровых испытуемых остается примерно такой же, как и в задачах на сравнение однородных объектов, — 73%, то у больных шизофренией их процент снижается до 47. При этом больные шизофренией используют в 3,2 раза больше нестандартных свойств, чем здоровые испытуемые.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о больших возможностях использования описанной методики с предложенным способом анализа материала для изучения одной из существенных сторон мыслительной деятельности.

Литература

1. *Claparede Ed.* Archives de psychologie. № 65, col. XVII, 1918.
2. *Шиф Ж.И.* В сб. «Вопросы воспитания и обучения глухонемых и умственно отсталых детей». М., 1941.
3. *Ферстер Н.И.* Известия АПН. Вып. 12. 1947.
4. *Павловская Л.С.* Экспериментально-психологическое исследование над больными с нарастающим паралитическим слабоумием. СПб., 1907.
5. *Молочек А.М.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1938. Т. 7. Вып. 5.
6. *Зейгарник Б. В.* Патология мышления. М., 1962.
7. *Рубинштейн С.Я.* Методики экспериментальной патопсихологии. М., 1962.
8. *Рубинштейн С.Л.* О мышлении и путях его исследования. М., 1958.
9. *Szekely L.* Acta Psychologica. Vol. V. Amsterdam, 1940.

Е.И. Богданов

Особенности зрительного восприятия у больных шизофренией

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата педагогических наук (по психологии). М., 1968.

Настоящее исследование посвящено одному из центральных вопросов в проблеме нарушения познавательной деятельности при шизофрении — вопросу об особенностях восприятия при этом заболевании. Работа является частью комплексного исследования более общей проблемы нарушения познавательной деятельности при шизофрении, проводимого в лаборатории патопсихологии Института психиатрии АМН СССР.

Проблема нарушения чувственного познания при психических заболеваниях имеет важное теоретическое и практическое значение. Ощущения, восприятие, являясь единственным источником всего знания, составляет первую ступень познания. Изучение закономерностей изменения зрительного восприятия у больных шизофренией имеет значение для характеристики способности непосредственного, чувственного отражения действительности при данном заболевания. Вместе с тем исследование особенностей восприятия больных шизофренией может способствовать пониманию и ряда характерных для шизофрении особенностей познавательной деятельности в целом.

Малочисленность экспериментально-психологических исследований процесса зрительного восприятия при шизофрении, очевидно, в первую очередь связана с отсутствием непосредственных клинических указаний на сенсорные нарушения у данных больных даже при наличии выраженных расстройств мышления. В клинической литературе исследование проблемы восприятия при шизофрении также традиционно занимало относительно небольшое место, поскольку расстройства восприятия вне рамок галлюцинаторных синдромов не имеют яркого, демонстративного характера и могут быть выявлены лишь в условиях специальных экспериментов.

Первоначальные попытки исследования особенностей восприятия у больных шизофренией, предпринятые Крепелиным и его учениками, по-видимому, вследствие недостаточной адекватности применявшихся приемов, не выявили сколь-либо существенных отличий процесса восприятия больных от здоровых людей. К такому же мнению о сохранности перцепции при шизофрении пришел позднее Е. Блейлер.

Эти отрицательные выводы послужили основанием для утверждения, что при шизофрении поражаются исключительно «высшие» «этажи» познания. Согласно этой точке зрения, ставшей традиционной, у больных шизофренией нарушаются лишь сложные мыслительные процессы, «переработка» исходных чувственных данных, а процессы чувственного познания полностью сохранны.

Такое парадоксальное представление о нарушении познавательной деятельности при шизофрении вело к отрыву мышления от его чувственных корней, к признанию «внечувственного» знания, что отразилось, в частности, в идеалистической концепции «первичного бреда» [Груле, Берце].

Несмотря на распространенность тезиса об «интактности» восприятия, о «чистом сенсориуме» [Е. Блейлер] при шизофрении, рядом клиницистов, в первую очередь отечественных [С.С. Корсаков, В.П. Сербский, В.Х. Кандинский, И.Г. Оршанский, В.А. Гиляровский, О.В. Кербиков, А.В. Снежневский], высказывалось предположение о том, что у больных шизофренией нарушено не только мышление, но и процессы чувственного отражения действительности, восприятие. Однако долгое время сколько-нибудь убедительных данных, подтверждающих это предположение, получить не удавалось.

В связи с развитием психологической теории, с необходимостью решения ряда практических задач, исследования по психологии восприятия в последние годы приобретают все больший размах. Это дало новые основания для возрастания числа работ, посвященных изучению восприятия при заболевании шизофренией. С появлением новых экспериментальных возможностей в работах ряда авторов [М.С. Лебединский, Е.И. Артюх, С.Ф. Семенов, Х. Рост, К. Конрад, Т. Векович, Р. Матуссек, Д. Чепмен, Р. Соммер и др.] были получены данные, касающиеся разных сторон перцептивной деятельности больных шизофренией, которые поколебали представление о сохранности восприятия у данных больных.

Эти экспериментальные находки дают основание для более продуктивного исследования проблемы сенсорных нарушений при шизофрении. Полученные в исследованиях многообразные факты, свидетельствующие об изменении различных параметров восприятия *у* больных шизофренией, открывают возможность перейти от общих рассуждений по поводу нарушения перцепции у данных больных к более конкретному анализу изменения структуры перцептивной деятельности, дают основание для поиска новых путей изучения закономерностей нарушения процесса восприятия при данном заболевании.

В постановке настоящего исследования главную роль сыграли прежде всего экспериментальные факты, относящиеся как к нарушению восприятия, так и мышления больных шизофренией, которые были получены в последние годы, и которые свидетельствуют об особом характере нарушения познавательной деятельности у данных больных.

Наиболее существенными из этого круга работ являются исследования Т. Вековича, выполненные с сотрудниками [Р. Холл, Р. Соммер, Д. Блюетт], которые обнаружили у больных шизофренией особые нарушения восприятия. Сопоставив выявленные особенности нарушения восприятия больных шизофренией с аналогичными данными других исследователей [Х. Рош, Т. Крукс, Ловингер и др.], указанные авторы пришли к выводу, что у больных шизофренией в восприятие включается «не относящаяся к делу», бесполезная, иррелевантная информация и что, следовательно, у них нарушена избирательность («селективность») восприятия.

Сходные факты были получены и в других исследованиях [Д. Чепмен, А. Мак-Ги, Р. Матуссек, Р. Пейн, Е. Джордж и др.].

Полученные экспериментальные факты получили различную трактовку у разных авторов. Т. Векович говорит о нарушении «селективности» восприятия у больных шизофренией; Д. Чепмен и А. Мак-Ги пишут о расстройстве «отбирающей н тормозящей функции внимания», Р. Матуссек, Р. Пейн, и Е. Джордж — о нарушении «фильтрующего механизма».

Таким образом, многие авторы констатируют факт использования иррелевантной информации в познавательной деятельности больных шизофренией, предполагая некоторые гипотетические механизмы, стоящие за этим. Эти данные послужили одним из аргументов гипотезы настоящего исследования.

Другим основанием для формулировки гипотезы явились результаты, полученные в исследовании Ю.Ф. Полякова, изучавшего маловыраженные нарушения мышления у больных шизофренией, находящихся в состоянии ремиссии. Автор нашел, что отличия больных шизофренией от здоровых людей появляются лишь при выполнении тех мыслительных задач, где требуется вычленение признаков предметов из системы присущих им, но неравнозначных по прошлому опыту свойств. Больные шизофренией в таких ситуациях легче, чем здоровые, актуализировали слабые свойства предметов, малозначимые с точки зрения общественной практики их употребления, редко используемые здоровыми. На основании этих данных автор сделал вывод о существенной роли особенностей актуализации сведений на основе прошлого опыта в изменении познавательной деятельности больных шизофренией.

Возможность существования общих закономерностей нарушения мыслительных и перцептивных процессов при данной патологии мозга позволяет предполагать, что с нарушением использования прошлого опыта существенно связана и констатируемая вышеприведенными авторами особенность восприятия больных шизофренией (использование «иррелевантной» информации). На основании всего этого проблема настоящего исследования была сформулирована как изучение изменений зрительного восприятия больных шизофренией в зависимости от особенностей использования ими прошлого перцептивного опыта.

Такая постановка проблемы исследования определила конкретное построение работы. Первую часть работы составили эксперименты, направленные на выявление особенностей актуализации у больных шизофренией зрительных образов. Во второй части работы исследовались изменения процесса зрительного восприятия больных шизофренией, связанные с особенностями актуализации зрительных образов.

В настоящей работе исследовалась группа больных, относящихся к определенному клиническому варианту — непрерывнотекущей шизофрении, начавшейся в юношеском возрасте. Выбор для исследования этого варианта был определен прежде всего тем, что характерные для шизофрении нарушения познавательной деятельности, нарастающие по мере развития болезненного процесса, наиболее рельефно выступают при дефекте, формирующемся в результате непрерывного течения юношеской шизофрении.

Общей клинической чертой исследованных больных являлись в разной степени выраженные негативные расстройства. Продуктивная симптоматика в период исследования была минимальной.

Всего было исследовано 118 больных шизофренией. Все больные, включенные в исследование, без негативизма относились к предлагаемым заданиям, правильно усваивали инструкцию и действовали в соответствии с ней.

Исследование строилось на основе сопоставления группы больных шизофренией с группой здоровых испытуемых (106 человек). Между испытуемыми обеих групп не было существенных различий по возрасту и образованию.

Первая часть исследования посвящена изучению особенностей актуализации зрительных образов у больных шизофренией в сравнении со здоровыми испытуемыми. Данная часть работы состоит из 3-х экспериментальных серий, в которых в разных условиях исследовалось статистическое распределение актуализированных испытуемыми зрительных образов в сопоставлении с прошлым опытом. Серии различаются разной стимульной неопределенностью.

Во всех сериях этой части экспериментов использовалось световое табло, которое представляло из себя матовый экран, на котором могли появляться 64 (8\8) светящихся точки. Различным образом комбинируя светящиеся точки на экране, можно было строить условные изображения, рисуя их контур как бы пунктиром.

В целях исследования целесообразно было использовать такой класс изображений, как буквы русского алфавита, поскольку он дает возможность учитывать использование букв в прошлом опыте, и кроме того, позволяет предполагать отсутствие существенных различий в прошлом опыте у испытуемых с одинаковым уровнем образования.

Для всех испытуемых в каждой серии экспериментов создавались стандартные условия (стандартная инструкция, одинаковый порядок предъявления стимулов и т. д,).

В 1-й серии экспериментов испытуемые должны были как можно быстрее называть «задуманные» экспериментатором буквы. Стимулами служили отдельные точки на табло, каждая из которых могла входить в контур всех или почти всех букв, и, следовательно, стимулы не могли оказать испытуемым какой-либо помощи при определении «задуманной» экспериментатором буквы. Поскольку стимул в данной серии не содержал никакой информации, то по существу являлся лишь пусковым сигналом. В основном варианте этой серии испытуемому предъявлялся 21 стимул.

Таким образом, в. 1-й серии экспериментов исследовался процесс актуализации зрительных образов при минимуме сообщаемой испытуемому информации. Необходимость называть буквы как можно быстрее не оставляла испытуемым времени для перебора возможных вариантов ответов. При таком условии, связанном с требованием быстроты реакции, частоты называния букв должны отражать, особенности их актуализации.

В этих условиях группой здоровых испытуемых различные буквы называ-

лись с разной частотой. Сравнение данных, полученные при исследовании здоровых испытуемых, с вероятностями употребления букв в речи (по данным специальных частотных словарей) показывает, что частоты называния букв здоровыми испытуемыми хорошо согласуются с частотами употребления букв в речи.

Результаты исследования больных шизофренией отличались от результатов здоровых испытуемых. *У* больных шизофренией снижаются частоты называния букв, часто употребляемых в речи, и повышаются частоты букв, редко используемых. В ответных реакциях больных шизофренией отчетливо наблюдалась тенденция к уравниванию частот актуализации разных букв.

Для оценки результатов все буквы были разделены на две группы. За основание разделения была принята средняя относительная частота, которая при 33-х буквах равна 1 : 33=0,03. Буквы, имеющие в группе здоровых испытуемых относительные частоты выше средней; были условно названы высоковероятными буквами. В эту группу вошло 13 букв (Н, А, Т, Е и т. д.). Остальные буквы по этому критерию составили группу маловероятных букв. Просуммировав относительные частоты в каждой группе букв, можно» получить суммарные относительные частоты высоковероятных и маловероятных букв.

В группе здоровых испытуемых суммарная частота: использования высоковероятных букв в данном эксперименте составляет 0,74. маловероятных — 0,26. Суммарные частоты употребления этих же самых букв в речи равны соответственно 0,72 и 0,28. При анализе результатов больных шизофренией выявляется уменьшение суммарной относительной частоты высоковероятных букв и увеличение относительной частоты букв маловероятных (они соответственно равны 0,61 и 0,39).

Здоровые испытуемые называли высоковероятные буквы в 2,8 раза чаще, чем буквы маловероятные, больные шизофренией лишь в 1,6. Полученные отличия больных шизофренией от здоровых испытуемых являются статистическими значимыми (p = 0,01).

Таблица 1

БУКВЫ	Суммарная относительная частота		
	Речь	Здоровые испытуемые	Больные шизофренией
Высоковероятные буквы (Н. А. Т. Е. и т.д.)	0,72	0,74	0,61
Маловероятные буквы (все остальные)	0,28	0,26	0,39
	1,00	1,00	1,00

Степень статистической дезорганизации распределения частот называемых больными шизофренией букв можно оценить средним количеством информации на стимул, что может быть определено по известной формуле К. Шеннона:

$H = -\sum_{i}^{n} p_i \log p_i$

где Н — среднее количество информации на стимул, р — вероятность данной буквы. Если взять основанием логарифма 2, то результат получится в двоич-

ных единицах (битах). В таблице приводится среднее количество информации в двоичных единицах, приходящейся на одну букву в обеих группах испытуемых, в речи и для случая, когда стимулы равновероятны.

Таблица 2

	Речь	Здоровые испытуемые	Больные шизофренией	Стимулы равновероятны
Среднее количество информации на стимул	4,47	4.57	4.77	5.04

В таблице видно, что у больных шизофренией статистика называемых ими букв изменяется в сторону уравнивания частот, приближается к случаю равновероятного их называния. Следовательно, дело заключается именно в дезорганизации у больных шизофренией процесса актуализации зрительных образов в условиях данного эксперимента.

Таким образом, результаты данной серии экспериментов показывают, что в условиях, когда у здоровых испытуемых актуализация зрительных образов существенно определяется прошлым опытом, организуется с учетом частотного фактора в прошлом опыте (чем чаще буква употребляется в речи, тем чаще она называется), у больных шизофренией наблюдается тенденция к уравниванию частот актуализации зрительных образов объектов, имеющих разную частоту в прошлом опыте. У больных шизофренией, следовательно, ослабляется связь процесса актуализации зрительных образов с прошлым опытом.

Во 2-й серии экспериментов инструкция оставалась той же, что и в первой серии. Испытуемые должны были как можно быстрее называть «задуманные» экспериментатором буквы. Но в качестве стимулов использовались не отдельные малоинформативные точки на табло, а определенные наборы светящихся точек, которые представляли из себя некоторые элементы (части контура) «задуманных» букв.

Стимулы в данной серии содержали некоторую информацию, так как исключали возможность называния некоторых букв и допускали каждый раз лишь определенный суженный круг букв (от 20 до 4). Следовательно, во второй серии в отличие от первой испытуемые при «угадывании» букв находили определенную опору в наличном стимуле.

Каждому испытуемому предъявлялся последовательно стандартный набор из 25 стимулов.

В условиях данной серии экспериментов результаты, полученные при исследовании как здоровых, так и больных шизофренией, принципиально отличались от результатов первой серии. Как показывает анализ результатов здоровых испытуемых, каждый стимул имеет характерное для него распределение частот букв, называемых испытуемыми в этой ситуации. Во всех случаях наибольший процент реакций приходится на 1–2 буквы, разные для каждого стимула. Остальные допускаемые стимулами буквы назывались значительно реже.

Таким образом, в данной серии экспериментов статистика гипотез существенно зависела от характера стимула. Сравнение частот букв, называемых здоровыми испытуемыми на отдельные стимулы, с частотами употребления: букв в речи показывает, что распределение частот называемых здоровыми испытуемыми букв не находится в какой-либо пропорциональной зависимости от распределения частот букв в речи.

Полученные результаты позволяют думать, что в данной ситуации большую роль в детерминации процесса актуализации зрительных образов играет анализ наличной ситуации.

В этой серии опытов не было значимых отличий результатов исследования больных шизофренией от результатов здоровых испытуемых.

Следовательно, когда частоты актуализации образов определяются не прошлым опытом, а другими факторами, у больных шизофренией процесс актуализации происходит таким же образом, как у здоровых людей.

Сопоставляя результаты данной серии экспериментов с результатами первой серии, в условиях которой частоты актуализации образов букв здоровыми испытуемыми были пропорциональны частотам употребления букв в прошлом опыте, а у больных шизофренией выступила тенденция к уравниванию частот, можно сделать вывод, что у больных шизофренией нарушается опора на прошлый опыт при организации процесса актуализации зрительных образов.

В 3-й серии экспериментов информативность стимула последовательно менялась от минимальной до полной в одном опыте. Вначале на табло появлялась одна какая-либо деталь буквы, затем к ней прибавлялась другая и т. д. до полного начертания буквы. Испытуемые должны были на каждом этапе развертки контура пытаться определить, какая буква будет изображена на табло. Описанным способом предъявлялись 6 букв: Н, О, Е — высоковероятные, Ь, Ч, Ц — маловероятные.

Как показали результаты этой серии экспериментов, отличия больных шизофренией от здоровых испытуемых наблюдаются лишь в начальных стадиях предъявления стимула, когда информация, содержащаяся в стимуле, была еще очень малой. В случае высоковероятных букв на первоначальных этапах их более успешно «угадывают» здоровые испытуемые, на ранних стадиях предъявления маловероятных букв их лучше «угадывают» больные шизофренией. Когда же количество информации возрастает, то отличий между результатами обеих сравниваемых групп испытуемых не отмечается.

Эти результаты согласуются с данными первых двух серий экспериментов, где выявилась зависимость процесса актуализации образов от степени стимульной неопределенности. У больных шизофренией, как показали результаты первой серии, процесс актуализации изменяется в условиях большой стимульной неопределенности, когда, прежде всего, требуется опора на прошлый речевой опыт. При уменьшении неопределенности стимула актуализация образов существенно, определяется другими факторами, и в этом случае у больных шизофренией процесс актуализации гипотез не изменяется.

В данной серии эта закономерность выявляется в течение одного экспери-

мента. При последовательном увеличении информативности стимула происходит смена одного типа актуализации другим, что проявилось в отличиях результатов больных шизофренией от результатов здоровых испытуемых на ранних этапах предъявления стимула и в отсутствии отличий между результатами сравниваемых групп испытуемых на более поздних этапах.

Подводя итоги данной части исследования, можно сделать вывод, что у больных шизофренией по сравнению с нормой изменяется процесс актуализации зрительных образов. Изменение процесса актуализации у больных шизофренией выявляется в определенных условиях, а именно, когда процесс актуализации детерминируется, главным образом, прошлым опытом. В этих условиях у больных шизофренией появляется тенденция к равновероятной актуализации образов, что свидетельствует об ослаблении влияния прошлого опыта на организацию процесса актуализации, о нарушении статистического согласования процесса актуализации с прошлым опытом.

Во второй части работы были подвергнуты изучению особенности предметного восприятия у больных шизофренией. В этой части работы исследовалась зависимость опознания предметных изображений от изменения системы привлекаемых из памяти образов.

В современной психологии в определенном аспекте процесс опознания рассматривается как процесс сличения поступающей информации с эталонными образами, извлекаемыми из памяти. Акт опознания с этой точки зрения, заключается в идентификации получаемого образа («образа-оригинала») с соответствующим ему «образом-эталоном». Ряд исследований [Е.Н. Соколов, В.П. Зинченко, М.С. Шехтер] свидетельствует о существовании зависимости между эффектом опознания и системой используемых «образов-эталонов».

Основанием для постановки этой части исследования послужили данные, имеющиеся в литературе, и результаты первой части настоящего исследования, выявившие у больных шизофренией изменение влияния прошлого опыта на процесс актуализации зрительных образов. В соответствии с этим эксперименты данной части исследования строились таким образом, чтобы на эффект опознания влияла система образов, привлекаемых на основе прошлого опыта. В методическом плане главным приемом было создание ситуаций, в которых процесс опознания происходил в условиях неполноты стимульной информации. В этих условиях наиболее четко проявляется зависимость эффекта опознания от особенностей системы используемых для сличения образов [П. Фресс, Е.Н. Соколов, В.П. Зинченко и др.].

Вторая часть работы состояла из двух основных серий экспериментов: в первой серии высокая стимульная неопределенность создавалась оптическим искажением стимула, во второй — дефицитом времен экспозиции.

В 1-й серии экспериментов испытуемые должны были опознавать расфокусированные изображения. В затемненном помещении с помощью эпидиаскопа «ЭПИ-252» на экран, размером 1,5х1,0, находящийся от испытуемого на расстоянии 2 м, проецировались тестовые изображения. Особое приспособление

давало возможность предъявлять изображения расфокусированными. Степень расфокусированности измерялась условной шкалой. Вначале каждое изображение предъявлялось в сильно расфокусированном виде, постепенно четкость его увеличивалась. Испытуемые должны были узнать, что изображено на экране; то деление шкалы, на котором испытуемый впервые правильно определял стимул, принималось за порог опознания.

Для опознания предъявлялись 2 группы изображений. В одной группе находились изображения обычных предметов, представленным шаблонным способом (обычные, высоковероятные изображения). В другой группе были изображения, отличающиеся какими-либо необычными чертами: самим предметом, его положением, ракурсом, сочетанием (необычные, маловероятные изображения).

Эта серия имела два методических варианта, которые различались набором изображений и временем их экспозиции. В первом варианте испытуемым предъявлялись для опознания 19 изображений, из них 8 было обычных и 11 маловероятных изображений; время экспозиции изображения на каждом делении шкалы было равно 10 сек. Во втором варианте использовалось 11 изображений (4 обычных и 7 маловероятных). Время экспозиции практически не ограничивалось (до 2 мин.). Изображения всем испытуемым предъявлялись в одном и том же порядке.

В данной серии экспериментов были получены следующие результаты.

В процессе опознания расфокусированных изображений, пытаясь понять, увидеть, что изображено на экране, испытуемые в сочетаниях расплывчатых, туманных деталей усматривали ту или иную картину. Например, в сильно расфокусированном изображении кошки испытуемые могли увидеть «сидящего за столом человека», «три бутылки из-под кефира», «грибы», «пеньки» и т. д. Выдвигаемые испытуемыми гипотезы являлись конкретными зрительными образами. Большинство испытуемых выдвигало гипотезы с самого начала при значительной степени расфокусированности тестового изображения. Некоторые испытуемые отказывались выдвигать предположения на ранних этапах и определяли изображение при достаточной степени четкости сразу правильно.

Иногда образы-гипотезы вначале носили несколько обобщенный характер с последующим уточнением: «Животное» — «Какое-то сидящее животное» — «Кошка». Но предположения испытуемых могли и с самого начала быть конкретными, изменяясь по содержанию по мере увеличения четкости изображения: «Бутылки...» — «Пеньки» — «Кошка».

Все «ошибочные» образы, актуализированные испытуемыми, как здоровыми, так и больными шизофренией, не противоречили тому, что в данный момент было представлено на экране. В расфокусированных изображениях, представлявших определенные наборы расплывчатых светлых и темных пятен, действительно можно было увидеть то, о чем сообщали испытуемые. Случаев неадекватных образов в смысле видения того, чего вообще нельзя усмотреть в тестовом изображении, не отмечалось в наших опытах ни в группе здоровых испытуемых, ни в группе больных шизофренией.

Отличия больных шизофренией от здоровых людей выявились в других планах. Во-первых, у больных шизофренией оказалась измененной статистическая

структура системы выдвигаемых ими гипотез, и во-вторых, у больных шизофренией особым образом были изменены пороги опознания.

В отношении обеих групп испытуемых были проанализированы первые «ошибочные» образы, которые возникали, у испытуемых при опознании 11 изображений первого варианта методики, допускающих большое многообразие возможных гипотез. Из 236 гипотез, предложенных здоровыми испытуемыми, 160 имели своим содержанием людей и животных, что составляет 67,8% всех выдвинутых ими предположений. Содержанием остальных образов-предположений служили различные неодушевленные предметы. Можно предположить, что преобладание указанного содержания в образах-гипотезах здоровых людей объясняется опытом восприятия изображений, встречающихся в книгах, журналах и т. д.

Больные шизофренией выдвинули 287 предположений. Из них, имеющих своим содержанием человека и животных, было 143, или 50%. Остальные 50% образов-гипотез больных шизофренией соответствовали другому, маловероятному для здоровых людей, содержанию.

Эти данные в совокупности с результатами, полученными в 1-й части исследования, свидетельствуют об изменении у больных шизофренией процесса привлечения информации из прошлого опыта. У больных шизофренией ослабевает влияние прошлого опыта на процесс актуализации системы образов, что проявляется в тенденции к равновероятной актуализации образов, имеющих разное содержание.

Таблица 3

Тестовые изображения	Пороги опознания		Разность вопросов опознания
	Здоровые испытуемые	Больные шизофренией	
Дети за столом	2,9	3,4	+ 0,5
Бабочка	2,8	3,1	+ 0.3
Автомобиль	1,8	2,0	+ 0.2
Цыплята	3,1	2,8	—0.3
Конькобежец	7,0	6,6	—0,4
Кошка	8,2	7,7	—0,5
«Абстракционист»	5,0	4,3	—0,7
Человек и обезьяна	4,1	3,3	—0.8
Птица	7,5	6,7	—0,8
Обезьяна	6,6	5,7	—0,9
Руки	5,0	4,1	—0,9

Наиболее значимые отличия больных шизофренией от здоровых людей выявились при анализе порогов опознания. Для каждого изображения были вычислены средние пороги опознания. При сравнении средних порогов опознания у больных шизофренией и у здоровых испытуемых оказалось, что при опознании обычных, шаблонных, высоковероятных изображений пороги опознания у больных шизофренией были выше, чем в норме, а пороги опознания необычных,

маловероятных изображений были ниже. Таким образом, повышение и понижение порогов коррелировало с характером изображений.

Данная тенденция к повышению порогов при опознании обычных изображений и понижению их при опознании необычных у больных шизофренией наблюдалась в обоих вариантах методики. Наиболее четко она выступила во втором варианте. Приводим средние пороги опознания во втором варианте данной серии экспериментов.

В таблице необычные изображения выделены. Изображения расположены в порядке убывания разности порогов опознания. Различие является статистически значимым (p=0,01).

Во 2-й серии экспериментов испытуемым предъявлялись для опознания изображения в условиях дефицита времени. Исследование проводилось в затемненном помещении. Тестовые изображения предъявлялись с помощью электронно-оптического тахиотоскопа «ТЭО-1» с широким диапазоном времени экспозиции (от 0,01 до 10,0 сек). За порог опознания принималось минимальное время экспозиции, при котором испытуемый впервые правильно определял стимул.

В набор тестовых изображений входили как обычные, так н необычные изображения. Всего было 6 изображений: 3 обычных и 3 — необычных: 1) «Яблоко»; 2) «Стакан и серп» (необычное сочетание предметов); 3) «Стул»; 4) «Ваза с фруктами и электрической лампочкой» (необычное сочетание предметов); 5) «Собака»; 6) «Змея на дереве» (змея похожа на торчащий сучок).

Как показал анализ результатов, процесс опознания, как здоровыми испытуемыми, так и больными шизофренией 2-х изображений («Яблоко» и «Стул»), существенно отличался от опознания других изображений и по порогам, и по другим характеристикам. При восприятии этих легкоопознаваемых простых изображений роль образов-гипотез была незначительной. При допороговых экспозициях, как правило, не отмечалось ложных опознаний, а при увеличении времени экспозиции на каком-то этапе данные изображения опознавались сразу правильно.

При сравнении результатов больных шизофренией и здоровых испытуемых не выявилось различий в процессе опознания данных изображений, средние пороги опознания оказались равными в обеих группах испытуемых (0,05 сек.).

Процесс опознания остальных изображений, более сложных и более трудных для восприятия, происходил по-другому. Пороги опознания этих изображений были значительно выше, чем в случае простых изображений. При восприятии данных сложных изображений повышалась роль предположений об увиденном, роль образов-гипотез. Испытуемые в процессе восприятия этих изображений, основываясь на деталях увиденного, строили свои предположения об изображенном. Актуальные образы-гипотезы определенным образом организовывали процесс восприятия.

В этом случае, при опознании 4-х сложных изображений, одного обычного и трех необычных, пороги опознания у больных шизофренией отличались от порогов опознания у здоровых людей.

Таблица 4

Тестовые изображения	Средние пороги в сек.		Разность
	здоровые испытуемые	больные шизофренией	
Собака	0,23	0,30	выше на 30,4%
Ваза с фруктами и электрической лампочкой (порог опознания лампочки)	1,55	1,41	ниже на 9.0%
Змея на дереве (порог опознания змеи)	1,01	0,51	ниже на 49,5%
Стакан и серп (порог опознания серпа)	1,90	0,82	ниже на 57,4%

В таблице в крайнем правом столбце приведено процентное отношение величин порогов опознания больных шизофренией к порогам опознания здоровых испытуемых.

Как видно, порог опознания обычного изображения у больных шизофренией был повышен по сравнению с нормой, а пороги трех необычных — понижены.

Приведенные данные показывают, что у больных шизофренией в процессе восприятия предметных изображений в условиях наших экспериментов наблюдаются отличия от здоровых людей, выступающие прежде всего в изменении порогов опознания. Изменение порогов у больных шизофренией может происходить как в сторону их повышения, так и в сторону понижения, что коррелирует с особой характеристикой объекта опознания, связанной с особенностями его использования в социально-практическом опыте, с частотой употребления в прошлом опыте. Если изображение маловероятно по прошлому опыту, то больные шизофренией испытывают меньше затруднений при его опознании, чем здоровые люди. Если же изображение обычно, шаблонно, часто встречалось в прошлом, то больные шизофренией по результатам опознания оказываются хуже здоровых людей.

Сопоставляя результаты экспериментов обеих частей работы, можно прийти к предположению, что отличия в порогах опознания больных и здоровых испытуемых связаны с изменением системы используемых при опознании образов-эталонов. Как показывают результаты первого раздела исследования, в условиях, когда у здоровых людей актуализация эталонных образов детерминируется некоторыми факторами прошлого опыта (значимость, частота), у больных шизофренией процесс актуализации дезорганизуется, выступает тенденция к равновероятной актуализации образов.

В условиях наших экспериментов (ситуация неполноты информации) актуализация образов-эталонов могла влиять на пороги опознания. В этих условиях наличная информация лишь ограничивала, суживала круг возможных предположений, но из нее нельзя было извлечь точного адреса образа-эталона, который необходимо было актуализировать для сличения. Поэтому для сличения, наряду с адекватными, могли также актуализироваться образы-гипотезы, не отвечающие

действительному содержанию стимула. В результате, если актуализированный образ-гипотеза соответствует действительно изображенному, то в процессе сличения для определения стимула окажется достаточным минимума необходимой информации. Когда же актуализируется образ-гипотеза, далекий от действительного содержания тестового изображения, то, очевидно, потребуется некоторый избыток информации для его опознания. Следовательно, в первом случае порог опознания будет ниже, чем во втором.

Если в норме в этих условиях процесс актуализации образов-эталонов статистически согласован с прошлым опытом, то у больных шизофренией наблюдается рассогласование процесса актуализации с прошлым опытом. Поскольку у больных шизофренией частоты актуализации гипотез имели тенденцию к уравниванию, больные хуже здоровых опознавали обычные, часто встречающиеся изображения, но при этом они лучше здоровых опознавали изображения необычные, редко встречающиеся.

* * *

Проведенное исследование зрительного восприятия больных шизофренией подтвердило исходное предположение о существенной роли особенностей использования прошлого опыта в изменении познавательной деятельности при шизофрении. Исследование особенностей зрительного восприятия у изучаемой группы больных (непрерывно текущая юношеская шизофрения) выявило своеобразное изменение перцептивной деятельности.

Своеобразие изменения восприятия у данных больных проявляется в том, что, с одной стороны, его удается выявить только в определенных экспериментальных условиях, при определенной структуре перцептивной деятельности. Это изменение восприятия выступает в условиях неопределенности, когда возможно многозначное опознание стимула и когда эффект опознания существенно зависит от системы привлекаемых из памяти образов-эталонов на основе прошлого опыта.

С другой стороны, своеобразие изменения восприятия у больных шизофренией заключается в том, что сами пороги изменяются неоднозначно. Знак изменения порогов находится в зависимости от частоты соответствующего объекта в прошлом опыте. Пороги опознания обычных, высоковероятных по прошлому опыту изображений у больных шизофренией повышаются, а маловероятные — понижаются.

Последнее исключает возможность истолковать полученные данные как изменение физиологического уровня чувствительности. Полученные результаты не могут быть поняты и как нарушение внимания, способности выделения «фигуры из фона», изменение соотношения «части и целого» и т. д.

Наши данные свидетельствуют об особом нарушении восприятия, отличном от известных агностических расстройств, и связанном с изменением особого звена перцептивной деятельности.

У здоровых людей в условиях, когда эффект опознания зависит от системы актуализируемых эталонных образов, те или иные факторы прошлого опыта

обусловливают разную предпочтительность актуализации используемых образов- эталонов, что облегчает опознание одних стимулов и затрудняет опознание других. У больных шизофренией, как это непосредственно подтверждается результатами 1-й части исследования, ослабевает влияние прошлого опыта на процесс актуализации энграмм, что находит свое выражение в тенденции к их равновероятной актуализации. Результаты 2-й части исследования свидетельствуют о том, что в зависимости от изменения системы привлекаемых для сличения образов у больных шизофренией находится изменение порогов опознания зрительных стимулов.

Следовательно, полученные данные позволяют считать, что процесс зрительного восприятия у больных шизофренией нарушается, перестраивается в связи с нарушением определенного звена в его структуре: изменением процесса актуализации образов, привлекаемых для сличения при опознании.

В свете полученных данных оказалось возможным рассмотрение некоторых принципиальных, более общих патопсихологических и психопатологических вопросов нарушения познавательной деятельности при шизофрении.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных шизофренией, клинически характеризующихся главным образом негативными расстройствами, не только мышление, но и восприятие подвергается болезненным изменениям. Тем самым наши данные подтверждают и реализуют представления ряда клиницистов, предполагавших у больных шизофренией нарушение познавательной деятельности на всех ее уровнях, начиная от непосредственного чувственного отражения действительности.

Экспериментальные данные позволяют понять, почему данное расстройство не выступает заметным образом при обычном клиническом наблюдении: для его выявления требуются особые условия, создаваемые в специальном эксперименте. С другой стороны, возможно, что такого рода изменение чувственного познания находит свое выражение в некоторых клинических феноменах, которые обычно включают в круг дереализационных расстройств.

Наши данные дают возможность по-иному понять и природу явления, описываемого как смешение полезной и иррелевантной информации в восприятии больных шизофренией. Относящиеся сюда факты могут быть поняты как следствие изменения актуализации системы образов в процессе восприятия. Хотя предметный мир со стороны физических характеристик предстает перед больными в неискаженном виде, однако, изменение системы привлекаемых для сопоставления эталонов ведет к тому, что разные свойства предметного мира в восприятии этих больных выделяются по-иному, чем у здоровых, по-иному «акцентируются». Такое предполагаемое изменение ориентировки, игнорирующей в определенной степени прошлый опыт, делает предметный мир для больных шизофренией более многозначным, более неопределенным, чем для здоровых людей.

Как следствие нарушения опоры на прошлый перцептивный опыт могут быть истолкованы и отмечаемые разными авторами факты повышенной «перцептивной точности» в восприятии больных шизофренией.

Больные шизофренией не могут воспользоваться тем общим выигрышем, который доставляет здоровым людям статистическое согласование процесса актуализации образов с прошлым опытом, что приводит к снижению у них эффективности, «экономичности» процесса восприятия. Изменение сенсорной ориентировки в окружающем мире в конечном счете должно определенным образом нарушать адаптивные возможности больных шизофренией, что следует учитывать в процессе их социальной реадаптации.

Результаты исследования позволяют предложить некоторые рекомендации при разработке и использовании экспериментально-психологических методик для обследования больных шизофренией в целях дифференциальной диагностики.

Результаты, полученные при изучении особенностей зрительного восприятия при шизофрении, могут иметь значение не только для понимания природы изменения процесса восприятия при данном заболевании, но и дать материал для анализа проблемы нарушения познавательной деятельности в целом. Кроме того, полученные данные могут быть использованы при анализе нормально протекающего процесса восприятия.

Н.П. Щербакова

Сравнительное изучение особенностей мышления у подростков, здоровых и больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1976. № 12. С. 1834–1839.

Проведенные ранее исследования (1–6) позволили выявить у больных благоприятно протекающей юношеской шизофренией некоторые особенности познавательной деятельности, заключающиеся в изменении избирательного привлечения знаний, производимого на основе усваиваемого субъектом общественного опыта. Анализ связи выявленных особенностей мышления с некоторыми клиническими особенностями болезни показал отсутствие прямой зависимости этой особенности от степени выраженности шизофренического дефекта психики и от длительности заболевания, т. е. от тех клинических характеристик, которые могут отражать развитие болезненного процесса. Результаты исследования ближайших здоровых родственников больных шизофренией свидетельствуют о наличии у них закономерностей изменения процесса мышления, общих с обнаруженными у больных шизофренией. Таким образом, можно связывать обнаруженную особенность мышления с определенным, конституционально обусловленным складом личности (7, 8).

Особый интерес представляет изучение указанной стороны мышления в подростковом возрасте — периоде наиболее интенсивного становления понятийного мышления, активного усвоения и использования системы знаний, способов деятельности, выработанных человеческой практикой [9, 10]. Накопление и использование знаний до этого возраста характеризуется значительно меньшей систематизированностью, слабо выраженной иерархией способов и средств познавательной деятельности; общественный опыт сосуществует с представлениями ребенка, существенно не изменяя их характера; ребенок зачастую только формально, т. е. соблюдая внешнюю форму, но не по существу может использовать в своей деятельности некоторые усвоенные из общественной практики способы действий. Одним из показателей развития познавательной деятельности может служить появляющаяся в переходном возрасте сознательная опора на систему обобщенных, общечеловеческих знаний, способов, операций. Происходит как бы упорядочение процессов познания благодаря постоянному соотнесению новых знаний с усвоенными понятийными и операциональными схемами; за счет этого сужается область, в которой рассматриваются предметы и явления, уменьшается число аспектов, в которых считается целесообразным их анализ. Эта перестрой-

ка познавательных процессов необходимо приводит к углублению знаний, умению находить существенное при анализе многообразных явлений окружающей действительности, облегчает и упрощает процессы общения, понимания людьми друг друга.

Следствием усвоения и использования человеком системы наиболее распространенным в обществе способом познавательной деятельности является формирование ее избирательного характера. Эта избирательность проявляется, например, в ситуациях, где однозначно не определен способ действия и предпочтительным оказывается тот, который более прочно зафиксирован в обобщенном социальном опыте.

Принципиальное значение приобретает вопрос об особенности формирования избирательности мышления на разных этапах усвоения системы общественного опыта и становления понятийного мышления в случаях нормального развития и аномального развития лиц, больных шизофренией.

В пределах подросткового возраста нами были выделены две возрастные группы: 14–15 лет (учащиеся 8-го класса) и 16–17 лет (учащиеся 10-го класса). Материал обследования подростков, больных шизофренией (61 человек), сопоставлялся с данными по группе здоровых испытуемых того же возраста и образования (114 человек).

Для исследования был выбран определенный клинический вариант шизофрении, характеризующийся вялым непрерывным течением. Общей клинической чертой обследованных больных с этим вариантом шизофрении являлось наличие выраженных в разной степени негативных симптомом при практическом отсутствии продуктивной симптоматики в период исследования. У всех больных интеллект был формально сохранным, но за счет снижения активности снижалась школьная успеваемость. Впервые изменение в состоянии больных отмечалось, как правило, в возрасте 11–12 лет (4–5-й класс): дети становились вялыми, рассеянными, менее смышленными, у них ослабевал интерес к учению; некоторые убегали из дома, нарушали школьный режим, причем часто установить конкретную причину этих изменений оказывалось невозможным. Стационирование происходило чаще всего спустя 3–4 года уже в возрасте 14–16 лет (8–10-й класс), когда в клинической картине заболевания начинала доминировать апатическая симптоматика.

Нами изучалось влияние усваиваемого общественного опыта, зафиксированного в системе знаний, понятий, на характер мыслительной деятельности в процессе сравнения и классификации предметов и явлений. При этом использовался определенный методический прием, заключающийся в предъявлении испытуемым 8 пар предметов для сравнения и 6 задач на классификацию (вариант методики «4-й лишний») с «глухой» инструкцией. Особенность этой инструкции состоит в том, что она не детерминирует однозначно способы, приемы актуальной деятельности, а наоборот, дает испытуемому относительно широкую свободу выбора любого признака предметов и явлений в качестве основания для сравнения и классификации [1]. Предлагаемые для сравнения и классификации варианты включали наряду с легкосравнимыми, однородными объектами (на-

пример, «скрипка — барабан», «примус — керосинка — свеча — электроплитка») и так называемые трудносравнимые, разнородные объекты, когда испытуемый ставился перед необходимостью сопоставлять предметы, относящиеся к разным категориям (например, «глобус — бабочка», «бочка — бабочка — жук — очки»).

Анализ результатов исследования проводился по следующим критериям: 1-я группа критериев касалась характеристики избирательной актуализации знаний и включала в себя: 1) коэффициент стандартности, выражающий процентное отношение стандартных, наиболее часто используемых контрольной группой здоровых свойств к общему числу актуализированных признаков предметов [5]; 2) показатель, отражающий общее число свойств, используемых одним испытуемым в процессе сравнения и классификации предметов; 3) показатель латентности, отражающий удельный вес необычных, оригинальных свойств в общем числе актуализируемых признаков предметов.

Вторая группа критериев касалась характеристики уровня развития мыслительных операций и включала в себя: 1) показатель категориальности, отражающий число категорий, используемых каждым испытуемым; 2) показатель «инфантильности», который отражает число используемых испытуемым приемов, способов в процессе сравнения и классификации предметов, свойственных более раннему детскому возрасту [9].

Изложение результатов исследования целесообразно начать с группы здоровых испытуемых, а затем в сопоставлении с этими данными проанализировать результаты исследования группы больных шизофренией. Результаты исследования свидетельствуют о значительных различиях в характере мыслительной деятельности учащихся 8-х и 10-х классов. Возрастная динамика заключается в повышении операционального уровня мыслительной деятельности, которое проявляется в увеличении количества категориальных свойств и меньшем использовании способов деятельности, свойственных более раннему возрасту. В тесной связи с этими изменениями находится повышение избирательности актуализации знаний в процессе мышления, проявляющееся в сужении круга используемых в процессе сравнения свойств и признаков предметов, в том числе и латентных, и заметном повышении коэффициента стандартности. Такое соответствие между возрастными изменениями показателей, отражающих разные стороны мыслительной деятельности, может свидетельствовать о их взаимосвязи и взаимной обусловленности в процессе познавательного развития [11].

Вопрос о том, как усиливающееся с возрастом влияние системы усваиваемых знаний, понятий отражается на разных по структуре видах мыслительной деятельности, можно рассмотреть, проанализировав результаты решения задачи на классификацию предметов и явлений. Процессы решения использованных нами двух видов мыслительных задач отличаются друг от друга рядом черт. Например, условия задачи на классификацию предметов в связи с необходимостью обнаруживать общие признаки у большего числа объектов ограничивают круг актуализируемых свойств, в том числе и оригинальных; в случае классификации разнородных объектов, где деятельность на понятийном уровне невозможна, облегчается привлечение приемов и способов интеллектуальной деятельности,

свойственных более раннему возрасту. Указанные различия делают необходимым введение еще одного показателя, который касается характеристики избирательности актуализации знаний в процессе классификации предметов и отражает число отказов прибегать к вариантам, включающим разнородные объекты.

Исследование показало, что для обеих возрастных групп (учащиеся 8-х и 10-х классов) характерно значительно меньшее число свойств, в том числе и латентных, привлекаемых в качестве оснований для классификации предметов. В то же время они больше пользуются приемами деятельности, свойственными более раннему возрасту, чем в случае решения задач на сравнение предметов. Таким образом, условия задачи могут быть причиной значительного уменьшения круга свойств, которые используются в качестве оснований в процессе классификации предметов и явлений.

Анализ результатов решения задач на классификацию предметов выявляет изменение всех показателей у учащихся 10-го класса по сравнению с испытуемыми 8-го класса. Возрастная динамика проявляется в увеличении числа категориальных свойств и меньшем использовании способов деятельности, свойственных более раннему возрасту. Повышение избирательности актуализации знаний в процессе классификации предметов проявляется в уменьшении общего количества используемых свойств, в том числе и латентных, и увеличении коэффициента стандартности. Кроме того, возрастает число испытуемых, отказывающихся прибегать к вариантам классификации, включающим разнородные объекты. Таким образом, повышение с возрастом уровня операций при решении задач на классификацию предметов и усиление избирательности актуализации знаний тесно связаны между собой. Это подтверждает высказанную ранее точку зрения на роль усваиваемого человеком общественного опыта как фактора, определяющего и ограничивающего привлечение тех или иных средств и способов актуальной деятельности, свойств и признаков предметов и явлений, связей и отношений.

Сопоставление результатов анализа процессов решения двух видов мыслительных задач обнаруживает одни и те же закономерности возрастных изменений. Это означает, что разные по структуре виды мыслительной деятельности на определенном возрастном этапе проделывают в своем развитии динамику, которая может свидетельствовать о большой организующей роли усваиваемого субъектом общественного опыта, зафиксированного в системе знаний, понятий, что выражается в усилении избирательности актуализации знаний в процессе мышления.

Перейдем к анализу результатов исследования группы больных шизофренией.

Рассмотрим средние показатели по группе. Анализ результатов задач на сравнение предметов по каждой возрастной группе выявляет возрастную динамику, заключающуюся в повышении операционального уровня мыслительной деятельности: увеличивается число категориальных свойств и уменьшается использование способов деятельности, свойственных более раннему возрасту. Характер возрастных изменений показателей избирательности мыслительной

деятельности свидетельствует об отсутствии усиления с возрастом избирательности актуализации знаний в процессе решения задач такого типа: увеличивается общее число актуализированных свойств и признаков предметов, в том числе и оригинальных, коэффициент стандартности не изменяется. Таким образом, у больных шизофренией в процессе интеллектуального развития формальное усвоение мыслительных операций более высокого уровня не вызывает перестройки процессов мышления.

Эти факты свидетельствуют об отсутствии в условиях данного вида деятельности единой для здоровых и больных шизофренией подростков закономерности возрастных изменений процесса мышления.

Показатели, касающиеся характеристики уровня развития мыслительных операций, имеет одинаковую тенденцию возрастных изменений в сравниваемых группах: у здоровых и больных подростков увеличивается количество категориальных свойств и уменьшается использование способов деятельности, свойственных более раннему возрасту. Показатели, касающиеся характеристики избирательности мыслительной деятельности, имеют противоположную тенденцию возрастных изменений в сравниваемых группах. Анализ результатов решения задач на классификацию предметов дает возможность отметить тенденцию к ослаблению взаимного влияния между разными сторонами мыслительной деятельности в ходе познавательного развития: увеличение числа категориальных свойств не приводит к соответственному изменению остальных показателей, наоборот, увеличивается общее число актуализируемых свойств, латентных признаков, способов деятельности, свойственных более раннему возрасту, число испытуемых, которые решают варианты классификации, включающие разнородные объекты, уменьшается коэффициент стандартности.

Таким образом, и в условиях этого вида мыслительной деятельности возрастные изменения в группе больных шизофренией и здоровых испытуемых носят разный характер.

Только показатель, касающийся характеристики уровня развития мыслительных операций, имеет одинаковую тенденцию к изменению с возрастом в сравниваемых группах: у здоровых и больных подростков увеличивается число категориальных свойств. Однако следует отметить некоторое увеличение числа способов деятельности, свойственных более раннему возрасту. Это может свидетельствовать о своеобразии мышления подростков, больных шизофренией, заключающемся в том, что в условиях решения определенного рода задач деятельность на понятийном уровне не исключает привлечения способов и операций, соответствующих более раннему возрасту. Показатели, связанные с характеристикой избирательности актуализации знаний в процессе мышления в сопоставляемых группах, имеют противоположную тенденцию возрастных изменений разной степени выраженности.

Таким образом, при сопоставлении результатов обследования больных шизофренией выявляется несвойственный для здоровых испытуемых особый тип формирования познавательных процессов, своеобразие которого заключается в изменении определяющего значения усваиваемого субъектом общественного

опыта, ослаблении его влияния на характеристики избирательности актуальных процессов познания.

Для интерпретации полученных результатов большой интерес представляют материалы повторного (с интервалом не менее 2 лет) обследования одних и тех же испытуемых. В настоящее время мы располагаем данными повторного обследования 15 здоровых испытуемых и 5 больных шизофренией. Небольшой объем фактического материала не дает возможности сделать окончательных выводов относительно полученных данных, но предварительные результаты свидетельствуют о том, что для большинства здоровых подростков характер индивидуальных возрастных изменений совпадает с групповым; для больных шизофренией особенности процесса формирования мыслительной деятельности, присущие группе, выявляются и у отдельных испытуемых. Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что в группе здоровых испытуемых в период наиболее интенсивного развития и становления системы знаний, понятий, мыслительных операций в подростковом возрасте (14–17 лет) — формируется тесно связанная с этими процессами избирательность мыслительной деятельности, что при решении задач на сравнение и классификацию предметов и явлений проявляется в уменьшении количества свойств, актуализируемых в качестве оснований для сопоставления предметов, преимущественном использовании наиболее практически значимых способов деятельности, ограничении аспектов анализа предметов только значимыми по опыту их использования в прошлом.

В группе больных шизофренией возрастные изменения характера избирательности мыслительной деятельности стерты, а в некоторых случаях даже имеют прямо противоположное направление по сравнению с тем, что наблюдается у здоровых испытуемых. Формирование системы понятий, уровень развития обобщений в сравниваемых группах (здоровых и больных шизофренией) одинаковы, следовательно, речь может идти о некоторой склонности больных шизофренией подростков к формальному усвоению социально закрепленных способов деятельности без достаточной перестройки на этой основе всего процесса мышления.

Это свидетельствует об изменении самого процесса формирования избирательности актуализации знаний у подростков, больных шизофренией, заключающемся в ослаблении организующей роли усваиваемой системы общественного опыта в ходе развития познавательной деятельности.

Литература

1. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974.
2. *Критская В.П.* В кн.: Психологические исследования. Проблемы патопсихологии. Вып. 3. М., 1971. С. 13.
3. *Богданов Е.И.* Там же. С. 4.
4. *Мелешко Т.К.* Там же. С. 77.
5. *Мелешко Т.К.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1966. № 1. С. 109.

6. *Поляков Ю.Ф.* В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М., 1972. С. 225.
7. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А* Журнал невропатологии и психиатрии. 1971. № 6. С. 864.
8. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А.* Там же. 1973. № 12. С. 1869.
9. *Выготский Л.С.* Избранные психологические исследования. М., 1956.
10. *Брунер Дж.* В кн.: Исследование развития познавательной деятельности / под ред. Дж. Брунера, Р. Олвер, П. Гринфилд. М.: Педагогика, 1971. С. 25.
11. *Олвер Р., Хорнсби Р.* Там же. С. 99.

В.П. Критская

Нарушение избирательности в структуре речевой деятельности у больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1977. № 12. С. 843–848.

В клинической и экспериментально-психологической литературе проблеме речевых расстройств при шизофрении уделяется большое внимание. Феноменология нарушений речи при этом заболевании чрезвычайно разнообразна и сложна: они отмечаются практически на всех уровнях организации речевого процесса — от фонетического до семантического. Клинические описания речевой продукции больных шизофренией дополняются экспериментальными исследованиями, которые дают возможность оценить эти нарушения, установить пределы, в которые «укладываются» результаты деятельности больных шизофренией и лиц, входящих в контрольные группы, с целью использования этих данных для дифференциальной диагностики. Новые данные по речевой патологии были получены при использовании лингвистических и психолингвистических методов. Как правило, попытки решения вопроса о причинах тех или иных особенностей речи больных шизофренией специалисты предпринимают, исходя из представлений о нарушении «общих психических функций» — мышления, внимания, отражением изменений которых и признается речевая патология. Таким образом, объяснения даются с позиций функциональной психологии. В последние годы появились работы, в которых предлагается новый подход к решению этих вопросов. Указанные нарушения речи трактуются в рамках единого патологического процесса [1].

Мы полагаем, что наиболее продуктивен в изучении патологии речевой деятельности при шизофрении подход, основывающийся на положениях современной психологии о принципах организации познавательных процессов человека как сложных функциональных многоуровневых систем с анализом изменений их протекания в зависимости от нарушения того или иного фактора психической деятельности.

Исследование, основанное на таком подходе, проводится в лаборатории патопсихологии Института психиатрии АМН СССР. Его задачей является изучение особенностей познавательной деятельности больных шизофренией (мышление, восприятие, речь), связанной с нарушением одного из ее компонентов — актуализации привлекаемых на основе прошлого опыта сведений.

Целью настоящего исследования было изучение изменений структуры речевой деятельности — воспроизведения и восприятия (опознания) речевых стимулов, определяемых нарушением этого компонента, — у больных шизофренией.

В исследование была включена группа больных с вялым непрерывным или шубообразным течением шизофрении, начавшейся в юношеском возрасте. Общей клинической чертой заболевания во всех случаях являлось наличие в разной степени выраженных негативных симптомов. Продуктивная симптоматика в период исследования была минимальна. Как правило, на клиническом уровне нарушения речи у исследованных больных не отмечались. Контрольную группу составили здоровые испытуемые. Между испытуемыми сравниваемых групп не было существенных различий по возрасту и уровню образования.

Обследовались также ближайшие родственники больных (родители, сибсы), не имевшие признаков психических заболеваний (за исключением аномалий характера). Для контроля была обследована соответствующая группа здоровых.

Было выяснено, что нарушение избирательности, актуализации речевых связей, определяемой прошлым опытом, является общей особенностью мыслительных, перцептивных, речевых процессов у больных шизофренией и их родственников [2–6].

Изучение особенностей двух форм речевой деятельности — воспроизведения и восприятия речевых стимулов (по сравнению с нормой) — выявило наличие изменений этих процессов у больных шизофренией и их родственников в виде ослабления влияния речевого опыта, определяющего избирательность привлекаемых сведений, на результативность указанных видов деятельности.

Нарушения избирательности, детерминируемой прошлым опытом, выявляются в специальных условиях и связаны с определенной структурой изучаемых процессов. Задачей дальнейшего исследования явилось изучение роли и значения избирательности в структуре речевой деятельности при разных формах организации последней.

Использовался комплекс методик, направленных на исследование процесса опознания речевых стимулов, в которых с помощью специально подобранного экспериментального материала и условий его предъявления варьировалась — от минимальной до существенной — роль избирательной актуализации, определяемой прошлым опытом. Были проанализированы также результаты ранее проведенных исследований, методические приемы которых были уже подробно описаны [6–8].

В 1-й комплекс методик, предназначенных для изучения процесса опознания речевых стимулов, были включены следующие экспериментальные методы: 1) опознание элементарных в семантическом отношении языковых структур — вариант методики определения уровня разборчивости бессмысленных звукосочетаний (логофонов); 2) опознание слов, со списком которых испытуемый был ознакомлен до предъявления их на слух (т. е. опознание происходило при наглядной опоре на опознаваемый материал и ограничении числа возможных вариантов ответов); 3) опознание случайно выбранных слов, не имеющих между собой смысловой или какой-либо иной связи; 4) опознание слов, включенных в определенные системы смысловых связей, относящихся к одной семантической группе, одному кругу понятий. Дополнительный вариант этой методики заключался в предъявлении в списке слов одного семантического поля контрольного слова,

сходного с ожидаемым в связи с опознанными ранее словами по акустическим признакам. Кроме того, предъявлялось контрольное слово после неоднократного предъявления в списке слова, сходного с контрольным по акустической структуре (2-й вариант этой методики); 5) опознание слов, включенных в контекст предложений и завершающих их, с разной вероятностью их использования — от очень высокой (предложения с определяющим контекстом) до крайне низкой; 6) опознание слов, завершающих предложения, которые в зависимости от контекста могли быть восприняты и поняты двояко, с разной вероятностью каждого варианта ответа.

Для создания «ситуации неопределенности» и, таким образом, повышения роли факторов прошлого опыта экспериментальный материал всех серий (кроме последней) маскировался белым шумом. Этот методический прием широко используется в экспериментальной психологии с различными целями: для определения уровня разборчивости речевого материала при разных соотношениях сигнала и шума; для изучения влияния на разборчивость таких признаков опознаваемого стимула, как фонетический состав слов, принадлежность к разным частям речи, длина слова, частота употребления в речи.

Исследование проводилось в звукоизолированной комнате, магнитофонная запись воспроизводилась через наушники на одном уровне громкости. Испытуемые должны были опознавать предъявляемые стимулы и записывать свои ответы в протокол. Все испытуемые не имели нарушений слуха.

Таким образом, используемый в исследовании комплекс экспериментальных методик характеризовался тем, что роль избирательной актуализации, определяющей при опознании привлечение речевых гипотез на основании прошлого опыта, варьировалась в разных сериях: она была минимальна при опознании речевых сигналов на «досемантическом» уровне (1-я методика) и возрастала в тех сериях экспериментов, где не только опорой при опознании служит сигнальный образ предъявляемого стимула, но и используется структура смысловых связей, на основе которой актуализируются речевые гипотезы. Важное место изучаемый фактор занимает в структуре процесса при опознании слов, включенных в предложения, на использование речевых гипотез большое влияние оказывает контекстуальная обусловленность.

Исследование показало, что когда опора на прошлый речевой опыт ограничена и опознание строится на анализе акустических признаков опознаваемых стимулов, показатели больных шизофренией не отличались от результатов здоровых испытуемых.

Так, в I серии экспериментов (исследование проводилось совместно с В.М. Гефтером) при определении уровня разборчивости бессмысленных звукосочетаний — логофонов, предъявлявшихся при трех отношениях интенсивности сигнала и шума, как у здоровых, так и у больных закономерно увеличивается число правильных ответов по мере повышения отношения сигнал — шум. При этом результаты больных шизофренией оказались даже несколько выше (усредненные данные по 3 сериям эксперимента приводятся в табл. 1).

Таблица 1. Результаты опознания бессмысленных звукосочетаний

Испытуемые	% неправильных опознаний		
	% правильных опознаний	Опознанные звуки относятся к той же фонетической группе, что и стимульные	Опознанные звуки относятся к другим фонетическим группам
Здоровые	57,7	40,4	1,9
Больные шизофренией	62,2	34,3	3,5

Результаты исследования испытуемых сравниваемых групп во II серии также практически не различались ни количественно, ни по характеру выдвигаемых гипотез: для опознания здесь давалось небольшое число (5) сходных по акустической структуре слов, каждое из них в случайном порядке предъявлялось трижды. Маскировка шумом еще более увеличивала их сходство и тем самым затрудняла опознание. Выполнению задания помогало то обстоятельство, что испытуемым предъявляемые слова были известны и число гипотез, выдвигаемых при опознании, было ограничено списком этих слов.

Различия в результатах сравниваемых групп появлялись в условиях, когда при опознании наряду с анализом акустической структуры предъявляемого стимула необходимы были соотнесение, сопоставление его акустических признаков с имеющимися в памяти эталонами, т. е. выдвигаемыми на основе речевого опыта гипотезами.

В III серии экспериментов (предъявления списка случайно выбранных слов) результаты, полученные в группе больных шизофренией, были несколько ниже, чем в контрольной группе здоровых. Больными, однако, было выдвинуто большее число гипотез (на 25%). Поскольку предъявляемые слова не были связаны друг с другом, то установить какие-либо закономерности в выдвижении гипотез не оказалось возможным. С этой точки зрения интересный материал был получен в IV серии экспериментов. При опознании слов, относящихся к одному кругу понятий (например, названия птиц), 75% гипотез, выдвинутых здоровыми, относились к той же семантической группе слов. В группе больных такие ответы составили 35%. Остальные гипотезы носили случайный характер, хотя все они предлагаюсь с учетом акустических характеристик опознаваемых слов.

Таким образом, анализ речевых гипотез показал, что больные шизофренией «не удерживались» в рамках круга ответов, навязываемых речевым опытом, установки которого оказали на результаты деятельности больных меньшее влияние, чем у здоровых. Закономерными оказались и результаты, полученные при опознании контрольных слов, сходных по акустическим признакам с ожидаемыми в связи с ранее опознанными (например, среди названий птиц вместо возможного «ласточка» предъявлялось слово «лампочка»). Поскольку контрольный стимул давался трижды, можно было оценить этап, на котором он идентифицировался испытуемыми (табл. 2).

Во 2-м варианте 4-й методики, где установка на опознание определенного стимула создавалась за счет 12-кратного предъявления в списке слова, близкого к контрольному по акустическим признакам («космос» — «компас»), больные шизофренией опознавали контрольные стимулы раньше, чем здоровые (табл. 3).

Таблица 2. Опознание контрольных стимулов при влиянии смысловых речевых связей

Номер предъявления	% правильных ответов	
	здоровые	Больные шизофренией
1	7	19
2	13	29
3	10	38

Таблица 3. Опознание контрольного стимула в условиях формируемого в эксперименте опыта

Номер предъявления	% правильных ответов	
	здоровые	Больные шизофренией
1	0	12
2	33	52
3	63	64

В V серии экспериментов (опознание слова, завершающего предложение) больные шизофренией в большем числе случаев, чем здоровые, правильно опознают менее вероятные по прошлому опыту речевые стимулы и сравнительно реже идентифицируют более вероятные. Эта тенденция выступала при определенном уровне разборчивости речевого материала: в тех случаях, когда шум был слишком выражен или, наоборот, незначителен, результаты исследования испытуемых сравниваемых групп практически не различались. Полученные данные хорошо согласуются с выводами исследования Л.Р. Зиндера и А.С. Штерн [9] о том, что в разных условиях приема речи различные факторы (фонетические, частотность, многозначность) имеют неодинаковое значение.

Анализ выдвигаемых испытуемыми гипотез показал, что больные шизофренией чаще, чем здоровые, называют в качестве опознанного акустически близкое слово по признаку ударной гласной, числу слогов. При этом больными часто игнорируется смысловое содержание предложения, в то время как у здоровых получаемая информация «подгоняется», трансформируется под контекст фразы. Полученные данные позволяют говорить об относительном преобладании у больных шизофренией в условиях эксперимента сигнального образа, в то время как у здоровых испытуемых ведущим является контекстуальный. Поскольку по условиям эксперимента контекстуальный образ выступал как затрудняющий, тормозящий фактор процесса опознания, результаты, полученные больными шизофренией, оказались более высокими, чем полученные здоровыми. Эти иссле-

дования, таким образом, могут быть использованы при рассмотрении проблемы соотнесения действующего в данный момент на слуховой анализатор вербального (смыслового) раздражителя с лингвистическим опытом субъекта.

Вторая часть исследования была направлена на изучение особенностей актуализации речевых связей на основе прошлого опыта. Однако если в исследовании процесса опознания речевых стимулов особенности актуализации влияли на системы гипотез, используемых при опознании, и, следовательно, оказывали косвенное влияние на его результаты, то здесь актуализированные речевые связи выступали в качестве непосредственного результата деятельности испытуемых.

В этой части исследования был использован 2-й комплекс экспериментальных методик: 1) актуализация речевых связей на уровне слова: испытуемому предлагался первый слог слова, и его требовалось возможно скорее дополнить таким образом, чтобы получилось целое слово; 2) актуализация речевых связей на уровне предложения необходимо было, исходя из контекста завершить предложение одним словом. Время реакции лимитировалось; 3) вариант ассоциативного эксперимента: половину из предъявляемых 50 слов составляли омонимы, слова, имеющие два и более значений, которые можно было субъективно развести по их значимости; реакция на слово-омоним свидетельствовала о том, какое из значений омонима актуализировано испытуемым. Время реагирования ограничивалось; 4) методика, направленная на исследование структуры семантического поля: давались два слова, имеющие между собой связь в каком-либо отношении. Нужно было предложить третье, которое могло быть включено в ту же смысловую связь.

Используемые в этой части методические приемы были предназначены для изучения избирательной актуализации, определяемой различными факторами прошлого опыта: если в первой методике наиболее существенным фактором, определяющим выбор реакции, являлась частота использования слова в речевом опыте, то в остальных избирательность детерминировалась не только частотой, но и структурой речевых связей, определяющей сужение круга используемых ответов, системность их выбора. Во всех сериях эксперимента был использован только имеющий смысловое содержание речевой материал.

Результаты исследования актуализации речевых связей (1-я и 2-я методики) свидетельствуют об изменении использования речевого опыта больными шизофренией по сравнению со здоровыми, ослабление влияния его на актуализацию речевых связей. Больными шизофренией используется более широкий круг гипотез, при этом значимо возрастает число нестандартных, маловероятных по прошлому опыту реакций и снижается число вероятных. Эти данные подкрепляют клинические наблюдения о сохранности лингвистического «квантума» при шизофрении и нарушении его использования [10].

III серия экспериментов дала возможность провести анализ распределения актуализированных значений слов-омонимов испытуемыми сравниваемых групп: в группе больных шизофренией чаще, чем в группе здоровых, давались ассоциации на те значения омонимов, которые по субъективной оценке имели меньшую вероятность употребления. Следует также отметить, что, несмотря

на лимит времени, больные чаще, чем здоровые, отмечали двузначность слов-раздражителей, даже в тех случаях, когда варианты значений резко различались и одно из них можно было легко оценить как «доминантное».

Дополнительная серия экспериментов, в которой испытуемым предъявлялся список омонимов с определением их значений и требовалось проранжировать эти значения, указав «доминантное», чаще используемое, и второстепенные, выявила большие трудности в выполнении этого задания для больных шизофренией и значительное расхождение в этих оценках испытуемых сравниваемых групп.

Как о предварительном результате исследования структур семантических полей (IV серия экспериментов) можно говорить о расширении этих смысловых систем у больных исследованной группы, использовании редких связей, объединении смысловых структур по далеким основаниям.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о нарушении обусловленности избирательности речевых связей факторами прошлого опыта у больных шизофренией. Это проявляется в расширении круга актуализируемых гипотез, нарушении избирательности семантических связей, изменении оценок значений слов-омонимов. Описываемые особенности речевой деятельности выступают как на непроизвольном, автоматизированном, так и на произвольном уровне протекания изучаемых процессов.

Проведенное исследование двух форм речевой деятельности больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики выявило своеобразные изменения речи больных, связанные с нарушением одного из видов детерминации избирательности речевых процессов— детерминации факторами прошлого опыта. Анализ структуры изучаемых процессов позволил определить значение этого вида нарушения избирательности и выраженность определяемой им речевой патологии на разных уровнях организации речевой деятельности. Полученные данные имеют непосредственное отношение к проблеме коммуникативных особенностей больных шизофренией, в частности к вопросам смыслового восприятия и понимания речи.

Литература

1. *Maher B.* Brit. J. Psychiat. 1972. V. 120. P. 554. P. 3.
2. *Критская В.П.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1972. № 11. С. 1669.
3. *Критская В.П.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1974, № 12. С. 1841.
4. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А.* Там же. 1971. № 1. С. 864.
5. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А.* Там же. 1973. № 6. С. 1869.
6. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974.
7. *Критская В.П.* В кн.: Вопросы экспериментальной патопсихологии. М., 1965. С. 295.
8. *Критская В.П.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1966. № 1. С. 116.
9. *Зиндер Л.Р., Штерн А.С.* В кн.: Материалы 4-го Всесоюзного симпозиума по психолингвистике и теории коммуникации. М., 1972. С. 100.
10. *Критская В.П., Гефтер В.М.* Там же. 1975. № 11. С. 1677.

Ю.Ф. Поляков, Т.К. Мелешко, В.А. Литвак,
М.Я. Цуцульковская, Л.Г. Пекунова

О связи особенностей мыслительной деятельности с типологическими характеристиками личности (на материале исследования больных шизофренией и их родственников)

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1977. № 12. С. 1838–1843.

Изучение патологии избирательности познавательной деятельности, отражающей своеобразие шизофренического мышления, в аспекте конституциональной обусловленности этой аномалии было определено целым рядом факторов. Исходными в этом отношении послужили полученные данные, свидетельствующие об отсутствии прямой связи между изменениями избирательности мышления и динамикой шизофренического процесса, и в первую очередь его прогредиентностью [1]. Эти данные сделали возможной формулировку следующего предположения: обнаруженная особенность познавательной деятельности не является следствием шизофренического процесса, а представляет собой характеристику психики, предшествующую манифестации заболевания [2].

Важным аргументом в пользу сформулированного предположения послужили данные проведенного нами исследования [3] клинически здоровых родственников больных шизофренией (242 человека). Эти данные свидетельствовали о том, что среди клинически здоровых родственников больных шизофренией имеется существенное накопление лиц, которые по основным показателям избирательности актуализации знаний в процессе мышления достоверно отличаются от контрольной выборки здоровых и характеризуются разной степенью выраженности той же аномалии мышления, которая ранее была обнаружена у больных шизофренией. Существенно, что указанная особенность избирательности мышления отмечается в первую очередь у лиц, характеризующихся значительной степенью выраженности определенных личностных черт, сходных с характеристиками личности самих пробандов. Таким образом, наметилась связь изучаемой аномалии мышления с определенным психическим складом личности, который в самых общих чертах обычно квалифицируется в понятии шизоидия. Следует подчеркнуть в этой связи, что авторы основных классических исследований этой проблемы включают своеобразие мышления в общий комплекс черт психики, характеризующих тип шизоидной личности [4–6]. Все сказанное послужило

основанием для постановки вопроса о включении обнаруженной особенности мышления в контекст конституционально-типологических особенностей психической деятельности. Правомерность такого включения подкрепляется точкой зрения, принятой в современной советской психологии, согласно которой особенности протекания психических процессов наряду с особенностями характера, темперамента, способностей, совокупностью преобладающих чувств и мотивов «… образуют устойчивое единство, которое можно рассматривать как относительное постоянство психического облика или склада личности» [7].

Рассмотрение анализируемой аномалии избирательности мышления в указанном плане необходимо предполагает постановку следующих вопросов, решение которых представляется весьма существенным для изучаемой проблемы. Первый вопрос: существует ли связь анализируемой аномалии мышления с определенными особенностями склада личности? Второй: если эта связь существует, то в структуру каких более конкретных характеристик личности входит эта особенность мышления?

Настоящее исследование посвящено изучению этих вопросов.

В первой части его нами была проанализирована связь экспериментально изучаемой особенности мышления с особенностями преморбидных характеристик психики лиц, заболевших шизофренией, в рамках трех основных форм ее течения (284 человека).

Оценку и квалификацию преморбидного склада личности больных, обследованных в настоящей работе, мы проводили с учетом многочисленных исследований по этому вопросу, имеющихся в психиатрической литературе. По мнению большинства исследователей, своеобразие преморбидных черт больных шизофренией сводится главным образом к наличию шизоидных черт личности [5, 8–10]. О закономерностях формирования особых качеств личности больных в процессе развития и об их взаимоотношениях со стертыми проявлениями подспудно начинающегося шизофренического процесса писали преимущественно детские психиатры [11–15]. Во «взрослой» психиатрии эти вопросы впервые детально изучены у больных шизофренией с дебютом заболевания в юношеском возрасте [16, 17].

В данной работе, как и в ранее проведенных нами исследованиях, на основе клинического анализа анамнестических данных о личностных особенностях и этапах развития обследованных пациентов от периода рождения до явных проявлений шизофренического процесса в юношеском возрасте все многообразие встречающихся у них преморбидных состояний было оценено в рамках следующих семи типов личностных особенностей.

1. Преморбидный склад типа гипертимных личностей характеризуется гармонично сочетающимися чертами живости, несколько повышенного фона активности, часто с преобладающим веселым, жизнерадостным настроением, экстравертированностью, синтонностью. Признаки раннего дизонтогенеза здесь отсутствуют либо же имеется некоторое опережение в созревании интеллектуальных функций. Особенностью личностей подобного склада являются черты незрелости в эмоциональной сфере, склонность к мечтательности и фантази-

рованию, не носящим, однако, аутистического характера, аффективная лабильность. Подобные качества в преморбиде больных приступообразной формой шизофрении описаны в работах ряда авторов [9, 10, 20].

2. При преморбидной личности типа стеничных шизоидов ведущими являются качества интравертированности, эмоциональной холодности, схематизма, односторонней активности, а психэстетическая пропорция (по Кречмеру) тяготеет к полюсу анестетическому. Подобный тип преморбидного склада описывается при различных формах шизофрении.

3. Тип сензитивных шизоидных личностей полностью соответствует описанному Кречмером типу гиперестетического шизоида, с повышенной ранимостью, чувствительностью к внешним изменениям среды, избирательностью контактов, аутистическими установками. У части больных здесь имелись признаки дизонтогенеза «искаженного» типа. Шизоидный склад с выраженной психэстетической пропорцией описан при формах шизофрении как с приступообразным, так и с вялым течением болезни [9, 20–22].

4. Тип диссоциированных (или мозаичных) шизоидов определяется сочетанием ведущих качеств шизоидного склада с иными характерологическими проявлениями — истерическими, психэстетическими, эксплозивными. У всех пациентов имелись признаки дизонтогенеза «искаженного» типа. Для них характерны черты диссоциации личностных проявлений уже с ранних лет, легкое возникновение как провоцированных, так и спонтанных аффективных или невротических расстройств в преморбидном периоде. Подобный склад личности, как показали наши ранее проведенные исследования, характерен для случаев вялотекущей юношеской шизофрении.

5. Личности типа возбудимых характеризовались с детства чертами моторной расторможенности, аффективной лабильности, взрывчатости без отчетливых шизоидных черт, но при более или менее выраженной эмоциональной бедности. В половине случаев этого типа имелись признаки нарушений раннего развития. Выраженность черт возбудимости аффективных нарушений, нарушений адаптации у больных с подобным личностным складом, как правило, приходилась на период от 2 до 7 — 8 лет, тогда как в возрасте от 8 до 12 лет эти проявления значительно сглаживались. Подобные личностные качества в преморбиде больных приступообразной формой шизофрении встречаются редко, чаще они отмечаются при вялотекущей и параноидной ее форме [20, 23].

6. Тип образцовых личностей отличается признаками чрезмерно гладко протекающего периода детского развития, без проявлений, свойственных критическим периодам детского возраста. Ведущими характерологическими качествами являются покладистость, равномерно нивелированная эмоциональность, «правильность» поведения, отсутствие активной заинтересованности и дифференцированного отношения к окружающему. В то же время у лиц, входящих в эту группу, не наблюдались шизоидные черты нарушения адаптации или недостаточность интеллекта. Этот тип преморбидного личностного склада описан на материале преимущественно злокачественно текущих форм юношеской шизофрении [16].

7. Тип дефицитарных личностей характеризуется преморбидными качества-

ми пассивности во всех психических проявлениях, эмоциональной бедности, слабости побуждений, аутизма. Во всех случаях имелся дизонтогенез «задержанного» типа. «Дефицитарные» черты в преморбидной личности описаны также преимущественно в случаях с непрерывным течением юношеской шизофрении (вялотекущая злокачественная форма) [16, 19, 23].

Обследованные пациенты были оценены нами также по качеству их преморбидного состояния. Эта оценка соответствует градациям преморбидного состояния, которые приняты в генетических исследованиях Института психиатрии АМН СССР [24, 25]. По качественным особенностям преморбидные свойства больных оценивались в рамках нормального развития с акцентуацией личностных черт, как психопатические особенности личности или как «стертые» проявления шизофренического процесса в преморбидном периоде.

Экспериментально-психологическое исследование и сопоставление групп больных шизофренией, различающихся по указанным типам преморбида, проводилось на основании описанных ранее методик изучения особенностей избирательности мышления при шизофрении [2, 26], позволяющих количественно оценить эту его характеристику. Данные проведенного исследования представлены на рис. 1 (фрагмент *а).* Достоверно отличаются от нормы по общим показателям избирательной актуализации в сторону снижения избирательности группы больных, относимые по преморбидным особенностям к стеничным, мозаичным, а также к гипертимным шизоидам. Различие между указанными группами по изучаемому признаку не достигало значимого уровня, и все три группы отличались от группы здоровых *(P* = 0,01).

Промежуточное положение по выраженности изучаемой особенности мышления занимают группы больных, относимых по типу их преморбида к сенситивным и возбудимым шизоидам. Указанная особенность мышления не характеризует группу больных с дефицитарным и образцовым типами преморбидов (различия между этими группами и группой здоровых не достигает значимого уровня).

Дополнительно к этому был проанализирован вопрос о выраженности изучаемой особенности мышления при разных формах шизофрении со специальной дифференцировкой групп больных внутри каждой формы течения болезни в зависимости от типа преморбидной личности. В рамках каждого из трех основных вариантов шизофрении — непрерывной, шубообразной и периодической — сопоставлялись данные исследования двух групп больных: отнесенных к стеничному, диссоциированному и гипертимному типу преморбида, с одной стороны, и к дефицитарному и образцовому — с другой. Полученные данные свидетельствуют о том, что полярность этих двух групп по выраженности изучаемой особенности мышления сохраняется в рамках разных вариантов шизофрении.

На основании приведенных данных можно лишь косвенно констатировать наличие связи между анализируемой аномалией мышления и определенными особенностями личностного склада, так как исследуемые больные могут быть отнесены к тому или иному типу личности, характеризующему их до манифестации заболевания, лишь ретроспективно. Более прямо и непосредственно позволяет

ответить на этот вопрос проведенный нами анализ связи изучаемой аномалии избирательности мышления с типологией аномалий характеров здоровых родственников, имеющих пробандов, больных шизофренией.

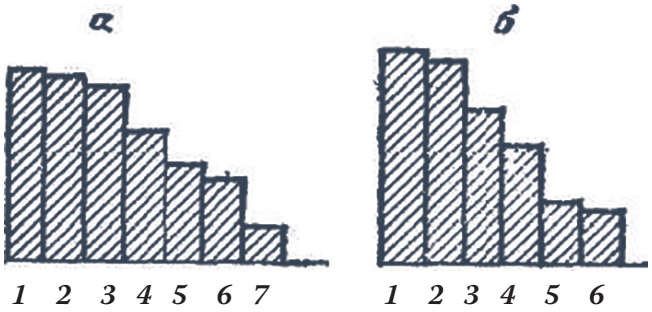


Рис. 1. Выраженность аномалии мышления в зависимости от типа преморбида больных и аномалии характера родственников
По вертикали — выраженность аномалии мышления (в усл. ед.); по горизонтали — группы испытуемых; а — больные: 1 — стеничные шизоиды; 2 — гипертимные; 3 — мозаичные; 4 — сензитивные; 5 — возбудимые; 6 — дефицитарные; 7 — образцовые; б — родственники больных: 1 — стеничные шизоиды; 2 — гипертимные, 3 — смешанные; 4 — астеничные; 5 — дефицитарные шизоиды; 6 — норма.

Результаты проведенного анализа, основывающегося на изучении ближайших здоровых родственников пробандов больных шизофренией (203 человека), представлены на рис. 1 (фрагмент *б).* Достоверно отличаются от нормы в сторону снижения избирательности мышления исследованные группы стеничных, гипертимных и «смешанных» шизоидов. Различие между указанными группами по изучаемому показателю не достигало значимого уровня, и все три группы отличались от группы здоровых (p=0,01). Группа астеничных шизоидов занимает промежуточное положение. Для группы дефицитарных шизоидов и лиц, отнесенных к нешизоидным личностям, анализируемая особенность оказывается нехарактерной.

При сопоставлении данных, полученных в результате анализа связи изучаемой особенности мышления с типами преморбида больных шизофренией, с одной стороны, и типами аномалий характера у родственников больных шизофренией — с другой, обращают на себя внимание параллелизм двух рядов и аналогичность ранжировки (по выраженности показателя снижения избирательности) аномалий характеров и типов преморбидов (см. рис. 1).

Приведенные данные, таким образом, свидетельствуют о наличии связи данной аномалии познавательной деятельности с определенными типами личностного склада, входящими в круг характеристик, объединяемых в понятии шизоидии, но не исчерпывающими его. Круг личностных типов по анализируемым показателям довольно четко отграничивается как от представителей нормальной

популяции, так и от представителей других типов личностного склада (образцовых, дефицитарных, циклоидов) [1]. Приведенные данные служат существенным основанием для рассмотрения изучаемой аномалии мышления в системе типологических особенностей психической деятельности.

Дальнейшее изучение проблемы патологии познавательных процессов при шизофрении требует рассмотрения полученных в настоящем исследовании данных в более широком контексте, в аспекте обусловленности этой патологии. В настоящее время мы располагаем системой фактов, которые говорят в пользу предположения о конституциональной обусловленности изучаемой аномалии психической деятельности. Это в первую очередь факты, свидетельствующие об отсутствии связи изучаемой особенности мышления с характеристиками движения шизофренического процесса; выраженность данной аномалии в группе здоровых родственников, имеющих пробандов, больных шизофренией; участие генетического фактора в детерминации выявленной особенности познавательной деятельности.

Результаты настоящего исследования, позволяющие рассматривать аномалию избирательности мышления как конституционально-типологическую особенность психической деятельности, могут служить дополнительным существенным аргументом в пользу выдвигаемого положения о конституциональной обусловленности изучаемой аномалии.

Литература

1. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1973. № 2. С. 1869.
2. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974.
3. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1971. № 6. С. 864.
4. *B1eu1er E.* Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Wien, 1911.
5. *Кречмер Э. (Kretschmer E.)* Строение тела и характер. М.–Л., 1924.
6. *Ганнушкин П.Б.* Избранные труды. М., 1969. С. 58.
7. Философская энциклопедия. Т. 3. Личность. М., 1964. С. 201.
8. *Berze G., Gruhle H.* Psychologie der Schizophrenic. Berlin, 1929. S. 168.
9. *Mauz F.* Die Prognostik der endogenen Psychosen. Leipzig, 1930.
10. *Schneider A.* Allg. Z. Psychiat. 1923. Bd. 79. S. 324.
11. *Сухарева Г.Е.* В кн.: Современные проблемы шизофрении. М–Л., 1933. С. 71.
12. *Новлянская К.А.* Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. 1935. Т. 4. № 2. С. 15.
13. *Юрьева О.П.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1965, №7. С. 1048.
14. *Bender L.* Z. Kinderpsychiat. 1958. Bd. 25. S. 101.
15. *Kanner L.* Ibid. S. 108.
16. *Пекунова Л.Г.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1974. №3. С. 433.
17. *Цуцульковская М.Я., Пекунова Л.Г., Михайлова В.А.* Там же. 1977. № 4. С. 547.
18. *Gesell A. et a.* Development Diagnosis. New York, 1954.

19. *Иваницкая Т.Ю.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1970. № 9. С. 1368.
20. *Шаманина В.М.* Об основных закономерностях развития и течения циркулярной шизофрении: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1966.
21. *Цуцульковская М.Я.* Особенности клиники непрерывнотекущей шизофрении, начавшейся в подростковом и юношеском возрасте: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1967.
22. *Наджаров Р.А.* К клинике вялотекущей шизофрении: Дис. канд. мед. наук. М., 1955.
23. *Пантелеева Г.П.* О гебоидофрении (Клинико-катамнестическое исследование): Дис. канд. мед. наук. М., 1973.
24. *Шахматова И.В.* Вестник АМН СССР. 1971. № 5. С. 46.
25. *Шендерова В.Л.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1972. № 8. С. 1195.
26. *Мелешко Т.К.* В кн.: Проблемы патопсихологии / под ред. Б.В. Зейгарник. М., 1971. С. 77.

Н.С. Курек

Экспериментально-психологическое исследование некоторых аспектов снижения активности у больных шизофренией

Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1979. № 12. С. 1728–1731.

Одной из главных особенностей формирующегося при шизофрении дефекта является снижение общей психической активности [1, 2]. В современной психологии проводится изучение психической активности в различных аспектах: динамическом аспекте, саморегуляции и т. д. [3–5]. Как известно, особенности психической активности отражаются в процессах целеполагания как существенных и необходимых компонентах любой деятельности. У здоровых людей это проявляется в инициативности, в способности самостоятельно ставить цель в соответствии с предыдущим уровнем достижения, что обеспечивает продуктивный характер деятельности [6].

Задачей нашего исследования являлось изучение снижения общей психической активности у больных шизофренией в связи с формированием и углублением дефекта. Это могло проявиться в изменении ряда характеристик целеполагания, в частности в снижении инициативности и самостоятельности при выполнении задания, в нарушении способности самостоятельно ставить цель в соответствии с предыдущим уровнем достижений.

Настоящая работа является частью проводимых в лаборатории патопсихологии Института психиатрии АМН СССР исследований изменений психической деятельности, связанных с динамикой шизофренического процесса, нарастанием и углублением дефекта. Соответственно поставленной задаче были проведены два этапа исследования.

На первом этапе изучалось снижение самостоятельности и инициативности при выполнении заданий. Использовалась следующая методика. Испытуемому предъявлялся ряд лабиринтов, ранжированных по сложности от 1-го до 10-го порядка, в которых требовалось найти путь от входа к выходу. Время выполнения задания лимитировалось: оно определялось индивидуально для каждого испытуемого на основании данных небольшой предварительной серии экспериментов. После каждого решения испытуемый должен был выбирать следующее задание либо самостоятельно, либо предоставлять этот выбор экспериментатору. При этом экспериментатор выбирал задания, неадекватные уровню достижений испытуемого, т. е. после успеха давал более легкие задания, после неуспеха — более трудные. Отсутствие реакции испытуемого на неадекватность предлагаемых

заданий могло служить дополнительным показателем снижения самостоятельности и инициативы при выполнении задания.

Для оценки полученных результатов был введен показатель самостоятельности при выполнении заданий (N). Он вычислялся по формуле: N = ·100%, где *a* — число самостоятельных выборов заданий с изменяющейся степенью сложности, а *b* — общее число выборов заданий (сделанных как испытуемым, так и экспериментатором). Показатель N варьирует в пределах от 100% до 0: при N=100% испытуемый выбирает все задания сам, при N=0 все задания для испытуемого выбирает экспериментатор.

Исследование строилось на сопоставлении двух групп больных шизофренией с разной степенью выраженности дефекта. 1-ю группу (35 человек) составляли больные с благоприятным течением процесса в рамках непрерывной или шубообразной шизофрении с нерезко выраженным дефектом. 2-я группа (30 человек) состояла из больных шизофренией, характеризующихся средней прогредиентностью заболевания и выраженным дефектом. В качестве контрольной была исследована группа здоровых (50 человек) соответствующего возраста, пола и образования.

Результаты проведенного исследования показывают, что по мере нарастания шизофренического дефекта снижается число испытуемых, самостоятельно выбирающих все задания: если в группе здоровых они составляли 57%, то в 1-й группе больных шизофренией — 53%, а во 2-й — 34%. Все задания были выбраны экспериментатором лишь для 4% здоровых, для 6% больных 1-й группы и 23% больных 2-й группы.

Та же тенденция выявляется при анализе показателя инициативы и самостоятельности при выполнении задания. У здоровых величина N равнялась 86%, у больных 1-й группы — 81%, у больных 2-й группы — 59%.

Как видно, различия в результатах между здоровыми испытуемыми и больными шизофренией 1-й группы оказались незначительными. Это, очевидно, связано с тем, что как для здоровых, так и для больных шизофренией (1-я группа) выполнение задания не представляло достаточных трудностей. У больных 2-й группы показатель инициативы и самостоятельности значительно снижен.

Вторая часть исследования была посвящена изучению особенностей целеполагания, характеризующих взаимосвязь уровня притязаний и уровня достижений.

Исследования целеполагания, уровня притязаний у больных шизофренией, проведенные рядом исследователей [7, 8], показали, что при этом заболевании нарушается зависимость уровня притязаний от предыдущего уровня достижений (успеха и неуспеха) и ослабляется регулирующая функция цели.

Однако следует отметить, что эти работы были основаны на изучении больных, находящихся на одном из этапов течения шизофренического процесса. Задачей же нашего исследования было изучение изменений целеполагания, связанных с динамикой шизофренического процесса. С этой целью у больных с разной степенью выраженности дефекта изучались такие аспекты снижения психической активности, как нарушение способности самостоятельно ставить цель, адекватную предыдущему уровню достижений на основе информации о нем.

Во второй части нашего исследования был использован комплекс методик. При этом были проведены 3 серии экспериментов.

В I серии испытуемый должен был складывать по образцам 10 разных по сложности фигур, причем экспериментатор сообщал испытуемому, какое время было затрачено им на выполнение каждого задания, и просил на основании этих данных предугадать, сколько времени займет выполнение следующего задания. II серия отличалась от I лишь по виду задания: испытуемый должен был найти путь от входа к выходу в 10 равных по сложности лабиринтах. III серии испытуемым предъявлялся ряд лабиринтов, ранжированных по сложности от 1-го до 10-го порядка, и представлялась возможность после каждого решения самому выбирать себе следующую задачу. Время выполнения задания лимитировалось, оно определялось индивидуально для каждого испытуемого по данным III серии экспериментов. Таким образом, сложность выполняемых заданий определялась двумя параметрами: в I и II сериях варьированием времени выполняемого задания (структура задания оставалась неизменной), а в III варьированием (усложнением) структуры материала при неизменном времени выполнения.

Наблюдались 40 больных шизофренией 1-й группы и 40 больных 2-й группы, контрольную группу составили здоровые испытуемые (55 человек)

Для анализа полученных данных был использован ряд понятий и показателей. Уровень притязаний — «уровень будущих достижений индивида в знакомой ему деятельности, который он, зная уровень своего прошлого достижения, намеревается достигнуть» [9]. В I и II сериях в качестве показателя уровня притязаний регистрировалось время, которое предполагал затратить испытуемый на выполнение последующего задания, а в III серии — уровень сложности задания, которое выбиралось испытуемым на основе удачного или неудачного решения предыдущей задачи.

По данным I и II серий экспериментов определялась ранговая корреляция между уровнем притязаний и предыдущим уровнем достижений. Поскольку испытуемый формирует свой уровень притязаний, исходя из информации о предыдущем уровне достижений, то величина этой корреляции может служить количественным показателем способности испытуемых выбирать цель в соответствии с предыдущим уровнем достижений, т. е. регулировать целеполагание. Индикатор уровня достижений в I и II сериях — время выполнения одного задания. Для анализа способности изменять цель в соответствии с изменениями уровня достижений было введено понятие динамики уровня притязаний.

Динамика уровня притязаний — процесс изменения уровня притязаний — характеризуется 4 показателями: 1) гибкостью уровня притязаний — диапазоном используемых оценок результатов будущей деятельности, однотипной по сложности и содержанию: чем разнообразнее оценки, используемые испытуемым в его деятельности, тем более гибок уровень притязаний; 2) подвижностью уровня притязаний — частотой изменений уровня притязаний в деятельности. Чем эта частота выше, тем подвижнее уровень притязаний. Подвижность уровня притязаний (УП) характеризуется показателем, вычисленным по формуле: M = ·100%, где k — число изменений УП; p — максимальное число возможных изменений

УП; 3) степенью изменений УП — колебанием УП после успеха и неуспеха. Чем оно значительнее, тем больше степень изменений УП. В эксперименте степень изменений УП β (А) вычисляется по формуле: А = , где $УП_n$ — величина предыдущего уровня притязаний, выбранного испытуемым, $УП_{n+1}$ — величина последующего уровня притязаний, n — порядковый номер сложности задач (III серия); 4) зависимостью изменений УП от успеха и неуспеха, которая выражается в том, что после успеха происходит повышение УП, а после неуспеха — его понижение (успех — ситуация, в которой уровень достижений превосходит или равен уровню притязаний, а неуспех — ситуация, в которой уровень достижений меньше уровня притязаний). В исследовании зависимость изменений УП от успеха и неуспеха (*f*) вычисляется по формуле: β = m·100%, где m — число повышений УП в ситуации успеха или понижений УП в ситуации неуспеха, t — число возможных изменений УП в ситуации успеха или неуспеха.

Таблица 1. Изменение соотношения между уровнем притязаний и предыдущим уровнем достижений (показатель ранговой корреляции)

Серия	Здоровые	Больные шизофренией	
		1-я группа	2-я группа
I	68	58	38
II	66	56	37

Результаты исследования сравниваемых групп больных шизофренией свидетельствуют о снижении спонтанной психической активности при выполнении ими заданий в эксперименте, что проявляется в нарушении ряда аспектов процессов целеполагания. При этом отмечаются: а) уменьшение зависимости уровня притязаний от предыдущего уровня достижений; достижений (табл. 1); б) нарастание адинамии уровня притязаний.

Последняя проявляется в том, что, во-первых, процесс изменений уровня притязаний становится менее гибким и подвижным, уменьшается степень его изменений (табл. 2). Во-вторых, она проявляется в том, что уменьшается зависимость между успехом и неуспехом, с одной стороны, и изменениями уровня притязаний — с другой. После успеха в группе здоровых происходит повышение уровня притязаний в I серии в 66%, во II — в 63%, в III — в 90% случаев, а у больных шизофренией 1-й группы — соответственно в 53, 55, 60%, 2-й группы — в 41, 39, 58% случаев. Та же тенденция выступает в зависимости между неуспехом и изменениями уровня притязаний, исходя из притязаний: после неуспеха в группе здоровых понижение УП происходит в 1 серии в 65%, во 2 — в 66%, в 3 — в 60%, у больных 1-й группы — соответственно в 62, 60, 35% и 2-й группы — в 36, 40, 28% случаев. Таким образом, при динамике шизофренического процесса у больных нарушается способность выбирать цель в соответствии с предыдущим уровнем достижений на основе информации о нем. Это выражается в снижении корреляции уровня притязаний и предыдущего уровня достижений, адинамии уровня притязаний.

Результаты второго этапа исследования позволяют говорить о том, что при углублении шизофренического дефекта нарушается способность самостоятельно ставить цель, адекватную предыдущему уровню достижений на основе информации о нем. Эти изменения целеполагания можно считать частным проявлением более общего аспекта активности — способности к саморегуляции выполняемой деятельности.

Можно думать, что снижение инициативы и самостоятельности при выполнении заданий связано с нарушением способности самостоятельно ставить цель, адекватную уровню достижений.

Таким образом, у больных шизофренией по мере нарастания дефекта при снижении психической активности происходит нарушение процессов целеполагания: больные становятся менее инициативными, у них нарушается способность ставить цель, адекватную уровню достижений, вследствие чего их деятельность становится менее продуктивной.

Таблица 2. Изменение показателей динамики уровня притязаний (подвижности, гибкости, степени изменений)

Группа обследуемых	Частота изменений уровня притязаний (подвижность)		Диапазон используемых оценок (гибкость)		Степень изменений уровня притязаний
	I серия	II серия	I серия	II серия	III серия
Здоровые	70	69	52,5	54	1,8
1-я	56	59	47	45	1,44
2-я	43,5	42	39	37	1,08

Результаты исследования свидетельствуют о возможности экспериментально-психологического изучения снижения спонтанной психической активности у больных шизофренией в связи с нарастанием дефекта, а также об адекватности примененного комплекса методик.

Литература

1. *Мелехов Д.Е.* Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М., 1963.
2. *Сухарева Г.Е.* //Совр. невропатол. психиатр., психотехн. 1933. Т. 2. № 5. С. 24–38.
3. *Лейтес Н.С.* В кн.: Вопросы психофизиологии, активности и саморегуляции личности. Свердловск, 1975. С. 14–25.
4. *Кадыров Б.Р.* // Вопр. психол. 1976. №4. С. 133–138.
5. *Юркевич В.С.* Там же. 1974. № 4. С. 84–95.
6. Психологические механизмы целеобразования / под ред. О.К. Тихомирова. М., 1977.
7. *Зейгарник Б.В.* Основы патопсихологии. М., 1973.
8. *Коченов М.М.* Нарушения процесса смыслообразования при шизофрении: Автореф. дис. … канд. М., 1970.
9. *Frank J.D.* Am. J. Psychol. 1935. V. 47. P. 119–128.

Т.Д. Савина

Об особенностях внимания у больных шизофренией с разной степенью выраженности дефекта

Журнал невропатологии и и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1980. Вып. 12. С. 1846–1850.

Задачей работы явилось изучение особенностей определенных сторон внимания у больных шизофренией, характеризующихся разной степенью выраженности дефекта. Известно, что внимание может рассматриваться как прямое выражение активности психической деятельности [1].

Ослабление внимания издавна считалось одной из важных черт шизофрении. Указывалось, в частности, на неспособность больных шизофренией отбирать нужную информацию [2J. E. Bluler (цит. по |3]) описал два типа нарушения внимания при шизофрении: нарушение «активного» внимания, которое связано с аффективной сферой и мотивационными факторами, и «пассивного» («селективного»). Последний вид измененного внимания, по мнению автора, наиболее характерен для шизофрении.

Рядом исследователей [4] была выдвинута гипотеза о связи нарушения внимания при шизофрении с тенденцией больных реагировать на недоминантные стимулы. По мнению Shakow [5], «отклоняющееся внимание» выступает как фундаментальное когнитивное нарушение у больных шизофренией.

Дисфункцию внимания при шизофрении изучали также Chapman и McGhie [6]. Они отмечали неспособность больных шизофренией избирательно фокусировать внимание на главных стимулах и подавлять отвлекающие стимулы, что приводило «к социальному уходу от реальности и другим некогнитивным симптомам, характерным для ядерной шизофрении». Эти же авторы рассматривали нарушения внимания как один из наиболее ранних симптомов шизофрении [7].

Некоторые исследователи [8] указывали на ухудшение внимания больных шизофренией в условиях выбора, объясняя этот факт как наличием дефекта в селективном фильтре, так и замедленностью процессов обработки поступающей информации.

Мы в своем исследовании рассматривали внимание как выражение психической активности, лежащей в основе протекания познавательной деятельности. Адекватным в этом отношении нам представлялось изучение таких сторон внимания, как его устойчивость и переключаемость. Устойчивость внимания связана с объединением многообразного и «динамического содержания в систему, сосредоточенную вокруг одного центра». Устойчивое внимание предполагает единство предметной отнесенности многообразного содержания.

Эффективная умственная деятельность не была бы возможна, если бы вни-

мание было подвержено колебаниям. Однако сама по себе устойчивость внимания не означает его переключаемости. Переключаемость — сознательное перемещение внимания с одного объекта на другой. Она означает способность быстро ориентироваться в ситуации и определить или учесть изменяющуюся значимость различных включающихся в нее элементов. Способность к переключению — свидетельство гибкости внимания. Переключаемость принадлежит к числу свойств, допускающих значительное развитие в результате упражнения.

При экспериментальном исследовании особенностей внимания у больных шизофренией с разной степенью выраженности дефекта мы использовали такие методические приемы, которые отражают динамические характеристики внимания как активной познавательной деятельности. Исследование проводилось комплексом из 2 экспериментальных методик. Первая из них — «сложение чисел с переключением», была предложена К.К. Платоновым и является одним из наиболее доступных и простых методов изучения активного внимания человека. Методика заключается в следующем. Испытуемому предлагается как можно скорее и точнее произвести сложение двух однозначных чисел и, определенным образом фиксируя результат, подготовить новую пару чисел для дальнейшего сложения двумя различными способами, которые по инструкции меняются каждую минуту.

При первом способе полученная сумма (ее единицы) записывается рядом с верхним числом, а верхнее число из пары слагаемых записывается под полученной суммой и таким образом получают новую пару чисел для дальнейшего сложения, например: 1 3 4 7 1

2 1 3 4 7 и т. д.

При втором способе полученные единицы суммы записываются рядом I с нижним числом, а нижнее число пары слагаемых записывают над полученной суммой, например: 1 2 3 5 8 3

2 3 5 8 3 1 и т. д.

Сложение однозначных чисел — всем хорошо известное действие, и поэтому оно практически не зависит от каких-либо специальных навыков испытуемого. Однако при выполнении данной операции в предложенном задании требуется активное устойчивое внимание.

При оценке результатов учитывалось количество действий (операций) в минуту, а также наличие двух видов ошибок: ошибки счета (при сложении) и ошибки метода, когда испытуемый не переключается на нужный способ сложения. Ошибки первого рода указывают на неустойчивость (рассеянность) внимания, а ошибки второго рода — на недостаточную переключаемость его.

Было исследовано 85 больных шубообразной шизофренией с разной степенью выраженности дефекта, а также 30 здоровых (контрольная группа). Исследование показало, что здоровые выполняют в среднем по 20 операций сложения в 1 мин. Это является показателем удовлетворительной скорости протекания психических процессов, причем у 80% здоровых испытуемых четко прослеживается упражняемость, т. е. возрастает число операций в каждую последующую минуту.

Проведенный анализ допущенных ошибок показал, что 16 здоровых испытуемых (53%) вообще не допустили ни одной ошибки, у 37% отмечались ошибки

счета (в среднем по группе 0,66), а у 30% испытуемых «ошибки метода» (в среднем по группе 0,46), причем у 20% испытуемых были ошибки двух видов. Эти данные свидетельствуют как о достаточно высокой упражняемости здоровых, так и о высоком уровне активного внимания, его устойчивости и хорошей переключаемое.

Таблица 1. Результаты исследования по методике «сложение чисел с переключением»

Обследуемые	Количество операций в минуту	Безошибочное выполнение, %	Ошибки				Управляемость % испытуемых
			счета		метода		
			% испытуемых	Средняя величина	% испытуемых	Средняя величина	
Здоровые	20	53	37	0,66	30	0,46	80
Больные шизофренией:							
1-я группа	12	24	44	1,4	55	3,3	54
2-я группа	8,5	0	71	1,3	79	4,0	35

Обследованные больные шизофренией (85 человек) были разделены на 2 группы — с меньшей (1-я группа) или большей (2-я группа) степенью выраженности дефекта. Были получены результаты, существенно отличающиеся от данных контрольной группы по всем анализируемым показателям (число операций в минуту, качество и количество ошибок, упражняемость).

В табл. 1 приводятся результаты сравниваемых групп по этим показателям.

Следует отметить, что если ошибки двух типов отмечаются только у 20% здоровых, то у больных шизофренией 1-й группы они наблюдаются в 23% случаев, у больных 2-й группы — в 50%.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о существенном различии всех анализируемых показателей как между здоровыми и больными шизофренией, так и между группами больных с разной степенью выраженности дефекта. Как уже отмечалось, у здоровых была большая скорость операций в минуту при меньшем количестве ошибок и лучшая упражняемость, чем у больных шизофренией. Обе группы больных шизофренией выполняли задание медленней, чем здоровые. В 1-й группе больных шизофренией число операций уменьшалось (по сравнению со здоровыми) в 1,6 раза, во 2-й группе — в 2,3 раза. При этом возрастало число ошибок.

Характерно, что ни один из больных 2-й группы не смог выполнить задание без ошибок.

Следует отметить, что если у здоровых испытуемых преобладали ошибки

счета, то больные шизофренией допускали больше ошибок метода. Так, если отношение числа ошибок счета к числу ошибок метода у здоровых составляет 1,4, то в 1-й и 2-й группах больных шизофренией — 0,42 и 3,0 соответственно, т. е. это различие возрастает по мере утяжеления дефекта. Приведенные данные могут свидетельствовать об относительно большем нарушении переключаемости внимания по сравнению с его устойчивостью при шизофрении. Это может служить выражением нарушения способности больных шизофренией быстро ориентироваться в ситуации, учитывать изменяющуюся значимость включающихся в нее элементов. Приведенные в табл. 1 данные позволяют также говорить о меньшей упражняемости больных шизофренией.

Таблица 2. Результаты исследования по методике Виттенборна

Обследуемые	Безошибочное выполнение %	Средняя величина ошибок	Время выполнения задания в мин.
Здоровые	50	0,93	2
Больные шизофренией:			
1 -я группа	14,5	5,6	3,2
2-я группа	5,0	9,0	4

Вторая методика, использованная в исследовании, — методика «парных цифр». Она была разработана Виттенборном и неоднократно применялась в качестве одной из основных в исследованиях активного внимания [9].

Исследование проводилось следующим образом. Испытуемому предъявляли 50 пар однозначных цифр. По инструкции после прослушивания каждой пары испытуемый должен был на специально разграфленном листке поставить знак плюс (+), если первая цифра пары была больше второй (например, 3–2); минус (-), когда первая цифра пары была меньше второй и вторая нечетная (например, 2–3); и знак ноль (0), если вторая цифра больше первой и четная (например, 2–4).

Для здоровых испытуемых пары цифр зачитывались с интервалом 2,5 с. Поскольку больные шизофренией в таком быстром темпе работать не могли, каждый больной выполнял задание в индивидуальном темпе, т. е. каждая следующая пара цифр называлась экспериментатором после выполнения предыдущей операции. Предварительно с каждым испытуемым проводилась обучающая серия экспериментов. С помощью этой методики было обследовано 96 больных шизофренией с разной степенью дефекта и 30 здоровых. При анализе результатов учитывалось количество правильных ответов и число ошибок. Кроме того, у больных шизофренией определялось время выполнения задания.

Полученные результаты представлены в табл. 2.

Отметим, что если у здоровых испытуемых число ошибок колебалось от 1 до 3, то в 1-й группе больных шизофренией — от 2 до 16, а во 2-й — от 4 до 23.

Возросло и время выполнения задания: в 1-й группе больных оно составляло от 2 до 4 мин, во 2-й — от 3 до 6 мин. По приведенным в табл. 2 данным видно, что больные шизофренией 1-й и 2-й групп работали соответственно в 1,5 и 2 раза медленнее, чем здоровые.

Полученные данные свидетельствуют о резком ухудшении анализируемых показателей у больных шизофренией по мере нарастания и углубления дефекта, что позволяет говорить о снижении активного произвольного внимания у больных шизофренией, в частности таких его динамических характеристик, как устойчивость и переключаемость.

Существует мнение, что нарушение внимания относится к наиболее ранним симптомам шизофрении и даже может рассматриваться в качестве одного из маркеров риска заболеваемости. Полученные данные позволяют говорить о прогрессирующем, по мере движения шизофренического процесса и нарастания дефекта, нарушении произвольного внимания, отражающем снижение психической активности, что влияет на протекание разных видов психической деятельности, в том числе познавательной.

Литература

1. *Рубинштейн С.Л.* Основы общей психологии. М., 1946.
2. *Silverman J.* // Psychol. Rev. 1964. V. 71. P. 352—379.
3. *Nuechterlein K.H.* // Schizophrenia Bull. 1977. V. 3. P. 373–428.
4. *Broen W.E., Storms L.N.* // Psychol. Rev. 1966. V. 73. P. 265–279.
5. *Shakow D.* // Arch. gen. Psychiat. 1962. V. 6. P. 1–17.
6. *Chapman J., McGhie A. //* J. ment. Sci. 1962. V. 108. P. 487–500.
7. *McGhie A., Chapman J.* // Brit. J. med. Psychol. 1961. V. 34. P. 103–116.
8. *Kopfstein F.H., Neate F.M.* // J. abnorm. Psychol. 1972. V. 80. P. 294–298.
9. *Виола Фарис Рашид Эль Беблави.* Изучение взаимосвязи внимания и интеллекта у младших школьников и подростков: Автореф. дис. … канд. М., 1974.

Ю.Ф. Поляков

Проблемы и перспективы экспериментально-психологических исследований шизофрении

Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении / под ред. Ю.Ф. Полякова. Труды Института психиатрии АМН СССР под общей ред. акад. А.В. Снежневского. Т. 1. М., 1982. С. 5–28.

Психология — ее теория и эксперимент — в современном мире все более активно участвует в решении широкого круга задач разных областей социальной жизни. Одной из сфер ее наиболее интенсивного приложения является здравоохранение — теория и практика современной медицины.

В рамках отечественной медицинской психологии среди других ее разделов более глубокие корни, более широкое внедрение, теоретическое обоснование и организационные формы практической работы приобрела патопсихология — отрасль психологической науки, возникшая на стыке психологии и психиатрии. Патопсихология активно участвует в решении как теоретических вопросов психиатрии, так и вопросов клинической практики. Изучая в соответствии с системой теоретических положений советской психологии закономерности нарушения психической деятельности при разных видах патологии мозга, эта дисциплина развивается своим особым путем, не имеющим прямых аналогий с развитием подобных областей знаний в зарубежных странах.

С позиций современной отечественной психиатрии и психологии союз между ними определяется пониманием психических болезней как заболеваний человеческого организма, которые вызывают выраженное нарушение психической деятельности, т. е. отражательной «функции» мозга. Именно данное нарушение наряду с изменением других функций и процессов (нейрофизиологических, биохимических, биофизических и т. д.) является существенной отличительной характеристикой заболеваний этого круга. Связь психиатрии с психологией определяется прежде всего тем, что психология — наука о природе, детерминации и структуре психической деятельности, т.е. как раз той функции мозга, нарушение которой и выделяет болезни, изучаемые психиатрией. Рассматривая более конкретные линии связи психологии с психиатрией, можно отметить, что еще с конца прошлого, века в отечественной психиатрии были достаточно представлены две из них. Первая относится к участию психологических теорий в построении общей психопатологии (общего учения о психических болезнях). Вторая характеризуется участием психологов в решении практических задач психиатрической клиники — диагностических, экспертных, реабилитационных и т. д.

Наряду с этим последние десятилетия психология стала более интенсивно

участвовать в экспериментальном изучении природы отдельных психических болезней и патологических состояний мозга.

Трудность раскрытия природы психических заболеваний обусловлена чрезвычайной сложностью и опосредованностью связей между основными клиническими (психопатологическими) проявлениями болезней и их биологической, субстратной сущностью. В этом отношении они, несомненно, «превосходят» все остальные заболевания человеческого организма.

Психопатологические феномены в виде измененного поведения больных, их поступков, высказываний, идей и т. д. представляют собой «итоговое» выражение нарушенного протекания сложной цепи мозговых процессов.

Сложность и опосредованность связи между психопатологическими проявлениями и биологической сущностью основных психических болезней диктуют тенденцию мультидисциплинарного изучения их, выражающую необходимость «тащить» всю цепь, опосредующую эту связь. Поскольку психопатологические проявления представляют собой результативное выражение скрытых за ними нарушений сложных мозговых процессов, только на основании анализа этих проявлений нельзя раскрыть характер лежащих в их основе нарушений мозговой деятельности. Поэтому закономерности нарушения мозговых процессов на всех уровнях сложности подлежат изучению при помощи методов соответствующих наук: психологии, нейрофизиологии, биохимии и т. д. Каждое звено изучения необходимо, хотя недостаточно, для создания всей цепи, раскрывающей связь психопатологических симптомов с их сущностью, для выяснения природы и механизмов психических заболеваний.

* * *

В истории изучения одной из наиболее тяжелых и распространенных психических болезней — шизофрении — известно немало попыток разгадать сущность нарушений психической деятельности при этой болезни, непосредственно опираясь на клинические (психопатологические) данные. Шли ли эти попытки в плоскости физиологических или психологических понятий («схизис», «интрапсихическая атаксия», «гипотония сознания», «дискордантность» и т. д.), они представляли собой каждый раз дедуктивный умозрительный вывод, базировавшийся на большем или меньшем круге психопатологических данных и отражавший исходные общетеоретические позиции автора. Долго существовала иллюзия того, что таким путем — усилием мысли, логическим анализом психопатологических феноменов — удастся вскрыть природу (закономерности) нарушения психической деятельности при шизофрении. Однако постепенно становится все ясней, что познание закономерностей нарушения мозговой деятельности при шизофрении, вскрытие природы ее психопатологических проявлений вряд ли могут быть достигнуты так прямолинейно. Требуется более сложный путь «мультидисциплинарного» изучения этой болезни, при котором закономерным и необходимым является участие экспериментально-психологических исследований.

Вопрос о роли и месте экспериментально-психологических исследований в изучении шизофрении решается на основе современного понимания проблемы

взаимоотношений разных уровней исследований патологии мозга. Если клинические (психопатологические) исследования выявляют закономерности проявлений нарушенных психических процессов, то экспериментально-психологические исследования должны дать ответ на вопрос: как нарушены закономерности протекания (структуры) самих психических процессов при том или ином патологическом состоянии мозга. Результаты таких исследований должны дать возможность объяснения связи и происхождения целого круга психопатологических характеристик, а с другой стороны — породить гипотезы для изучения и выяснения того — почему нарушается тем или иным образом структура психической деятельности.

Такое понимание принципиальной позиции и своей роли в изучении шизофрении определило первый этап исследований лаборатории экспериментальной патопсихологии Института психиатрии АМН СССР. Результаты этого этапа нашей работы достаточно подробно освещены в литературе [1–8], поэтому здесь мы кратко сформулируем их, как предпосылку материалов данного сборника, отражающих следующий этап работы лаборатории, явившийся логическим развитием и углублением ранее полученных итогов исследований.

Целесообразность, обоснованность выбора в качестве проблемы исследования на первом этапе нашей работы — закономерностей нарушенного протекания (структуры) познавательных процессов (мышление, восприятие) и речи больных шизофренией — определялись уже известными особенностями болезни, ее психопатологическими характеристиками.

В истории изучения шизофрении всегда отмечался повышенный интерес к особенностям познавательной деятельности больных. Эти особенности давно привлекают внимание исследователей шизофрении, независимо от их взглядов на сущность этого заболевания и различий школ и научных направлений. Известно много попыток как со стороны клиницистов-психиатров, так и экспериментаторов-психологов, раскрыть природу, понять суть изменений познавательной деятельности при шизофрении, выяснить роль и место их в общей картине болезни, в ее патогенезе.

Такой интерес и внимание обусловлены прежде всего объективным значением нарушений познавательных процессов (особенно — мыслительных) в картине болезни, их местом и ролью среди других клинических проявлений шизофрении. Проявления нарушений мышления — один из основных симптомов шизофрении. Он используется в клинической практике в качестве важного критерия дифференциальной диагностики. Нарушения познавательной деятельности занимают существенное место в клинической картине болезни, являясь одной из причин социальной и трудовой дезадаптации больных. Изменения познавательной деятельности тесно связаны с существенными патогенетическими факторами болезни. Выражается это в клинических фактах, свидетельствующих о том, что эти изменения сопровождают болезнь на всем ее протяжении, а их психопатологические проявления значительно отличаются от таковых при нарушениях мышления и восприятия, возникающих при других психических болезнях.

Следует отметить, что, рассматривая проблему нарушений познаватель-

ной деятельности при шизофрении, мы имеем в виду не все возможные и наблюдающиеся в течение болезни виды ее патологии, а те изменения, проявления которых отражаются психопатологически в так называемых негативных изменениях, негативных симптомах болезни, относящихся к стойким, малообратимым изменениям личности, характерным для шизофрении. Сюда не относятся все те разнообразные нарушения мышления и восприятия, которые, развиваясь довольно быстро, характеризуясь динамичностью и, как правило, обратимостью под влиянием терапии, возникают в связи с остротой состояния больных и наблюдаются в картине различных синдромов — кататонических, галлюцинаторно-параноидных, парафренных и т. д. Речь идет о тех изменениях познавательных процессов, психопатологические проявления которых, характеризуясь стойкостью (стабильностью или прогредиентностью) и входя в структуру различных синдромов, могут наблюдаться с самого начала болезни (даже до манифестных ее проявлений), наиболее отчетливо выступая вне острых состояний, при непрерывном вялом течении процесса или в ремиссиях с дефектом. Именно эти изменения порождают проблему своеобразия шизофренического слабоумия.

Говоря об актуальности изучения интеллектуальных и перцептивных процессов при шизофрении, можно отметить, что за последние годы интерес к их исследованиям (главным образом на путях экспериментальной психологии) во многих странах возрастает. Расширяется и круг проблем, аспектов изучения шизофрении, при рассмотрении которых используются различные характеристики мышления и восприятия больных и для успешного решения которых необходимым оказывается знание закономерностей изменения структуры (протекания) самих познавательных процессов.

Одной из наиболее старых (но не устаревающих) проблем этого круга, обусловливающих значимость экспериментально-психологического исследования закономерностей изменения познавательных процессов, является проблема своеобразия негативных психопатологических проявлений мышления и восприятия при шизофрении. Тем общим, что объединяет большинство клиницистов, независимо от их взглядов на природу, сущность и течение шизофрении, является подчеркивание именно необычности, причудливости расстройств мышления при шизофрении, невозможность приложить к ним известную «мерку» слабоумия, которое встречается при других психических заболеваниях, в частности при органических поражениях мозга.

По мнению многих авторов, в отличие от патологии мышления при органических поражениях центральной нервной системы, когда одновременно нарушаются способности и операции воспроизведения, внимания, синтеза, абстрагирования и т. д., при шизофрении больные, иногда даже с грубым дефектом, могут неплохо выполнять некоторые виды довольно сложной мыслительной деятельности (цифровые операции, решение конструктивно-пространственных задач, игра в шахматы и т. п.), демонстрируя при этом неплохую способность концентрации внимания и воспроизведения ранее усвоенного материала.

Эти клинические характеристики, не давая сами по себе возможности понять характер нарушенного протекания процессов мышления (хотя они могут и

должны служить ориентирами для построения рабочих гипотез соответствующих экспериментальных исследований), постоянно стимулировали и стимулируют исследователей к раскрытию сущности изменений познавательных процессов. И дело не только в субъективном желании и потребности понять этот странный клубок особенностей, это парадоксальное сочетание, необъяснимое с точки зрения «нормальной психики», и не имеющее аналогий среди других известных видов ее патологии. Необходимость исследования закономерностей измененного протекания познавательных процессов, лежащих за этими проявлениями, диктуется более глубокими мотивами, связанными с тезисом о том, что эти изменения (конечно, не только они) выражают то «особенное» своеобразие патологии мозговой деятельности (существующее и на других уровнях его организации, но имеющее на сегодня такое свое отчетливое проявление лишь на уровне психической деятельности), которым, в частности, эта болезнь отличается от других психических заболеваний, от других видов патологии мозга.

Другой мотив, определяющий интерес и объективную значимость изучения особенностей познавательных процессов при шизофрении, связанных с негативными психопатологическими ее проявлениями, вытекает из значения самих этих проявлений (стойких, необратимых изменений личности) в общей клинической картине болезни. При всех успехах психиатрии «течения», при основополагающей роли критерия динамики (смены) синдромов, используемого для обнаружения стереотипов развития болезни (форм течения), психопатологическая характеристика негативных изменений психики при шизофрении остается на сегодня одним из клинических критериев, цементирующих понятие шизофрении и отграничивающих круг больных, относимых к этой болезни, от больных другими психическими заболеваниями.

Едва ли надо раскрывать значение выявления механизмов, углубления наших знаний о сути тех психопатологических проявлений, которые, являясь столь типичными, служат как объединению понятия шизофрении, так и отграничению его от других нозологических категорий.

Еще одной клинической проблемой, решению которой может послужить раскрытие закономерностей измененного протекания психических (в данном случае познавательных) процессов, лежащих за своеобразными негативными проявлениями шизофрении, является проблема давно подмеченного клиницистами сходства некоторых из этих проявлений болезни (относящихся к характеристике эмоциональных, волевых, мыслительных и др. проявлений) с определенными чертами психики, наблюдаемыми у здоровых родственников больных, и с особенностями психики отмечаемыми как преморбидные у самих больных. Использование результатов экспериментально-психологического изучения познавательных процессов в этой связи, возможно, послужит раскрытию внутренней связи этих явлений и решению некоторых вопросов генетического изучения шизофрении.

Изучение закономерностей изменения познавательных процессов при шизофрении имеет значение не только в связи с проблемой «качественного», структурного своеобразия негативных психопатологических проявлений, но и в связи

со своеобразием их места и динамики в течении шизофрении. Они существуют на всем протяжении болезни (а не являются лишь в финале), могут наблюдаться с самого начала ее, предшествуя даже манифестным проявлениям. Негативные проявления изменений психики при шизофрении (их выраженность) характеризуются значительной независимостью от продуктивных психопатологических ее проявлений, от их характера и выраженности (хотя обратная зависимость достаточно очевидна). Темп нарастания негативных изменений личности может не соответствовать темпу движения продуктивных расстройств при шизофрении. К тому же первые могут характеризоваться (при некоторых вариантах болезни) значительной стабильностью, несмотря на наличие других клинических признаков движущегося процесса. Все это значительно отличает негативные психопатологические проявления (и лежащие за ними изменения мозговых, в частности познавательных, процессов) от таковых при других психических болезнях, прежде всего при органических заболеваниях головного мозга. Если при последних негативные расстройства (стойкие, необратимые нарушения психики) нарастают к концу болезни по мере ее течения и могут быть поняты как выражение деструктивных тенденций («поломки»), результатом перехода функциональных нарушений в органические, то при шизофрении дело обстоит не так и требуется искать иное объяснение природы и генеза (происхождения) этих изменении психики. Все эти особенности дают почву для различных гипотез, лежащих как в русле биологических, так и психодинамических концепций шизофрении. Влияние социальной среды, воспитания, внутрисемейных отношений, нарушение нейрофизиологических параметров в течение болезни; влияние генетических факторов — вот лишь часть обсуждаемых в литературе альтернатив по поводу детерминации этих особенностей психики больных шизофренией. Получение однозначных ответов на эти вопросы необходимо не только для понимания сути данных психопатологических явлений самих по себе, но и для вскрытия существенных механизмов болезненного процесса, настоятельно требует изучения природы, характера нарушений мозговой деятельности, лежащих за этими проявлениями. Успешность решения этой одной из центральных проблем в большой мере зависит от раскрытия закономерностей изменения познавательных процессов, проявляющихся в негативных психопатологических феноменах.

За последние годы, как упоминалось выше, интерес к изучению расстройств мышления и восприятия, больных шизофренией возрастает. Исследования познавательной деятельности включаются в круг новых проблем, аспектов изучения шизофрении, для решения которых активно используется анализ особенностей мышления и восприятия больных.

Так, один из аспектов рассмотрения особенностей познавательной деятельности больных шизофренией связан с проблемой происхождения, генеза самих этих особенностей, что в свою очередь используется для решения вопроса о природе (биологической или психосоциальной) самой шизофрении. Основной круг этих работ группируется вокруг фактов, свидетельствующих о сходстве определенных особенностей мышления и речи больных шизофренией и их здоровых родителей (речь идет о сходстве феноменологическом). В связи с феноменоло-

гическим характером этих фактов, при полной неизвестности закономерностей нарушения лежащих за ними познавательных процессов (вопрос об этом и не ставится почти никем из авторов), трактовка их идет в прямо противоположных направлениях. Если одни авторы объясняют их как результат средовых влияний, воспитания, отражения внутрисемейных отношений, то другие склонны полагать за ними действие генетических факторов, обусловливающих подобное сходство в проявлениях речевой и мыслительной деятельности родителей и детей.

В связи с проблемой генетического изучения шизофрении существует целый круг вопросов (природа наследования, структура «шизофренической конституции», предиспозиционные факторы, психологический адвантаж больных и их родственников и т. д.), для решения которых за последнее время все более активно привлекаются данные об особенностях интеллектуальной и перцептивной деятельности больных и их родственников.

Современные данные о генетической обусловленности предрасположения к заболеванию шизофренией выдвигают на первый план проблему изучения «предиспозиционных» характеристик, факторов риска, тех аномалий развития, на фоне (почве) которых может возникать шизофренический процесс. За последние годы во всем мире и у нас в стране возрос интерес к психологическим предикторам шизофрении, к анализу преморбидного склада психики больных и особенностей личности здоровых родственников пробандов, больных шизофренией. Эти проблемы разрабатываются преимущественно клиническим методом. Это ставит перед экспериментальной патопсихологией сложную задачу — раскрытие с позиций советской материалистической психологии закономерностей формирования, развития особых типов психического склада личности, складывающихся на почве генетически обусловленных аномалий ц. п. с. Задачу, имеющую значение не только для психиатрии, но и для решения общетеоретической проблемы психологии — взаимодействия биологических и социальных факторов в развитии психики.

Даже такой беглый перечень проблем, связанных с патологией познавательной деятельности больных шизофренией, свидетельствует о той значимости, которую имеют экспериментально-психологические исследования закономерностей измененного протекания (структуры) познавательных процессов при этой болезни.

Одновременно с этим изучение закономерностей столь своеобразного нарушения психических процессов и свойств личности, которое проявляется при шизофрении, может и должно служить изучению структуры нормально протекающей психической деятельности.

Возможности использования результатов патопсихологических исследований для развития общепсихологической теории связаны с тем, что при той или иной патологии мозга нарушаются не все, а определенные характеристики (параметры, компоненты, звенья). Тем самым болезненно измененный мозг представляет собой систему, функционирование которой отличается от психической деятельности нормального мозга изменением определенных факторов (звеньев) в структуре психических процессов и свойств личности. Основанные на таком

представлении экспериментально-психологические исследования позволяют выявлять и анализировать «скрытые» при нормальной работе мозга компоненты в структуре психической деятельности, а также изучать их роль и место как в формировании, так и в протекании различных психических процессов, создавая тем самым богатые возможности для участия в решении широкого круга общепсихологических проблем.

* * *

Исследования нашей лаборатории на первом этапе ее работы были направлены на выявление тех общих звеньев (факторов) в структуре разных познавательных процессов, изменение которых обусловливает закономерное нарушение этих процессов. Для этого требовалось изучить, в каких звеньях (звене) и как нарушается протекание разных психических процессов; что общего в закономерностях их изменения.

Тем самым исследование должно, с одной стороны, помочь объяснить определенный круг психопатологических феноменов, являющихся выражением нарушенного протекания психических процессов, а с другой стороны, выявив общие радикалы (звенья), с которыми связано нарушение этих процессов, открыть возможности для их дальнейшего анализа.

Естественно, что при такой постановке задачи одновременно изучались особенности целого круга разных по своей структуре познавательных процессов. Изучению подвергался ряд разных мыслительных процессов (разные виды процессов сравнения, классификации, обобщения, решения проблемных задач и т. д.) одновременно с разными процессами слухового, зрительного восприятия и некоторыми видами речевой деятельности.

Существенной особенностью исследования явился принцип клинической однородности изучаемой группы больных. Недооценка значения четкой клинической дифференциации больных в рамках шизофрении является наиболее распространенной ошибкой большинства психологических исследований данной проблемы, в особенности за рубежом. Неоднородность обследуемых больных не позволяет выявить действительных закономерностей нарушения психических процессов, так как при разных вариантах болезни эти закономерности могут быть различны. Необходимость клинической дифференциации диктуется направленностью исследования на изучение изменений психических процессов, лежащих за негативными психопатологическими проявлениями болезни.

Учитывая сказанное выше, для решения задач первого этапа работы мы выбрали определенный клинический вариант шизофрении, начинающийся в юношеском возрасте и характеризующийся относительно благоприятным (шубообразным, а у части больных — непрерывным) течением процесса. Одна из причин такого выбора заключается в том, что своеобразные изменения психики, характерные для шизофрении, выступают наиболее рельефно в картине негативных психопатологических проявлений, в структуре изменений личности именно при данном варианте течения болезненного процесса. Общей клинической чертой обследованных больных являлось наличие выраженных в разной степени нега-

тивных симптомов при практическом отсутствии продуктивной симптоматики в период исследования.

Первый этап исследований позволил установить существенные закономерности изменения структуры познавательных процессов при данном виде патологии мозга.

Основной закономерностью оказалась зависимость между нарушениями тех или иных психических процессов, характером и степенью их выраженности, с одной стороны, и особенностями структуры этих конкретных процессов — с другой стороны. Анализ показал, что все те виды познавательных процессов (как мыслительных, перцептивных, так и речевых), протекание которых у больных изменено, имеют в своей структуре общее звено (компонент), которое можно определить как — избирательное привлечение (актуализация) сведений из памяти на основе факторов прошлого опыта. Те виды деятельности, в структуре которых роль этого звена незначительна, протекают у больных без существенных отличий от здоровых. Одновременно с выявлением этой зависимости экспериментальные данные позволили характеризовать изменение самого этого «звена». Закономерным для больных оказалось изменение системы привлекаемых знаний, расширение круга сведений (за счет так называемых «латентных», практически мало значимых) наряду с тенденцией к уравниванию вероятностей их актуализации.

Полученные результаты привели к выводу о том, что патология познавательных процессов у больных шизофренией существенно связана с изменением определенного компонента в структуре этих процессов — с нарушением (ухудшением, ослаблением) избирательности актуализации знаний из памяти на основе факторов прошлого опыта.

С этих позиций оказалось возможным охватить и понять широкий круг своеобразных проявлений мыслительной, перцептивной, речевой деятельности больных, подробно описанных клиницистами и производивших без учета измененной структуры этих процессов впечатление противоречивых, разнородных, квалифицируемых такими понятиями, как «интрапсихическая атаксия», «дискордантность» и т. п. Обнаруженная у больных зависимость между нарушением познавательных процессов и изменением определенного звена в их структуре позволяет понять, почему одни процессы (даже более простые) изменены, другие (более сложные, такие как конструктивная, счетная, формально-логическая деятельность и т. д.) — нет. Позволяет понять, почему изменения оказываются как в сторону ухудшения результатов деятельности, так и в сторону их улучшения.

Возможность синтеза этих особенностей связана с тем, что указанное звено играет в структуре разных процессов различную роль. В зависимости от места и «удельного веса» данного звена в составе той или иной деятельности находится характер ее измененности, степень выраженности и проявления этой измененности.

Выявленная закономерность позволяет понять и «качественный» характер различий результатов деятельности больных и здоровых, понять, почему наряду с ухудшением деятельности в определенных ситуациях больные демонстрируют лучшие результаты, чем здоровые. Для этого требуется принять во вни-

мание приспособительный, адаптационный смысл того принципа организации психической деятельности здоровых людей, который связан с избирательной, предпочтительной актуализацией знаний. Целесообразность такой организации деятельности заключается в том, что этим обеспечивается экономичность, оптимальность поиска нужной информации в несчетном количестве многократно повторяющихся повседневных жизненных ситуаций (задач), которые апеллируют именно к обычным, стандартным, «сильным» практически значимым свойствам и отношениям объектов и явлений.

Больные шизофренией, деятельность которых характеризуется ухудшением избирательности, расширением круга привлекаемой из памяти информации и сглаживанием предпочтительности ее актуализации, могут получить в некоторых ситуациях «выигрыш», испытывая меньшие трудности, чем здоровые люди при необходимости использовать латентные малозначимые по прошлому опыту знания. С этим перекликаются и клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что зачастую больные с благоприятным течением шизофрении оказываются одаренными в определенных областях творческой деятельности (например, математической). Но, с другой стороны, эта особенность приводит к существенному «проигрышу», так как в подавляющем большинстве каждодневных ситуаций данное нарушение значительно затрудняет деятельность больных, осложняя поиск и выбор необходимой информации из памяти, снижая экономичность работы мозга.

Результаты первого этапа исследований позволили по-новому подойти и к пониманию своеобразия социально-адаптационных возможностей больных шизофренией.

Однако на этом этапе работы еще не было ясности в вопросе об отношении патологии выявленного звена (компонента) психической деятельности к шизофреническому процессу, к его возникновению и течению. В частности, не имели своего объяснения такие клинические факты, как наличие «негативных» проявлений нарушений познавательной деятельности до манифестных проявлений болезни; относительная их независимость от выраженности острых психопатологических расстройств; своеобразие преморбидных особенностей психики (в том числе — мышления) больных; сходство ряда особенностей психического склада личности здоровых родителей с подобными особенностями больных пробандов.

Все это определило первую проблему следующего этапа исследований нашей лаборатории, результаты изучения которой изложены в статье Т.К. Мелешко, В.П. Критской, В.А. Литвак «Патология познавательной деятельности и проблема се обусловленности при шизофрении», открывающей настоящий сборник.

Используя разные направления подхода к изучению этой проблемы, авторы исследовали широкий спектр взаимосвязанных вопросов — характер связи между изменением изучаемого компонента познавательной деятельности и различными клиническими показателями динамики болезни; выраженность данной аномалии психической деятельности у ближайших здоровых родственников (родителей, сибсов) пробандов больных шизофренией; связь между выраженностью данной аномалии и характерологическими преморбидными особенностями

больных; распределение этой аномалии при анализе семейно-близнецовых данных.

Результаты этих исследований привели к принципиально новому выводу о том, что патология познавательной деятельности, констатированная нами ранее у больных, является не следствием (результатом) текущего шизофренического процесса, а выражением предиспозициоонных особенностей психики, конституционально обусловленной, преморбидной аномалией психической деятельности, которая входит в число факторов риска заболеваемости шизофренией.

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что характерная для больных шизофренией патология определенного компонента познавательной деятельности, рассматриваемая нами вначале как результат болезненного процесса, оказывается, не связана с его движением, коррелирует с определенным кругом стойких характерологических особенностей личности и присуща здоровым (не процессуальным) ближайшим родственникам больных шизофренией. Совокупность полученных экспериментальных данных позволяет считать, что речь идет о «сквозной» типологической особенности психической деятельности, обусловленной в существенной степени конституционально. Возможно, эту ситуацию следует понимать как отражение того, что особенности генотипа, предрасполагающие к возникновению некоторых психических заболеваний, могут иметь (независимо от течения болезни) то или иное выражение и на определенных уровнях формирования и организации психической деятельности носителей данных генотипических особенностей.

В свете результатов этой работы оказывается возможным рассмотреть вопросы, связанные со своеобразием места и динамики негативных психопатологических проявлений в клинической картине шизофрении, которое (наряду с «качественным» своеобразием структуры этих особенностей) отличает данный болезненный процесс от других психических заболеваний. То, что в психопатологической картине негативных проявлений воспринимается как единое, нераздельное — оказывается разнородным по своей природе, по своему происхождению, генезису. Если какие-то компоненты негативных характеристик оказываются не столько проявлением текущего болезненного процесса, сколько выражают аномалию работы мозга, предшествующую началу процесса, детерминированную конституционально, то из этого следует, что не все особенности психики, обычно относимые к негативным психопатологическим проявлениям шизофрении, являются чертами (проявлениями) нарастающего дефекта. Понятие негативных проявлений при шизофрении охватывает круг особенностей психики, который оказывается более широким, чем психопатологические проявления дефекта, так как в него включаются и те стойкие, необратимые и не поддающиеся терапии патологические особенности (аномалии) психики, которые, однако, обусловлены не столько нарушениями функционирования мозга, связанными с текущим болезненным процессом, сколько теми особенностями (аномалией) работы мозга, на почве которых возникает болезнь.

Это положение может явиться основой для объяснения особенностей психопатологии шизофрении, которые содержатся в клинических тезисах о наличии

негативных проявлений с самого начала, об относительной независимости их от манифестных проявлений болезни, об отсутствии обязательного параллелизма темпа нарастания продуктивных и негативных проявлений, их выраженности и т. п.

Естественно, что в связи с текущим болезненным процессом, все более калечащим мозг, стойко нарушающим прежде всего эмоциональные и волевые компоненты психической деятельности, проявления тех аномальных особенностей работы мозга, которые предшествовали возникновению болезни, становятся более грубыми, уродливыми, утрированными, не обнаруживая себя в «чистом» виде, а выступая в сложном сплаве того или иного психопатологического синдрома на всех этапах заболевания. Сложность этого «сплава» при шизофрении усиливается, таким образом, тем, что в клинической картине любого психопатологического синдрома слиты воедино не только проявления динамичных, преходящих, функциональных нарушений работы мозга (так называемые позитивные симптомы) и проявления более стойких, деструктивных изменений, возникающих как следствие углубляющегося болезненного процесса (проявления дефекта), но и те проявления (огрубленные, уродливые и т. п.), которые отражают аномальную деятельность мозга, предшествовавшую заболеванию.

В этом свете оказывается возможным, в частности, взглянуть и на проблему «психопатологического критерия» шизофрении, того особого качества, «окраски», которая отличает, по мнению многих авторитетных клиницистов, психопатологическую симптоматику (синдромы) при шизофрении от таковой при других психических болезнях и, входя в дефиниции понятия «шизофрения», является одним из критериев, цементирующих эту нозологическую единицу. Вполне вероятно, что формирующийся по мере углубления болезненного процесса дефект, те негативные проявления стойких, необратимых изменений психики, которые вносит сама болезнь, не содержат сами по себе какой-либо специфичности при шизофрении, подчиняясь общепатологическим закономерностям. Однако в клинической картине болезни они выступают в тесном «сплаве» с теми «сквозными» проявлениями патологии психики, которые характерны для шизофрении, образуя с ними единое целое. Благодаря такому слиянию «фигуры» и «фона» вся психопатологическая картина может приобретать то «качество», ту «окраску», которые дают основания для существования понятия психопатологического критерия при шизофрении. Иначе говоря, эта «окраска» не есть выявление болезненного процесса, а скорее — процесс выявляет преморбидную аномалию работы мозга, которая, выражаясь в особенностях психики, приобретает благодаря текущему процессу (еще более калечащему и изменяющему функционирование мозга) более рельефные, уродливые проявления и окрашивает особым образом всю картину психопатологических проявлений болезни.

Более полное значение этих данных раскрывается в контексте общей проблемы «патоса» и «нозоса», патологического и нозологического в шизофрении. Актуальность и общеметодологическое значение этой проблемы отчетливо сформулированы А.В. Снежневским [9, 10], подчеркнувшим необходимость как

выделения и разделения патологического и нозологического в шизофрении, так и изучения их связи, взаимодействия.

Задача отделения психопатологических проявлений «фигуры» от «фона» составляет большую и актуальную проблему. Проблема эта в истории изучения шизофрении не нова и давно находила то или иное отражение в различных клинических фактах. В психиатрической литературе имеется немало солидных указаний (E. Bleuler, П.Б. Ганнушкин, E. Kretschmer и др.) на наличие общих черт психики у больных шизофренией и ряда здоровых (не процессуальных) лиц, на наличие прежде всего у многих здоровых родственников и у самих больных до заболевания тех особенностей психики, которые принято относить к характеристике самого шизофренического процесса. Эти черты обычно описываются в понятиях личностных, характерологических свойств, таких как шизоидность, аутизм, интравертированность.

В настоящее время, однако, эта задача дифференциации внутри психопатологичсских характеристик шизофрении проявлений «фона» и «фигуры» требует своего заострения и постановки как специальной проблемы исследования. Значение ее многократно возрастает в связи с необходимостью организации и проведения специальных генетических исследований шизофрении, в связи с расширением мультидисциплинарных исследований, которые должны базироваться на клинических данных, способствующих выделению и анализу разнородных кругов факторов, обусловливающих как возникновение, так и полиморфное течение болезни. Естественно, что имеется много разных путей, способов решения этой проблемы. Существует целый круг вопросов, имеющих отношение к этой проблеме и подвергающихся клиническому, психопатологическому изучению (поиски критериев начала процесса, особенно при вялом его течении; отличение преморбидных особенностей психики от проявлений болезни; поиски критериев текущего процесса для дифференциации с «естественным» развитием патологических (аномальных) личностей, особенно среди родственников больных шизофренией; оценка особенностей дизонтогенеза — как проявлений текущего процесса или как особой динамики формирования психики на основе стабильной аномалии функционирования мозга).

Как показывает опыт нашей работы, патопсихологические исследования, используя свои пути и способы, тоже могут и должны внести свой вклад в решение этой проблемы. Их роль и участие в данной задаче основываются на возможности экспериментально-психологического изучения (выявления) определенных изменений, особенностей структуры психических процессов, лежащих за теми или иными психопатологическими проявлениями, и дальнейшего экспериментального обследования разных групп лиц (больных разными вариантами и на разных этапах болезни, их здоровых родственников и т. д.) с целью выяснения на основе объективных экспериментальных данных и анализа количественных оценок — характера связи данных особенностей структуры психических процессов (и тем самым — соответствующих им психопатологических проявлений) с движущимся болезненным процессом.

Помимо рассмотренной выше задачи нахождения критериев и создания си-

стематики, адекватной целям генетического изучения шизофрении, работа по разделению в картине болезни проявлений «фигуры» от проявлений «фона», выделение сквозных признаков, входящих в характеристику болезни и свойственных здоровым родственникам пробандов, служит решению и ряда других существенных задач патогенетического изучения шизофрении. В частности, выявление и однозначная квалификация таких «сквозных» особенностей психики должны служить очерчиванию «шизофренической конституции» и могут быть использованы для раскрытия более глубокой их природы и тем самым — конкретной роли предиспозиционных факторов в возникновении болезненного процесса.

Опыт нашей работы показывает, что адекватно построенные экспериментально-психологические исследования могут внести свой вклад в решение и этого круга задач.

Итоги этого цикла исследований обусловили логику дальнейшего развития работ лаборатории, существенное расширение круга задач и постановку двух принципиально новых для патопсихологии фундаментальных проблем, возникших вследствие выявления предиспознционной природы ряда существенных патологических (аномальных) особенностей психической деятельности при шизофрении.

Первая проблема — проблема генезиса, происхождения выявленных аномальных особенностей познавательной деятельности, связанная с изучением формирования этих аномалий в онтогенезе.

Вторая проблема заключается в необходимости выявления и психологической квалификации изменений психических процессов и свойств личности, связанных с движением самого шизофренического процесса, с нарастанием, углублением дефекта психики.

Результаты исследований, посвященных первой из этих проблем, изложены в следующих трех статьях сборника: «Об особом типе формирования познавательной деятельности при шизофрении» (Т.К. Мелешко), «Экспериментально-психологический подход к изучению формирования особенностей зрительного восприятия у детей больных шизофренией» (Н.В.Захарова), «Сравнительное исследование формирования мышления у детей больных шизофренией с разными типами дизонтогенеза» (С.М. Алейникова).

В этих работах с целью изучения закономерностей формирования на разных этапах онтогенеза интересующей нас аномалии психической деятельности специально разработанным комплексом экспериментально-психологических методик было проведено сравнительное исследование контингентов здоровых лиц и больных вялотекущей шизофренией, представляющих непрерывный ряд возрастных групп (от 5 до 16 лет).

Такого рода динамическое исследование, проведенное впервые в современной патопсихологии, позволило получить новые и весьма важные характеристики формирования психической деятельности у исследованных групп лиц.В работе Т.К. Мелешко выявлен не описанный ранее особый тип формирования мышления, отличающийся от известных в детской патопсихологии типов дизон-

тогенеза, характерным изменением соотношения и динамики существенных сторон мыслительной деятельности. На всех изученных возрастных этапах, начиная с раннего (5–6 лет), констатируется отклонение развития мышления основной группы (больных шизофренией) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

При данном типе аномалии развития отмечается, прежде всего, снижение темпа и особый характер формирования избирательности мышления, ослабление избирательности актуализации знаний, используемых в решении мыслительных задач. Речь идет об ослаблении детерминации избирательности мышления опытом социально-практического использования предметов окружающей действительности, что проявляется в ухудшении ориентировки ребенка в практической значимости, ранжировки объектов, их свойств и отношений.

Своеобразие формирования мышления выражается, с другой стороны, в опережении (по сравнению со здоровыми сверстниками) развития формально-логического аспекта, операциональной стороны мышления, что отчетливо проявляется в способности к обобщению, абстрагированию предметных признаков и свойств, не дифференцированных (не ранжированных) по социально-практической значимости.

С этим связана, в частности, так называемая формальность мышления лиц данной категории, предпочтительная направленность их внимания, интеллектуальных установок не на социально-содержательные, а на «формальные» аспекты действительности.

Выявленные особенности данного типа аномалии развития мышления выступают как асинхрония, диссоциация, дисгармония формирования, характеризующаяся парциальным искажением определенных аспектов развития мышления при сохранности или «усиленном» развитии других его сторон.

Аналогичные закономерности обнаруживаются и в работе Н.В. Захаровой при исследовании особенностей онтогенетического формирования процессов зрительного восприятия.

Итоги этой группы работ, помимо их теоретического, базисного характера, могут служить уже сейчас диагностике психических аномалий шизофренического спектра, могут быть использованы в разработке учебно-педагогических, коррекционных мероприятий, направленных на реабилитацию детей с данным типом аномального развития. Разработанный авторами этих трех статей комплекс методик, направленный на изучение возрастных особенностей формирования познавательной деятельности, может быть рекомендован для экспериментально-психологической диагностики дизонтогенетического развития. При этом результаты исследования С.М. Алейниковой позволяют углубить дифференциальную диагностику психического развития детей *с* двумя разными типами дизонтогенеза (задержанным и парциальным).

Выявленная в этих работах аномалия развития познавательной деятельности выражает (как один из компонентов) своеобразие особого типа искаженного дизонтогенеза общего склада личности. У исследованной группы лиц отмеченные особенности мышления сочетаются, как правило, с выраженным своеобрази-

ем их ведущих мотивов, интересов, носящих отвлеченный характер, оторванных от реальной жизни, также как и со сниженной потребностью в общении с отсутствием или ослабленностью эмоциональных контактов, с особым характером предпочитаемых игр и деятельности.

Предварительные данные позволяют предполагать, что недостаточность формирования избирательности познавательной деятельности в динамике возрастного развития может быть обусловлена своеобразием развития ценностно-эмоциональных ориентаций у шизоидных личностей; ослабленной потребностью в контактах с окружающими, снижением интереса к их социально-практической деятельности и связанным с этим ослаблением ориентации на социально-значимые параметры действительности.

Одна из задач дальнейшего экспериментально-психологического изучения шизофрении, поставленная полученными результатами, заключается в более широком, многоаспектном исследовании типологии, общего склада психики личностей, заболевающих шизофренией, с акцентом на особенностях их мотивационной, эмоциональной сферы, на своеобразии их общения с другими людьми.

В работе настоящего сборника «Изменение перцептивных компонентов общения при шизофрении» (Н.П. Щербакова, Д.Н. Хломов, Е.И. Елигулапшили) предпринята попытка экспериментально исследовать некоторые аспекты общения больных шизофренией. Авторы сумели экспериментально выявить своеобразие восприятия больными шизофренией других людей, заключающееся в ослаблении их ориентации (направленности) на «внутренний мир» другого человека, на его эмоциональное состояние, характерологические особенности, так же как и на взаимодействия других людей. Полученные в этой работе результаты позволяют более четко ориентировать дальнейшие исследования личностных особенностей больных шизофренией.

Можно полагать, что клиническая модель шизофренического аутизма окажется плодотворным объектом исследования и для изучения общепсихологических проблем общения, его структуры, личностных компонентов. Здесь же могут таиться возможности для подходов к психологической квалификации интравертированных личностей, к выяснению их генеза и особенностей формирования.

Следующий раздел сборника объединяет три статьи: В.П. Критской, Т.Д. Савиной «Исследование некоторых особенностей познавательной деятельности, обусловленных формированием шизофренического дефекта», Т.Д. Савиной «Изменение произвольного внимания у больных шизофренией с разной степенью выраженности дефекта» и Н.С. Курека «Особенности целеобразования у больных шизофренией». Эти работы посвящены еще одной новой и сложной для экспериментально-психологического изучения проблеме, также возникшей как логическое следствие результатов первого этапа наших исследований.

Факт экспериментального выявления предиспозиционной природы, конституциональной обусловленности существенных аномалий психики больных

шизофренией породил новую для патопсихологии задачу — экспериментального выявления и психологической квалификации тех нарушений психической деятельности и свойств личности, которые обусловлены самим движением болезненного процесса, нарастанием дефекта психики. В клинической психиатрии этот вопрос имеет немалую историю, оставаясь и на сегодня одним из актуальнейших. Современно звучит мысль П. Б. Ганнушкина о том, что «когда шизоидный психопат заболевает шизофренией, в этом процессе есть что-то… органически, церебрально новое; но что это повое, как его понимать — этого еще никто не указал» [11]. Актуальность этой проблемы и на уровне психологического анализа несомненна. Задача состоит в том, чтобы, опираясь на психологические характеристики шизофренического дефекта, отразившиеся в таких понятиях как «ослабление интенции», «редукция энергетического потенциала», «снижение активности» и т. д., построить конкретные экспериментальные исследования, организованные в соответствии с этой задачей. Для этого потребовалось разработать методологию данного исследования, создать и апробировать адекватный комплекс экспериментально-психологических методик, отработать критерии формирования групп больных для сравнительного исследования.

В работах этих авторов предпринята попытка экспериментального изучения у больных с разной «продвинутостью» шизофренического процесса, с разной степенью клинического дефекта — изменений произвольной регуляции и спонтанной активности в структуре разных видов деятельности (перцептивной, мнемической, мыслительной и др.).

Экспериментальные данные, полученные при исследовании сравниваемых групп (здоровые и 2 группы больных шизофренией — с меньшей и большей степенью клинической выраженности дефекта), выявили различия в показателях, отражающих изменения изучаемых аспектов психической активности. Эти изменения становятся более выраженными по мере углубления дефекта. У больных шизофренией снижаются показатели продуктивности мнемической, речевой и мыслительной деятельности. При этом снижение показателей (и, следовательно, различия в результатах сравниваемых групп) выступает тем более, чем больше активности (устойчивости внимания, удержания задачи, целенаправленности и пр.) требует выполнения задания. Таким образом, эти различия определяются сложностью выполняемых заданий, как «качественной» (например, объемом материала). Исследование произвольного внимания показало относительно большее нарушение его переключаемости (по сравнению с показателями устойчивости) по мере нарастания дефекта.

Исследование изменений мотивационно-волевой сферы у больных шизофренией, связанных с развитием болезненного процесса, выявило снижение инициативности, нарушение способности самостоятельно ставить цель и изменение регулирующей функции цели при выполнении анализируемых видов деятельности, адинамию уровня притязаний, вследствие чего деятельность больных по мере углубления дефекта становится все менее продуктивной. Были получены также предварительные данные об особенностях эмоционального фона больных

шизофренией: результаты исследования показали, что у больных шизофренией, в связи с движением болезненного процесса, меняется соотношение положительных и отрицательных эмоций.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что нарушения познавательной и мотивационно-волевой сферы у больных шизофренией, нарастающие по мере формирования дефекта, связаны с изменениями более общих факторов, определяющих протекание психической деятельности, в частности, со снижением психической активности. В исследовании впервые с помощью разработанного комплекса методик получены данные, дающие возможность экспериментальной оценки степени выраженности шизофренического дефекта.

Для общепсихологической теории данное направление исследований представляет уникальные возможности в разработке проблем психической активности, привлекающих к себе последнее время все больше внимания психологов — теоретиков и экспериментаторов.

Естественно, что представленные в сборнике работы, отражающие продолжающийся и развивающийся ход исследований лаборатории, различаются степенью завершенности и глубиной разработки разных проблем, одни из которых близки к разрешению, другие — на стадии начальных этапов поиска.

Однако опыт работы лаборатории патопсихологии Института психиатрии АМН СССР, направленной на изучение разных аспектов патологии психической деятельности больных шизофренией, свидетельствует о том, что эта область экспериментально-психологических исследований дает богатые возможности для рассмотрения широкого круга проблем, относящихся к решению ряда общепсихопатологических вопросов, к раскрытию природы самого болезненного процесса и к решению целого ряда актуальных проблем общей психологии.

Литература

1. *Критская В.П.* Особенности статистической организации речевого процесса больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии. 1966. Т. 66. № 1. С. 102.
2. *Критская В.П.* Особенности восприятия речи больными шизофренией. — В кн.: Проблемы шизофрении. Тбилиси, 1967. С. 57.
3. *Мелешко Т.К.* Об одной особенности мышления больных шизофренией // Вопросы психологии. 1966. № 4. С. 66.
4. *Мелешко Т.К.* Изменение избирательности мышления при шизофрении II проблема использования прошлого опыта // Журнал невропатологии и психиатрии. 1972. Т. 72. С. 1675.
5. *Мелешко Т.К., Филиппова В.А.* К вопросу об обусловленности некоторых особенностей мышления при шизофрении // Журнал невропатологии и психиатрии.1971. Т. 71. № 6. С. 864.
6. *Поляков Ю.Ф.* Исследование нарушений психических (познавательных) процессов. В кн.: Шизофрения. Клиника и патогенез / под ред. А.В. Снежневского. М., 1969. С. 199.

7. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательных процессов. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В. Снежневского. М., 1972. С. 225.
8. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974.
9. *Снежневский А.В.* Общепатологическое и нозологическое в клинике шизофрении // Вестник АМН СССР. 1971. № 5. С. 3.
10. *Снежневский А.В.* Nosos et pathos schizophreniae. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М., 1939. С. 68.
11. *Ганнушкин П.Б.* Клиника психопатий. М., 1939. С. 68.
9. *Снежневский А.В.* Общепатологическое и нозологическое в клинике шизофрении // Вестник АМН СССР. 1971. № 5. С. 3.
10. *Снежневский А.В.* N'osos et pathos schizophreniae. В кн.: Шизофрения. Мультидисцпплннарпое исследование. М., 1972. С. 5.
11. *Ганнушкин П.Б.* Клиника психопатии. М., 1939. С. 68.

Н.П. Щербакова, Д.Н. Хломов, Е.И. Елигулашвили

Изменение перцептивных компонентов общения при шизофрении

Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении / под ред. Ю.Ф. Полякова // Труды Института психиатрии АМН СССР под общей ред. акад. А.В. Снежневского. Т. 1. М., 1982. С. 186–203.

В последнее время в психологии отмечается повышенный интерес к проблемам, связанным с общением, взаимодействием между людьми. Один из ведущих советских психологов С.Л. Рубинштейн относил эту проблему к числу «самых психологических проблем психологии» [1]. К настоящему времени уже выработан ряд понятий, схем, методов, которые могут быть использованы для изучения различных сторон процесса общения не только в общей, но и в клинической психологии [2, 3, 4, 5, 6]. Круг проблем, связанных с общением, чрезвычайно широк, нами же для изучения была выбрана перцептивная сторона общения.

Заинтересованность психиатров в исследовании особенностей общения при шизофрении существовала очень давно. Е. Блейлер — один из основателей учения о шизофрении, включил в число фундаментальных симптомов шизофрении нарушение общения в форме аутизма. Согласно его концепции аутизма, сущностью заболевания считается уход от реальности в собственный мир мыслей и эмоций, отсутствие связей с другими людьми (асоциальность), что находит свое выражение в негативизме и во внешней замкнутости, отгороженности, отчужденности от окружающего мира [7].

G. Bateson и его коллеги считают, что при шизофрении разрушаются наиболее общие системы связей между людьми и группами, системы отношений, своеобразных договоров и правил, которые образуют контекст каждой конкретной ситуации, в которой происходит взаимодействие. На основе этих систем между людьми может осуществляться продуктивное общение. Больные шизофренией часто исключают контекст при восприятии ситуации общения, оставляя только буквальный смысл высказывания. В норме похожее явление можно встретить у подростков, которые часто реагируют на непосредственный смысл фраз, не обращая внимания на их интонационную окраску. В разговорах больные шизофренией пользуются нестандартными аналогиями и метафорами, не согласованными *с* общей темой разговора. Все это также входит в понятие шизофренической чудоковатости. Одним из возможных условий возникновения подобных нарушений G. Bateson считает несогласование между вербальной и невербальной сторонами коммуникации [8, 9].

В советской психиатрии имеется несколько точек зрения на проблему ау-

тизма [10, 11, 12]. Вместе с тем описание проявлений аутизма разными авторами оказывается сходным. Среди основных признаков отмечается нарастание и углубление замкнутости, склонности к уединению, трудность установления контактов, которая перерастает в утрату потребности к теплым личностным отношениям. Непосредственно связанная с этим кругом вопросов проблема общения как психосоциальный аспект клиники возникла в связи с реабилитационным направлением [3, 4]. Изучение процессов, форм, способов общения важно потому, что именно через общение опосредуются все воздействия, в том числе и реабилитационные, а кроме того, одним из основных расстройств при шизофрении является патология сферы общения.

В области медицинской психологии имеется несколько направлений, изучающих проблему общения при шизофрении. Ученые, разрабатывающие типологию человеческих характеров и конституций [13, 14], описали ряд психических особенностей лиц шизоидного склада, среди которых основные — замкнутость, несклонность раскрывать окружающим свой внутренний мир. Названные интровертами, эти лица отличаются от экстравертов своеобразной установкой по отношению к внешним объектам, в том числе и к так называемым социальным объектам — другим людям. Таким образом были описаны особенности взаимодействия больных шизофренией с другими людьми, хотя специально такая задача и не ставилась, так как отнесение лиц к тому или иному типу возможно только при рассмотрении их в социальном контексте, различая их по способу и интенсивности контактов с другими людьми.

Другое направление изучает вербальную коммуникацию, характер речевой продукции больных шизофренией [15]. Работы N. Cameron'a дали много интересного материала, выявили такие нарушения речевой продукции у больных шизофренией, которые делают ее неадекватной, причем больные шизофренией не «испытывают неудобства от того, что их не понимают, не делают никаких спонтанных компенсаторных усилий для того, чтобы сократить пропасть непонимания между ними и экспериментатором, возникающую в результате асоциальных форм умозаключений и рассуждений и неадекватности использования языка».

Существует также ряд работ, относящихся непосредственно к области исследования общения, в которых рассматривается взаимодействие больных шизофренией в специально созданных экспериментальных группах по реабилитации [3, 16].

Общение — это реализация системы отношений человека с миром других людей. Учитывая сложность общения, необходимо каким-то образом обозначить его структуру с тем, чтобы затем возможен был анализ каждого элемента. В работах по социальной психологии [17, 18, 19, 20, 21] предлагают характеризовать структуру общения путем выделения в нем трех взаимосвязанных сторон: коммуникативной, интерактивной и перцептивной. Коммуникативная сторона общения состоит в обмене информацией между общающимися индивидами. Интерактивная сторона заключается в организации взаимодействия между общающимися индивидами. Перцептивная сторона общения означает процесс восприятия друг другом партнерами по общению и установления на этой основе

взаимопонимания. В реальной действительности каждая из этих сторон не существует изолированно от двух других и выделение их возможно лишь для анализа, в частности для построения системы экспериментальных исследований.

Как уже отмечалось выше, мы сделали акцент при проведении и анализе нашей экспериментальной работы на перцептивной стороне общения. То, как воспринимается партнер по общению, иными словами, процесс восприятия одним человеком другого выступает как обязательная составная часть общения [22]. Весьма часто восприятие человека человеком обозначают как социальная перцепция. Вначале под социальной перцепцией понималась социальная детерминация перцептивных процессов. Позже исследователи, в частности, в социальной психологии придали понятию несколько иной смысл: социальной перцепцией стали называть процесс восприятия так называемых социальных объектов, под которыми подразумевались другие люди или социальные группы. Однако до сих пор продолжается поиск наиболее точного понятия для характеристики описываемого процесса. Основная идея этого поиска состоит в том, чтобы включить в процесс восприятия другого человека в более полном объеме некоторые другие когнитивные процессы, например, процесс осознания другого человека и т. д. Многие исследователи предпочитают в этом случае обратиться к выражению «познание другого». Например, в отечественной литературе в исследованиях А.А. Бодалева в качестве синонима «восприятие другого человека» употребляется выражение «познание другого человека» [23]. Это более широкое понимание термина обусловлено наличием специфических черт восприятия социальных объектов, которые состоят в том, что по внешним признакам необходимо составить представление о состоянии других лиц, их психологических особенностях, намерениях, мыслях, способностях, эмоциях, установках и т. д.

Познание другого человека рассматривается как составная часть процесса общения, как основание не только для понимания партнера, но для установления с ним согласованных действий, а также установление особого рода отношений близости, привязанности и пр. В самом общем плане можно сказать, что восприятие другого человека означает восприятие его внешних признаков, соотнесение их с личностными характеристиками воспринимаемого индивида и интерпретация на этой основе его поступков.

Более сложное восприятие в социальной жизни, как отмечает Дж. Брунер, существенно связано с накоплением информации менее надежной, чем та, которую человек получает о тех или иных предметах. Эта информация касается тех признаков социального окружения, которые имеют весьма серьезные приспособительные последствия и одновременно непосредственно способствуют межличностному приспособлению, общению, а именно, видимая сердечность или холодность, видимый угрожающий характер ситуации, видимая разумность или искренность собеседника. Эти признаки очень сложны, целостны и с трудом разложимы на составляющие элементы [24].

Таким образом в ходе познания другого человека одновременно осуществляется несколько процессов: попытка понять строй поступков другого человека и основанная на этом стратегия изменения его поведения и построение страте-

гии своего собственного поведения, эмоциональная оценка этого другого, т. е. восприятие и интерпретация экспрессивных элементов других людей. Именно последний процесс, имеющий непосредственное отношение к эмоциональной сфере человека, представляет наибольший интерес для экспериментально-психологического исследования. Общепризнанно, что патология эмоциональной сферы является одним из наиболее характерных компонентов клинической картины шизофрении, а в случае нарушения коммуникативной деятельности при шизофрении в наибольшей степени страдает эмоциональное общение [25]. При экспериментально-психологическом исследовании восприятия речевой и мимической экспрессии было установлено, что несмотря на наличие выраженных изменений в эмоциональной сфере, больные шизофренией способны адекватно воспринимать и интерпретировать экспрессивное поведение окружающих людей [26]. В то же время в других экспериментах была установлена связь способности понимания эмоциональных состояний со стабильными личностными характеристиками. Структура выделенных личностных характеристик включает ряд черт, которые в целом формируют качество личности, названное А.А. Бодалевым «ориентацией на других людей» [24, 27, 28, 29]. В экспериментах Коллинса (1956) было показано, что область приписываемых характеристик определяется особенностями субъекта восприятия: одни люди склонны в большей мере в процессе межличностного восприятия фиксировать физические черты, другие — воспринимают преимущественно психологические характеристики других людей [17].

Совокупность имеющихся данных позволила сформулировать в качестве рабочей гипотезы настоящего исследования предположение о связи нарушения общения больных шизофренией с изменением избирательности, направленности восприятия ими других людей, предпочтительной ориентировки не на те свойства окружающих, па которые опираются здоровые люди.

Для исследования был выбран определенный клинический вариант шизофрении, начинающийся в подростковом и юношеском возрасте и характеризующийся сравнительно благоприятным (непрерывным, а у части больных шубообразным) течением процесса. Психический статус характеризуется прежде всего негативными изменениями личности, среди которых па первый план выступают в разной степени выраженные черты аутизма. Продуктивная симптоматика, вообще незначительная при данном варианте течения болезненного процесса, в период исследования практически отсутствовала. У обследованных нами больных не было выявлено грубых изменений личности. Возраст испытуемых составил от 16 до 30 лет. Некоторые больные учились в школе, другие — в средних и высших учебных заведениях, некоторые — работали. Для сопоставления с группой больных шизофренией была исследована группа здоровых испытуемых. Между испытуемыми обеих исследованных групп не было существенных различий по полу, возрасту и уровню образования.

Нами был создан вновь и модифицирован ряд методик для изучения особенностей восприятия больными шизофренией изображений других людей и некоторых особенностей их представлений об общении, взаимодействии. Эти методики действуют по принципу непрямого, моделирующего эксперимента.

Схема проведения этих экспериментов характерна для советской патопсихологии и оправдана тем, что позволяет без сложных установок получить интересный и содержательный материал, а также позволяет в отличие от опросников контролировать понимание задачи и удержание инструкции испытуемым, что немаловажно при работе с психически больными. В первой методике упор делался на то, как больные шизофренией воспринимают и классифицируют изображения людей вне ситуации их отношения с другими людьми, вне социального контекста и предметного окружения. Во второй методике уже присутствовал предметный и социальный контекст. В третьей методике испытуемые должны были воспринять людей, якобы взаимодействующих друг с другом, и описать характер их взаимодействия. Мы старались в этих экспериментах определить, чем характеризуется процесс восприятия изображений других людей больными шизофренией в отличие от здоровых испытуемых, как они конструируют взаимоотношения, взаимодействие между людьми, на какие черты ориентируются. Методический подход имеет в данном исследовании особенность заключающуюся в том, что создавалась неопределенная ситуация со многими возможными вариантами решений.

Методика **«Классификация изображений лиц»** специально создана для исследования направленности процесса восприятия лиц людей больными шизофренией. Испытуемому предъявлялось 24 нарисованных контурных изображения человеческих лиц. Карточки с изображениями раскладывались на столе перед испытуемым в случайном порядке. Рисунки были отобраны экспертами из 100 предварительно опробированных изображений. Рисунки отличаются друг от друга большим числом признаков, которые имеют неодинаковое значение для процесса социальной перцепции. К более значимым, существенным относятся признаки, характеризующие то или иное эмоциональное состояние человека или несущие информацию о характерологических его особенностях. К менее значимым относятся признаки, характеризующие особенности внешнего физического облика или указывающие на его оформление, например, одежду. Особенностью использованного нами набора является то, что выражения лиц, передающие особености эмоционального состояния того или иного персонажа, обозначены довольно мягко, не резко, они не бросаются в глаза. Неопределенность ситуации усиливалась и так называемой «глухой инструкцией». Испытуемому говорили: «Рассмотрите и разложите карточки на группы, выбрав любой признак для классификации». После первой группировки, произведенной испытуемым, его просили предложить другую группировку и т. д. Например, после того, как все карточки были разложены на три группы по возрасту, испытуемый мог использовать затем признак национальной принадлежности, социального положения, наличия или отсутствия усов, бороды, очков и т. д. Количество производимых каждым испытуемым группировок и выделяемых признаков не ограничивалось, но, если их было меньше десяти, испытуемого просили продолжать классификацию. Этой методикой было обследовано 94 здоровых испытуемых и 82 больных шизофренией в возрасте от 15 до 30 лет.

В соответствии с задачами исследования анализ полученных результатов

проводился поэтапно с использованием в качестве критерия анализа количество испытуемых в группе (в %), которые актуализируют признак, отражающий эмоциональные состояния и характерологические особенности изображенных персонажей как основание для классификации. На первом этапе анализировались признаки, которые были названы самыми первыми; на следующем — все остальные признаки, начиная со второго. В случае, если интересующий пас, так называемый «личностный», признак, не выделялся испытуемым самостоятельно, экспериментатором давалось прямое указание о необходимости его использования для классификации. Полученные результаты отражены в табл. 1.

Таблица 1

Группы испытуемых / Показатели / Этапы	Количество испытуемых, использовавших признак, отражающий личностные характеристики	
	Здоровье испытуемых	Больные шизофренией
1 этап	48%	28%
2 этап	41%	34%

Как показывают приведенные в таблице данные, имеются значительные различия между сравниваемыми группами. Уже на первом этапе почти половина здоровых испытуемых (48%) самостоятельно выделяет признак, отражающий эмоциональные состояния и характерологические особенности изображенных персонажей в качестве основания для классификации. В группе больных шизофренией этим признаком пользуются менее трети испытуемых (28%). В процессе дальнейшей классификации самостоятельно используют «личностный» признак незначительно большее число здоровых испытуемых— 41% по сравнению с 34% больных шизофренией. В целом же основная масса здоровых испытуемых (89%) самостоятельно выделяет из совокупности свойств, имеющихся у предъявляемых для классификации изображений лиц людей, именно те, которые отражают эмоциональные состояния и характерологические особенности; больные шизофренией в 1,5 раза реже здоровых испытуемых в ситуации свободного выбора оснований для классификации изображений лиц людей обращаются именно к такому типу различительных признаков. Значительно, в три с лишним раза различаются сравниваемые группы по количеству испытуемых, не использовавших самостоятельно «личностный» признак: 11% здоровых испытуемых и 38% больных шизофренией. После прямого указания со стороны экспериментатора: «Можно ли разложить все карточки по настроению?» — испытуемые обеих групп, которые не использовали самостоятельно признак эмоционального состояния и вну-

тренних «психологических» характерологических особенностей изображенных лиц, выполняли такую группировку.

В условиях свободной классификации, когда стимульный материал характеризуется многозначностью, а инструкция — неопределенностью, выбор основания для классификации детерминируется как объективным содержанием (предъявляет много экспериментального материала), так и собственной системой мотивов, склонностей, внутренних позиций и установок испытуемых. В наших экспериментах это может проявляться в предпочтительном использовании того или иного типа признаков для классификации из многообразия имеющихся, особенно если речь идет о так называемых социальных объектах. Данная методика только моделирует ситуацию восприятия человека человеком, но можно предполагать, что направленность и ориентация на определенные признаки, элементы человеческого лица будут выявляться и в реальной жизни. Признаки, отражающие эмоциональные состояния и внутренние «психологические» характерологические особенности, требуют значительных усилий для опознания, выделения из совокупности имеющихся у каждого индивида свойств, но являются наиболее значимыми, необходимыми для любого совместного действия, в частности для общения. Известно, что восприятие человека человеком подчиняется тем же законам, что и восприятие любого объекта действительности;

в то же время оно обладает рядом существенных отличий, а именно тем, что воспринимаемый человек определенным образом относится к воспринимающему, причем это трудноуловимое отношение устанавливается не так, как связи с вещами. Для того чтобы именно эти отношения с другими людьми были психологически адекватными, необходимо не только обладать способностью, но и быть направленным на выделение эмоциональных состояний и личностных особенностей других людей. Кстати, говоря о способности и о направленности на выделение эмоциональных состояний других людей, надо отметить, что как по имеющимся в литературе, так и по нашим данным, например, когда испытуемым дается прямое указание расклассифицировать карточки с изображением лиц людей по настроению, больные шизофренией, так же как и здоровые испытуемые, способны выделять эти состояния. В то же время в ситуации неопределенности, характеризующейся большим разнообразием сторон, подлежащих анализу, и отсутствием указанных для этого ориентиров, т. е. где требуется самостоятельный выбор аспекта рассмотрения объектов, больные шизофренией предпочтительно используют для классификации не эмоциональные состояния изображенных персонажей, а более формальные внешние признаки.

Для второй методики характерно в отличие от первой то, что для восприятия испытуемым предлагаются карточки с изображением людей, находящихся в том или ином предметном окружении и во взаимодействии с другими людьми. Все ситуации имеют в разной степени выраженную неопределенность содержания и эмоционального подтекста. Среди карточек были такие, на которых изображалось по два человека (три карточки), на других — по одному человеку (четыре карточки). Испытуемого просили: «Посмотрите на карточки и скажите, что на них изображено». Таким образом, и в данной методике инструкция также «глухая».

На все вопросы испытуемого экспериментатор отвечал, что испытуемый должен действовать по своему усмотрению. По данной методике в экспериментально-психологическом обследовании принято участие 57 здоровых испытуемых и 38 больных шизофренией в возрасте от 15 до 30 лет.

Ответы испытуемых различались по степени развернутости, по содержанию, но в соответствии с задачей исследования для анализа полученных данных были использованы только те критерии, которые отражали:

1) установление взаимодействия между персонажами для карточек с двумя изображенными людьми (парные карточки);

2) привлечение других людей, не изображенных на карточках, для объяснения ситуации в случае, когда изображен только один человек (одиночные карточки);

3) выделение внутренних эмоциональных состояний как основы для установления взаимодействия (для карточек обоих видов).

Ввиду отмеченных выше различий между карточками, анализ проводился по каждой из них в отдельности. На табл. 2 приведены данные по парным карточкам, т. е. по карточкам с изображением двух персонажей:

Таблица 2

Группы испытуемых Варианты	Здоровые испытуемые			Больные шизофренией		
Критерии анализа	1	2	3	1	2	3
Установление взаимодействия	67%	30%	48%	37%	12%	33%
Выбор эмоциональной основы взаимодействия	58%	—	—	31%	—	—

Как видно из таблицы, во всех трех вариантах больные шизофренией отличаются от здоровых испытуемых тем, что они значительно реже устанавливают взаимодействие между двумя изображенными персонажами в условиях, когда инструкцией просто требуется сказать о том, что изображено на карточках. Приведем несколько наиболее характерных ответов, которые дают здоровые испытуемые и больные шизофренией на одни и те же карточки.

Карточка № 1.

Здоровые испытуемые. 1) Наверно это — сын и мать, у них перед этим был неприятный разговор, мать расстроена, сын чем-то виноват перед ней и тоже расстроен; наверно сын собирается уйти, потому что в руках — шляпа, одет так.

По-моему, разговор очень нехороший, о плохом чем-то говорят, женщина и мужчина грустные; может быть это — ее сын, и у него что-то не получается или

какая-нибудь беда. Может быть так: сын и мать жили дружно, а сын совершил подлость, и его замучила совесть; он пришел домой к матери как к единственному другу, все рассказывает. Для матери это — удар, потому что она не ожидала от сына. И т. п.

Больные шизофренией. 1) По-видимому, у окна стоит старая женщина и мужчина средних лет. Фон темный с просветлениями наверху. На окне темные шторы. Оба задумчивые, находятся в стоячем положении. У женщины голова приподнята, а у мужчины — опущена вниз. Положение рук разное. 2) Стена, окно сбоку, пожилая женщина смотрит в одно. Рядом стоит мужчина, красивый, лет сорока, в черном пиджаке с галстуком. У окна темная штора, стена обшарпанная, грязная или обои поцарапанные; женщина в руках держит платок. Все, пожалуй. 3) Пожилая женщина и средних лет человек. 4) Два человека. И т. п.

Карточка № 2.

Здоровые испытуемые. 1) Дочь с мамой сидят на диване, у девочки игрушка на руках. Мать ей о чем-то говорит, но по глазам девочки видно, что ей не очень интересно или обидно. 2) Девочка с кошкой и женщина, которая читает ей книгу. Девочке интересно, она представляет себя на месте героя. И т. п.

Больные шизофренией. 1) Два человека сидят за столом. 2) Грудной ребенок, две женщины, пол, стол, кресло, салфетка. 3) Две девочки, одна читает книгу, другая задумавшись сидит, на коленях у нее спит кошка. И т. п.

Карточка № 3. Здоровые испытуемые. 1) Два человека решают какую-то серьезную задачу, например, как лучше построить дом, на каком месте. По лицу можно сказать, что один из них чем-то недоволен. 2) Изображен мужчина и его отец. У них был долгий серьезный разговор, и оба задумались, анализируют свой разговор, что им дальше делать. 3) Два мужчины, видимо сотрудники одного предприятия, между ними разговор или спор о работе. Пожилой мужчина доказывает, что он прав, а молодой — воспроизводит его слова в голове. И т. п.

Больные шизофренией. 1) Лица двух человек. 2) На темном фоне лица двух мужчин; слева пожилой человек, лет 50–60, по-видимому крепкий, с небольшими усами, в костюме, при галстуке. Справа и ниже — мужчина помоложе, тоже в костюме и при галстуке, лет 30, коротко пострижен. 3) Люди, молодой и пожилой. 4) Студенты. И т. п.

По другому показателю — выбор эмоциональных состояний как основа для установления взаимодействия — группы испытуемых сравнивались только по одной из трех парных карточек, оказавшейся наиболее «эмоциональной» для здоровых лиц, что было обусловлено различием содержания изображенных ситуаций. Как видно из таблицы, здоровые испытуемые почти в два раза чаще, чем больные шизофренией, причину возможного взаимодействия между изображенными персонажами объясняют именно эмоциональным резонансом, вызываемым друг у друга, а не возрастными, половыми, родственными и другими отношениями, которые также могут служить основанием для взаимодействия.

Помимо указанных различий между сравниваемыми группами испытуемых можно отметить значительно чаще встречающуюся у больных шизофренией осо-

бенность восприятия парных карточек, которая состоит в том, что они не отмечают взаимодействия, а только действия отдельных изображенных персонажей, например, по карточке № 2: 1) женщина, в руках книга или тетрадь, она что-то говорит, как бы учит, а девочка как будто позирует перед художником; 2) мать с дочкой, дочь с куклой, она отвернулась, может мать поучает ее.

Таблица 3

Группы испытуемых / Показатели	Здоровые испытуемые	Больные шизофренией
«привлечение» двух людей	30%	20%
выделение эмоциональных состояний	22%	15%

Особенности-восприятия карточек с изображением одного персонажа отражены в таблице 3.

Как видно из таблицы, здоровые испытуемые в 1,5 раза чаще, чем больные шизофренией, во-первых, выдвигают предположения о наличии каких-то других людей, не изображенных на карточках, отношение с которыми вызвали то или иное поведение изображенного персонажа, и, во-вторых, описывают эмоциональное состояние изображенных людей.

Наряду с этими различиями между сопоставляемыми группами испытуемых следует отметить выраженную склонность больных шизофренией просто обозначать изображенные персонажи, никак не интерпретируя ни их состояния, ни происходящего с ними. У больных шизофренией такие ответы составляют 1/3 часть всех ответов, а у здоровых испытуемых они составляют всего 1/10.

По всей видимости, в результатах исследования этой методикой нашли выражение некоторые характерные для больных шизофренией особенности восприятия других людей. Эти особенности проявляются в том, что больные шизофренией реже, чем здоровые испытуемые, воспринимают и описывают предъявляемые ситуации как ситуации взаимодействия между людьми, а в тех случаях, когда изображение допускает интерпретацию этого взаимодействия как эмоционального в своей основе, они почти в два раза реже используют эту возможность.

Несмотря на различия в характере такого рода деятельности между здоровыми испытуемыми и больными шизофренией, следует отметить, что так же как и в первой методике нужно говорить не вообще о способности и возможности больных шизофренией выявлять или не опознавать как само взаимодействие, так

и его характер (более или менее эмоциональный). Речь скорее идет о направленности, склонности, установке больных шизофренией в большей мере ориентироваться на более очевидные, по менее содержательные, социально значимые стороны тех ситуаций, которые в силу своей неопределенности способны выявлять личностные особенности испытуемых. В наших экспериментах это находит свое подтверждение в том, что в случае, когда в конце эксперимента дается инструкция, прямо указывающая, как надо выполнить это задание («Скажите, что происходит с этими людьми»), больные шизофренией по результатам не отличаются от здоровых испытуемых.

Третья методика была разработана нами с целью выявить, каким образом здоровые испытуемые и больные шизофренией воспринимают и в соответствии с этим описывают взаимодействие между людьми. Эта методика позволяет получить от испытуемого описание общения, взаимодействия, взаимоотношения между людьми на неоднозначном, достаточно сложном для толкования материале. Предполагается, что испытуемые не могут дать таких моделей общения, которые не были бы психологически понятны им самим, причем, как нам кажется с наибольшей вероятностью этот материал будет выявлять те особенности общения, которые являются актуальными, наиболее значимыми для испытуемого. Для этой методики было отобрано 10 пар карточек, на которых были изображены лица людей, различающихся по полу, возрасту, внешним признакам и эмоциональным состояниям. Пары, в которые были собраны карточки, различались по степени согласованности выражения лиц. Располагались карточки в каждой паре относительно друг друга строго определенным образом и предъявлялись испытуемым в стандартной последовательности. При предъявлении каждой пары испытуемому давалась следующая инструкция: «Скажите, о чем могут разговаривать в данный момент эти люди?» Экспериментатор во время выполнения задания старался не вмешиваться в работу испытуемого.

Анализ данных по этой методике представлял определенную сложность. Это было обусловлено тем, что приходилось игнорировать большое количество характеристик ответов, с одной стороны, и унифицировать при анализе достаточно многообразные ответы, с другой стороны. Сложности эти были вызваны тем, что в сконструированных ситуациях общения в этой методике отражаются многие стороны личности испытуемого. Тем не менее нами был выделен ряд параметров, по которым производился анализ ответов испытуемых.

В данном эксперименте из-за отсутствия целостной ситуации с предметным окружением значительно возрастала роль опознания выраженных эмоций для конструирования взаимодействия между людьми, поэтому **первым** параметром, по которому сравнивались группа здоровых испытуемых с больными шизофренией, было количество описаний эмоциональных состояний изображенных персонажей. **Второй** параметр отражал количество суждений, в которых отмечалось двухстороннее взаимодействие между изображенными персонажами по отношению ко всем высказанным суждениям. **Третий** параметр отражал количество только тех суждений о двухсторонних взаимодействиях, в качестве основы для которых служили эмоциональные состояния.

По всем трем параметрам были получены различия между больными шизофренией и здоровыми испытуемыми, которые отражены в табл. 4.

Как можно видеть, почти в половине суждений о изображенных персонажах (46%) здоровыми испытуемыми отмечалось наличие различных эмоциональных состояний, в то время как только 26% таких ответов было у больных шизофренией; количество суждений, в которых описано не только воздействие со стороны одного из персонажей, а двухстороннее взаимодействие их составило 58% у здоровых испытуемых и 44% у больных шизофренией; количество случаев, в которых основой взаимодействия были различные эмоциональные состояния, у здоровых испытуемых равнялось 43% ответов и 25% у больных шизофренией. Кроме того, у больных шизофренией несколько чаще, чем у здоровых испытуемых встречались отказы от выполнения задания. Приведем несколько примеров.

Таблица 4

Группы Испытуемых / Критерии анализа	Здоровые испытуемые	Больные шизофренией
Описание эмоциональных состоянии	46%	26%
Двухстороннее воздействие между персонажами	58%	44%
Эмоциональное взаимодействие	43%	25%

Диалог № 1.

Здоровые испытуемые. 1) Говорят о чем-то, что встревожило женщину, а мужчина предлагает ей свою помощь. 2) Отец что-то спрашивает у своей дочери, а она не открыто ему говорит, что-то скрывает. 3) Разговор серьезный, видно, что они чем-то опечалены. Женщина сидела недовольная, а мужчина ее встретил и спросил: «У тебя что-то в семье случилось?» Она ответила: «Да, дочь и сестру забрали в больницу, плохо». И у него настроение упало, даже не рад, что затеял такой разговор, от которого ей стало еще хуже. И т. д.

Больные шизофренией. 1) Это разговор отца с дочерью. Что-то связанное с работой, ничего другого эти лица не выражают. 2) Деловой разговор, основная роль у мужчины, но вообще может быть и у женщины, потому что у нас равноправие. 3) Этот говорит, а эта молчит. И т. п.

Диалог № 2.

Здоровые испытуемые. 1) Может быть, сын пришел из школы, отец вышел встречать его, улыбается, а до этого они были в ссоре, долго не разговаривали.

Сын так покосился, глаза немного недовольные. 2) Разговор отца и сына, душевный, веселый, можно судить по выражению улыбающихся лиц, веселым глазам. Тема разговора — успехи сына в чем-то, отец рад и мальчик тоже, хотя сдерживается, внешне не очень показывает. 3) Отец и сын. Сына дразнили ребята, он приходит к отцу и спрашивает, почему. Отец отвечает: «Меня тоже дразнили, но я выжил». Ободряюще смотрит на сына, которому от этого легче. Семейные отношения очень хорошие, с большой буквы. И т. п.

Больные шизофренией. 1) Разговор отца с сыном. Отец: «Опять уходишь допоздна?» Сын: «Да, мог бы и не спрашивать». 2) Ну что, здесь простой обыкновенный разговор между отцом и сыном. 3) Не вижу контакта между ними, они слишком несхожи по возрасту. Этот что-то видит, а у этого жизненный тонус понижен. И т. п.

По всей видимости, число описаний ситуаций, в которых присутствует эмоциональный компонент, снижено у больных шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми потому, что у них в какой-то мере ослаблена ориентация на внутренний мир другого человека, на его состояние. Поэтому основой для конструирования общения служат не эмоциональные выразительные характеристики персонажей, например, выражение лица, поза, а формально-ролевые, например, пол, возраст, одежда и т. д. Это не значит, однако, что эмоциональные состояния, выражения лица не могут восприниматься больными шизофренией, так как в ряде случаев больные, даже давая описание выражения лица персонажей, не строили на этом описании взаимодействие «собеседников».

Проведенное исследование является попыткой экспериментально-психологического изучения социальной перцепции у больных шизофренией. Она показала, что при адекватных формах психологического эксперимента имеется возможность выявлять существенные характеристики личности больных шизофренией, относящиеся к особенностям их общения, в данном исследовании — к особенностям их установок, внутренних ориентации на других людей, к особенностям избирательности восприятия больными шизофренией других людей. Предварительные результаты проведенных исследований показали, что за особенностями общения, за характеристикой аутизма у больных шизофренией можно увидеть определенную особенность склада личности, изменение определенных характеристик личностных установок, таких как: 1) ослабление ориентации на эмоциональные состояния других людей и, связанное с этим, 2) ослабление направленности на анализ взаимодействия между другими людьми.

Представляется целесообразным расширение экспериментальных исследований особенностей личности, связанных с общением, соотнесения их с поведенческими характеристиками больных шизофренией, с особенностями их реального общения. Одной из проблем, решаемых на этом пути, будет проблема генезиса этих особенностей, их природы. Такие вопросы, как отношение этих особенностей личности к другим вариантам шизофрении, связь с другими аспектами изучения личности, в частности с познавательной деятельностью, связь с эмпатийными особенностями, заключающимися в ослаблении эмоционального резо-

нанса — могут стать предметом дальнейших экспериментально-психологических исследований. Можно надеяться, что именно на путях экспериментальной разработки этих вопросов удастся углубить и дополнить клинические характеристики, раскрыть более интимный психологический механизм нарушения общения у больных шизофренией и изменений личности, проявляющиеся в своеобразии их общения, в частности, в такой характеристике как аутизм.

Литература

1. *Рубинштейн С.Л.* Проблемы общей психологии. М., 1973.
2. *Андреева Г.М., Богомолова Н.Н., Петровская Л.А.* Современная социальная психология на Западе. М., 1978.
3. *Бажин Е.Ф., Корнева Т.В.* О возможном подходе к изучению эмоциональной коммуникации при групповой психотерапии. В кн.: «Клинико-психологические исследования групповой психотерапии». Л., 1979. С. 50.
4. *Бодалев А.А.* О разработке психологии познания людьми друг друга. В кн.: «Социально-психологические исследования в психоневрологии». Л., 1980. С. 7.
5. *Шибутани Т.* Социальная психология. М, 1969.
6. Handbook of clinical psychology (ed. by B. Wolman). London, 1964.
7. *Блейлер Е.* Аутистическое мышление. Одесса, 1927.
8. *Bateson G., Jackson D., Halley J., Weakland L.* Toward a theory of schizophrenia // J-l «Behavioral Science», 1, 1956. P. 251.
9. *Bateson G., Ruesch F.* Communication, the social Matrix of Psychiatry. NY, 1951.
10. *Снежневский А.В.* N'osos et pathos schizophreniae. В кн.: «Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование». М, 1972. С. 5.
11. *Семенов С.Ф.* Аутизм как психобиологическая проблема. В кн.:«Шизофрения (диагностика, соматические изменения, патоморфоз). М., 1975. С. 189.
12. *Викторов И.Т.* Клиническая неоднородность аутизма при шизофрении и его диагностическое значение. В кн.: «Материалы I съезда невропатологов, психиатров и нейрохирургов Армении». Ереван, 1980. С. 364.
13. *Юнг К.Г.* Психологические типы. М., 1922.
14. *Кречмер Э.* Строение тела и характер. М.–Л., 1930.
15. *Cameron N.* Reasoning, Regression and communication in schizophrenia. Psychol. Monographs. Vol. 50. N 1. 1938.
16. *Slotkin J.* The nature and Effects of Social Interaction in Schizophrenia // J-l of Abnormal and Social Psychology. XXXVII. 1942. P. 342.
17. *Андреева Г.М.* Социальная психология. М., 1980.
18. *Ломов Б.Ф.* Проблема общения в психологии. В кн.: «Проблема общения в психологии». М., 1981. С. 3.
19. Социальная психология / под ред. Ю.А. Шерковпна и Г.П. Предвечного. М., 1975.
20. *Ломов Б.Ф.* Психические процессы и общение. В кн.: «Методологические проблемы социальной психологии». М., 1975. С. 151.
21. *Леонтьев А.А.* Психология общения. Тарту, 1972.
22. *Бодалев А.А.* Восприятие человека человеком. М., 1965.

23. *Корнева Т.В.* К проблеме комплексного социально-психологического исследования ремиссий при шизофрении. В кн.: «Социально-психологические исследования в психоневрологии». Л., 1980. С. 28.
24. *Брунер Дж.* Психология познания. М., 1977. С. 106.
25. *Бажин Е.Ф., Корнева Т.В.* К вопросу об изучении эмоционального общения при шизофрении. В кн.: «Социально-психологические исследования в психоневрологии». Л., 1980. С. 52.
26. *Ганина Н.А., Корнева Т.В.* Экспериментально-психологическое исследование восприятия речевой и мимической экспрессии. Там же. С. 64.
27. *Бодалев А.А.* Исследование гностических характеристик общения в зарубежной психологии. В кн.: «Зарубежные исследования по психологии познания». М., 1977. С. 201.
28. *Бажин Е.Ф.* О роли исследования проблемы общения в психиатрии и медицинской психологии. В кн.: «Социально-психологические исследования в психоневрологии». Л., 1980. С. 15.
29. *Кэмпбелл Д.* Модели экспериментов о социальной психологии и прикладных исследованиях. М., 1980.

В.И. Брутман, М.Г. Панкратова, С.Н. Ениколопов

Некоторые результаты обследования женщин, отказавшихся от своих новорожденных детей

Вопросы психологии. 1994. № 5. С. 31–36.

Проблема социального сиротства — одна из острейших для России. С каждым годом все увеличивается число детей, оставшихся без попечения родителей. Ухудшается их здоровье, и что самое печальное — постоянно растет число брошенных новорожденных младенцев — наиболее чувствительных к отрыву от биологической матери. По нашим данным, только в Москве за последние 6 лет число детей, оставшихся без попечения родителей и поступивших в городские дома ребенка, увеличилось с 23 до 48%, т. е. в 2,1 раза (при одновременном уменьшении рождаемости в 1,5 раза). Около половины (от 35 до 50%) таких детей — это «отказные» и «подкидыши» [1]. Ежедневно в московских родильных домах в 1991 г. возникало 1–3 ситуации, связанные с отказом от новорожденного. В 1992 г. из одного родильного дома, наименее благополучного по социальному составу контингента, было переведено в больницы на второй этап реабилитации 113 новорожденных, от которых отказались их матери сразу после родов. В 1993 г. число «отказных» младенцев в этом родильном доме возросло уже до 156.

Одним из главных драматических результатов социального сиротства является физическое и психическое неблагополучие детей, рано оставшихся без родителей и содержащихся в домах ребенка.

Наши исследования (архивные материалы родильных домов, полученные методом случайной выборки) показывают, что более 35% (!) нежеланных беременностей не донашивается (4,0% в популяции [4]), отмечаются высокая частота патологии беременности и родов. Так, одно только преждевременное излитие околоплодных вод наблюдается более чем в 60% случаев. Более 50% новорожденных рождается с признаками внутриутробной гипоксии. Почти 45% даже доношенных «отказных детей» появляются на свет с явлениями функциональной и морфологической незрелости. Этот показатель в популяции — не более 10% [1]. Более чем у половины таких «отказных» новорожденных обнаруживаются симптомы нарушения мозгового кровообращения, и они нуждаются в интенсивном лечении сразу после рождения (для сравнения: в популяции число таких младенцев» составляет 14,8% [4]).

К сожалению, проблема отказов от материнства остается по-прежнему малоизученной. На сегодняшний день мы очень мало знаем о механизмах формирования этого процесса, о комплексе социальных, психологических и патологических факторов, подталкивающих женщин к отказу от новорожденных детей. Многие годы наше государство, вкладывая огромные средства в содержание, лечение,

обучение детей-сирот, до конца не осознавало острой необходимости практических шагов по предупреждению социального сиротства.

Наше комплексное исследование посвящено изучению причин отказов от материнства. Его главной задачей является разработка адекватных превентивных и реабилитационных программ для групп риска с угрозой отказа от ребенка. С этой целью в родильных домах Москвы проводится обследование «отказниц» с изучением социальной ситуации, в которой они находятся, их психологического и психиатрического портретов.

Настоящая публикация основана на результатах изучения некоторых социально-психологических параметров 42 женщин разного возраста. Большую часть составляют молодые девушки — от 15 до 19 лет (60%). Как правило, они не замужем, многие живут с родителями, а некоторые, кроме того, с братьями или сестрами. Понятно, что при таких условиях мнение родителей о судьбе только что родившегося ребенка имеет важнейшее, а часто и решающее значение, которое может проявляться как в тех случаях, когда отношения с родителями «хорошие» (35%), так и тогда, когда — «плохие» (15%). Меньшую часть составляют женщины зрелого возраста, в том числе старшей возрастной группы — свыше 30 лет (15%).

Из данных литературы известно, что большинство матерей, отказывающихся от своих детей, воспитывались в нестабильных семьях и с раннего детства имели негативный опыт межличностных взаимоотношений. Личность многих «женщин, не готовых к эффективному материнству», формировалась в своеобразной субкультуре агрессии [8], часть из них в детстве страдали от унижающего достоинство угнетения и холодного отношения со стороны своих родителей. Был обнаружен статистически достоверный рост серьезных психиатрических и интеллектуальных расстройств у молодых женщин, выросших «в злобной, обижающей, жестокой семье» [11]. С этим связывают также возрастание преступности и агрессивности этих женщин по отношению к своим детям. Такие матери должны рассматриваться как жертвы недостаточной социализации в раннем возрасте, «недостаточной затронутости процессом гуманизации» [17]. Насилие и издевательства над девочкой со стороны матери закладывают у нее искаженный образ материнского поведения и тем самым нарушают готовность женщины к эффективному материнству [11]. Многие из женщин, бросающих своих детей, как бы повторяют приобретенный в детстве дефектный стереотип поведения матери [13].

Наши наблюдения в целом подтверждают эти выводы. Так, будущие «отказницы» чаще всего воспитывались в неполной семье, однако и они часто находились в неблагополучной, психо-травмирующей среде. Только в 1/3 случае женщины характеризовали отношения в родительской семье как хорошие. В большинстве семей дочерей «воспитывали» грубостью, криком, а часто и побоями. Таких семей, по нашим данным, не менее 58%. При этом били детей 1% отцов и, что особенно показательно, 13% матерей.

Хорошо известно, какое важное значение имеет образ собственной матери для формирования психологических установок на материнство у молодых жен-

щин [2]. В этом отношении «отказницы» с детства приобретали негативный опыт. Около трети из тех, кто рос с матерью, отмечали плохие с ней отношения. В 60% случаев матери женщин-«отказниц» категорически отказываются помочь своей дочери в воспитании новорожденного.

Ситуация с отцами еще хуже. Прежде всего, как уже отмечалось, многие росли вообще без отца. Развод родителей пришлось пережить в детстве (до 12 лет) 18% женщин. В сохранившихся семьях обстановка была далеко не всегда благополучной, и 23% оценивают свои отношения с отцами как плохие, а иногда очень плохие. Злоупотребляли алкоголем 38% отцов (в популяции около 5%), а «случалось выпить лишнего» — 63%.

В целом ряде работ отчетливо продемонстрировано крайне отрицательное влияние низкого материального достатка, культурного уровня воспитывающей семьи на формирование ролевых основ личности девочки, что в итоге негативно сказывается на качестве ее будущего материнства [9; 12].

Результаты наших исследований указывают на то, что большинство будущих «отказниц» (75%) в детстве были, по их словам, «сыты и одеты, хотя не имели ничего сверх этого», но у 6% таких семей едва хватало на еду. Более трети семей были обеспечены ниже среднего уровня. Свои жилищные условия большинство респонденток считают средними. Плохими их назвали 6% опрошенных, хорошими — 11%. При этом 11% женщин жили в коммунальной квартире, 30% не имели своего места (угла, комнаты) для учебы и игры. В половине семей случались драки, скандалы.

Ранее проведенные исследования [10; 15] показали, что помимо экономического положения на качество материнства влияет образованность женщины. Было установлено, что большинство «отказниц» имели низкое общее и профессиональное образование, редко получали престижные должности и соответственно имели низкий социальный статус.

К аналогичным выводам подводит и наше исследование. В силу молодости, но еще более в силу личностных особенностей образование наших респонденток оказалось довольно низким. Около половины их окончили ПТУ, немногим более трети удалось окончить техникум или получить среднее образование. Более того, 11% женщин не смогли «вытянуть» больше 4 классов. Продолжали же учебу только 6% обследованных.

Обращает на себя внимание также крайне неблагополучная ситуация с источниками доходов и соответственно с материальным достатком «отказниц». Только 18% из них до настоящей беременности постоянно работали, остальные не работали по разным причинам (искали работу, ссылались на плохое здоровье и т. д.), а 12% откровенно заявили, что и не собираются работать. Большинство «отказниц» не имели никакой определенной профессии или специальности. Около половины их находились на иждивении родителей, родственников и друзей. Подрабатывали, когда была возможность, и перепродавали вещи и продукты 5%. При этом 45% считали, что хотя они не голодают, но совершенно не имеют денег на одежду; 15% сообщили, что им не хватает денег вообще, и 25% хотели бы иметь дополнительные доходы на развлечения и дорогие вещи; 55% «отказниц» считали

свое материальное положение ниже среднего в стране, и никто не оценивал его выше среднего, а средний уровень, как известно, таков, что позволяет не голодать, но ничего сверх этого. В такой ситуации появление ребенка неизбежно приведет к еще большему снижению уровня жизни. Отсюда естественно, что мотив материальной необеспеченности занимает важное место в ряду других мотивов. На него ссылается 50% опрошенных.

Анализируя актуальную семейную ситуацию женщин, отказывающихся от своих детей, зарубежные исследования обнаружили, что главным фактором, предшествующим отказу от ребенка, являются нестабильность и угрожающий распад собственной семьи «отказницы» и неполная семья [7; 16]. В 1972 г. Бельгийский комитет по социальным проблемам женщин описал три основные категории бросающих матерей: I категория, наиболее классическая, — отец ребенка бросил беременную будущую мать; II — замужняя женщина рожает ребенка от внебрачной связи; III — беременная женщина с низкой социальной и моральной приспособляемостью и с низкой социальной ответственностью [5].

В наших исследованиях среди «отказниц» большинство никогда не были в браке — 60%, замужем — 10%; 20% живут в незарегистрированном браке и 10% — разведены; 35% живут без родственников, 15% проживают с мужем. Никто не живет с родителями мужа. При этом доля живущих вместе с матерью довольно большая — 45%. В старшей группе женщин имеются дети от мужа, у молодых детей нет.

Прежде чем приступить к анализу мотивов отказа от ребенка, необходимо остановиться на особенностях психологического портрета «отказниц». Еще в 30-е гг. при изучении психологического состояния женщин, отвергающих своих детей, у них были обнаружены эмоциональная и психологическая незрелость, неготовность к браку в силу эмоциональной неустойчивости и эгоцентризма [14]. Это встречается у женщин, которые в детстве сами подвергались психологической депривации и агрессии или которым не удалось разрешить свои детские или пубертатные конфликты. Такие лица бывают сосредоточены лишь на своих проблемах, для них характерно переживание чувства несправедливости и недостатка любви. Иногда у них отмечается чрезмерная зависимость от матери или отца, а у некоторых неясное стремление ко все новым эмоциональным переживаниям. Очень часто это приводит женщин к многочисленным сексуальным связям, которые из-за незрелости личности они не способны продолжить и в которых они не находят эмоционального удовлетворения [3].

С этого времени очень мало нового прибавилось в наших знаниях о психологическом портрете «отказницы». Более поздние исследования также подтвердили наличие у женщин, бросивших своего ребенка, психологической незрелости, эмоциональной неустойчивости и неспособности к позитивной связи с ребенком [6]. Авторы считают, что в такой ситуации сам ребенок как бы демонстрирует матери неприемлемые для нее самой ее собственные черты.

Результаты наших исследований, полученных методом структурированного психологического интервью в сочетании с психологическим тестированием по методам Люшера, Кеттелла, Розенцвейга и рисуночным тестом, показывают, что среди «отказниц» очень часто встречаются эмоционально незрелые личности,

которых отличают аффективная несдержанность, низкая толерантность к стрессам, эгоцентризм и независимость. Видимо, поэтому среди мотивов отказа от ребенка значительный вес (42%) имеет мнение родителей: «Я не могу прийти к родителям с ребенком, не имеющим отца».

Личностная незрелость отражается на качестве социализации. Обратимся к ответам «отказниц», характеризующим их ценностные ориентации. Является ли работа для них необходимой частью жизни или только неизбежным злом? Наиболее частым ответом был такой: «Надо работать в меру и зарабатывать столько, чтобы обеспечить себя всем необходимым» (35%). Другая часть опрошенных считает, что надо работать и много зарабатывать, чтобы покупать все, что захочется; 10% хотели бы по возможности вообще не работать, а 5% — иметь такую работу, чтобы она не была очень утомительна, но оплачивалась очень хорошо. И только 0,2% опрошенных женщин считают, что можно не гнаться за большим заработком, если работа соответствует их склонностям и интересам. Независимо от реального значения последнего утверждения оно не полностью согласуется с их же выборами наиболее важных жизненных целей. Иметь интересную работу, позволяющую проявить способности, хотят 20% опрошенных и повысить образование — 10%. Таким образом, значительная часть опрошенных последовательно декларирует одобряемые обществом ценности.

Исследование показало, что такие женщины ощущают чувство пустоты вокруг себя. Их отличает неспособность контролировать свои влечения, импульсы. Это делает их чрезмерно конформными, обнаруживает у них обостренную потребность в привязанности, «принятии», в позитивном отношении к себе. Видимо, поэтому выявляется следующий парадокс: оставляя своего ребенка, обрекая его на сомнительное существование, большинство «отказниц» демонстрируют тем не менее общепринятые нормы и установки. Наиболее важное место для «отказниц» занимают такие желания, как счастливое супружество, семейная жизнь — 40%, воспитание хороших детей и обеспечение их будущего — 25%. Для себя лично бездетность планируют только 1% опрошенных; 50% собираются иметь одного ребенка, двоих — 10%, а троих — 20%. Меньшее место, хотя и довольно значительное, у группы ценностных ориентации, означающих гедонистское, потребительское отношение к жизни. Так, хотели бы «иметь много денег, чтобы позволить себе все лучшее, что есть в жизни», 15%, «иметь много друзей и знакомых» — 20%, «развлечения, возможность весело проводить время» — 5%.

Незрелость суждений «отказниц» проявляется в особенностях оценки их социальных связей. Так, находясь в сложной социальной ситуации, — без мужа, с низким качеством поддержки собственной нестабильной семьи, в узком круге близких друзей (30% из них не имеют близких друзей, 25% не доверяют своим друзьям настолько, что те ничего не знают о ребенке, 10% друзей относятся к проблеме безразлично, и ни у кого из друзей не появляются намерения помочь в воспитании ребенка), большинство респонденток считает свои отношения с окружающими вполне хорошими (55%), и «в общем удается ладить» — 25%. Проявления антагонизма встречаются значительно реже — «меня часто не понимают» — 15%, «меня часто обижают» — 5%, «мне нет дела до других людей» — 5%.

Психологическое интервью установило, что принятие решения отказаться от новорожденного у этих женщин возникает, как правило, задолго до рождения ребенка. В это время женщины обычно переживают тяжелый психологический кризис, имеющий в разных случаях свое содержание. Однако общим для всех является борьба мотивов — когда инстинктивному стремлению женщины к материнству и давлению общественной морали противостоит недоверие к своим силам и возможностям. Так, обращает на себя внимание тот факт, что недовольны собой 60% опрошенных, не удовлетворены, как складывается жизнь в целом, 75%. Это бывает связано не только с реальными трудностями, но и с мнимыми переживаниями физической или моральной несостоятельности, с ощущением неспособности и нежеланием преодолевать жизненные трудности. Видимо, поэтому наиболее частыми ссылками на непосредственные причины отказа являются материальные условия (нет жилья, денег и т. д.), они составляют 50%. За ними следуют ссылки на молодой возраст и на то, что бросил отец ребенка (по 20%). Определенное значение имеют осуждение родителей (25%) и советы друзей не обременять себя ребенком (10%), «ребенок помешает мне жить так, как я хочу» (15%). К этому прибавляются переживания актуальных личных конфликтов, неудач с прерыванием беременности, тягостное ожидание момента, когда придется объявить об отказе в семье и в родильном доме. Тяжелыми травмами (особенно для юных) становятся психологический прессинг в родительской семье, склоняющей ее к отказу от ребенка, а также унижающее достоинство отношение со стороны профессионально и психологически не подготовленного персонала в родильных домах. Вот тот неполный комплекс факторов, который очень часто становится причиной тяжелых депрессивных состояний и обострении психических заболеваний.

В целом материалы указывают на две группы мотивов отказа от ребенка. Одна из них — это трудная житейская ситуация (отсутствие денег, жилья, неприятие родителей, категорический отказ мужа от ребенка). Другая более комплексная и сложная, которая включает помимо социальных значительные психологические и психопатологические проблемы. Следует, однако, отметить, что граница между этими двумя группами нерезкая. Во всех случаях крайне необходимым является консультация юриста, помощь социальных служб, психологов, а иногда и психиатров. Если говорить об общегосударственном уровне, то проблема касается не только «отказниц», но и большинства женщин, имеющих маленьких детей, так как в настоящее время они являются незащищенной и в то же время самой нуждающейся в защите группой населения.

И последнее. Так как решение отказаться от своего ребенка обычно возникает задолго до родов, то вся социальная и психологическая ситуация во время беременности способствует тяжелому психологическому травмированию женщины, что является угрозой не только для ее психического здоровья, но, что более драматично, для здоровья будущего ребенка. Отсюда следует необходимость как можно более раннего выявления среди беременных женщин с риском отказа от материнства и оказания им адекватной пренатальной поддержки, включающей комплекс социальных, психологических и медицинских мер.

Литература

1. *Коваленко Ю.Б.* Психиатрические аспекты профилактики патологии у детей, родившихся недоношенными // Социальная и клиническая психиатрия. 1992. С. 79–81.
2. *Копыл О.А., Баз Л.Л., Баженова О.В.* Готовность к материнству, выделение факторов и условий психологического риска для будущего развития ребенка // Синапс. 1993. №4. С. 35–42.
3. *Лангмайер И., Мотейчик З.* Психическая депривация в детском возрасте. М.: Авиценум, 1984.
4. Население России // Ежегодный демографический доклад / под ред. А.Г. Вишневского, С.В. Захарова. М., 1993.
5. *Bartolemy J.* Social aspects of child abandonment // Rev. Med. L. 1972. V. 27. P. 414–4186. *Bumstein M.H.* Child abandonment: Historical and psychological perspectives // Child Psychiatry. Hum. Dev. 1981. Summer, 11(4). P. 213–221.
7. *Chamberlen R.W.* Beyond individual risk assessment. Washington, 1988.
8. *Gelles R.J.* Child abuse as psychopathology: A sociological critique and reformulation // Av. J. Orthopsychiatry. 1973. 43(4). P. 611–621.
9. *Coldston R.* Observations of children who have been physically abused by their parents // Amer. J. Psychiat. 1965. 122(4). P. 440–443.
10. *Jones D.P.* The untreatable family. Special issue: Child abuse and neglect // Child Abuse Negl. 1987. 11. P. 409–420.
11. *Lewis D.J. et al.* A follow-up of female delinquents: Maternal contributions to the perpetuation of deviance // J. Amer. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1991. V. 30(2). P. 197–201.
12. *McLoyd V.C., Wilson L.* Maternal behavior, social support, and economic conditions as predictors of distress in children // New Dir. Child Devel. 1990. V. 46. P. 49–69.
13. *Nash E.S.* Aggressive behaviors in young mother // S. Afr. Med. J. 1990. V. 77(3). P. 147–151.
14. *Newell F.* Psychodynamics of maternal rejection // Amer. J. Orthopsychiatr. 1934. V. 4. P. 387–401.
15. *Norr K.F., Roberts J.E.* Early maternal attachment behaviors of adolescent and adult mothers // J. North Midwifery. 1991. V. 36(6). P. 334–342.
16. *Wasserman S.* The abused parent of the abused child // Children. 1967. V. 14. (Sept. — Oct.). P. 175–179.
17. *Winter S.* The abandoned newborn // Harefuah (Israel). 1987. Apr. 1. V. 112(7). P. 360–362.

Н.К. Корсакова

Нейропсихология позднего возраста: обоснование концепции и прикладные аспекты

Вестник Московского университета. Сер. 14: Психология. 1996. № 2. С. 32–37.

С начала 70-х годов нейропсихология вступила в новую фазу развития, характеризующуюся выходом за пределы собственно локальной мозговой патологии. Еще при жизни А.Р. Лурии клиническими моделями изучения мозговых основ высших психических функций стали достаточно диффузные церебральные сосудистые расстройства, паркинсонизм, черепно-мозговая травма, воспалительные процессы и т. п. К настоящему времени нейропсихологический метод доказал свою высокую чувствительность к оценке особенностей психической деятельности не только при нарушении функций отдельных мозговых зон, но и при различных изменениях функционального состояния мозга в случаях распространенных его поражений. В этот же период происходило развитие и оформление онтогенетической нейропсихологии на основе изучения становления мозговых морфо-функциональных органов психической деятельности в детском возрасте.

Несколько позднее психология, медицина и нейронауки соединились в комплексном подходе к проникновению в механизмы нормальных и патологических изменений мозга и психики в период так называемого возраста инволюции, начинающегося, согласно возрастной периодизации, в 45–50 лет. Мощным стимулом для этого явилось изменение демографической ситуации с опережающим ростом численности людей пожилого и старческого возраста по отношению к общему росту населения. Одно из следствий этого процесса — увеличение количества характерных для этого возраста психических заболеваний, в частности старческого слабоумия, связанного с нарушением функций мозга атрофической и сосудистой природы.

Гуманистическая ориентация вышеназванного направления на профилактику психического здоровья человека в последней трети его жизни, на обеспечение психического долголетия, на нозологическую и прогностическую диагностику, психологическую коррекцию и фармакотерапию ослабоумливающих процессов с неизбежностью привели к теоретическим разработкам в области мозговых механизмов как нормального (физиологического), так и патологического старения.

Здесь одно из центральных мест занял нейропсихологический подход, оказавшийся, вследствие тенденций своего развития и накопленных данных, более чем адекватным для решения исследовательских и прикладных задач, связанных

со старением[1]. Важным постулатом, лежащим в основе этих исследований, являются представления о сходстве мозговых изменений при нормальном и патологическом старении в виде уменьшения массы мозга, атрофии нервных клеток, сглаживании извилин, расширении мозговых желудочков. (Естественно, в патологии отражаются особенные и специфические изменения мозговой ткани.) Диффузная церебральная дефицитарность проявляется и в реализации высших психических функций, а при заболеваниях мозга в прогрессирующем мнестико-интеллектуальном снижении, приводящем на определенных стадиях развития болезни к дезорганизации психической деятельности и дезадаптивному поведению (деменции).

Обобщение данных литературных источников в контексте сравнительного нейропсихологического анализа состояния высших психических функций при старении в норме и патологии дает следующую картину. Отмечается, что для нормального старения характерно снижение памяти и внимания, замедление темпа психической деятельности, трудности в формировании новых навыков и осуществлении операций, требующих специальной переработки пространственных характеристик информации. При патологическом старений эти признаки часто сочетаются с нарушениями речи и мышления и оцениваются исследователями как глобальная несостоятельность больных в мнестико-интеллектуальной сфере. Мозговые коррелаты деменций при этом представляются достаточно размытыми и сводятся к вычленению так называемых подкорковых деменций в отличие от расстройств, обусловленных поражением коры больших полушарий мозга. Не менее «суммарный» подход наблюдается и в отношении различных нозологических форм деменций, имеющих собственно атрофическую этиологию. В сущности, и болезнь Альцгеймера, и сенильная деменция при этом теряют свою клинико-психологическую специфичность и вполне закономерно обозначаются в зарубежной литературе как деменции альцгеймеровского типа.

Изложенные результаты и их интерпретация оставляют открытыми для дальнейшего изучения целый ряд вопросов, важных для понимания мозговых механизмов старения как в теоретическом, так и в практическом аспектах. Прежде всего не представляется перспективным и адекватным взгляд на проблему старения (особенно нормального) с позиций выявления только редукции психических функций, с позиций утрат и потерь. В этом плане глобальное рассмотрение таких сложных: и разноуровневых по своей структуре функций, как например память и мышление, не позволяет выявить сохранные и дефицитарные составляющие. Кроме того, как правило, каждый из когнитивных психических процессов рассматривается вне связи с другими, что делает общую картину достаточно фрагментарной, особенно с учетом разнообразия методического оснащения методологически разнородных подходов. И наконец, вследствие только что сказанного утрачивается возможность решения одной из главных задач в нейропсихологиче-

[1] Количество публикаций по нейропсихологии позднего возраста достигло огромных величин; надеемся, читатель с доверием отнесется к излагаемым фактам и с пониманием оценит отсутствие библиографических ссылок.

ском подходе: дифференцированный анализ состояния морфофункциональных зон мозга, обеспечивающих либо сохранные, либо измененные компоненты психической деятельности.

В решении этих и других вопросов единственно продуктивным представляется исследование проблемы «мозг и психика при старении» с помощью синдромного метода А.Р. Лурии, где все когнитивные процессы рассматриваются в сочетании, комплексно, как многозвеньевые и многоуровневые функциональные системы, находящиеся во взаимосвязи и объединенные общими звеньями (факторами), обеспечиваемыми работой специфических мозговых зон. Из этого следует, что даже при диффузной мозговой патологии ни одна психическая функция не нарушается полностью (или равномерно по всем составляющим) и именно при распространенных процессах в мозге, затрагивающих его «широкую зону», правомерно ожидать сочетанных изменений или расстройств в различных слагаемых мнестико-интеллектуальной сферы.

Именно на этом методологическом основании в течение последних 10 лет проводятся исследования по проблемам старения психологами и клиницистами в Научном центре психического здоровья РАМН.

В подходе к изучению мозговых механизмов психических функций в позднем возрасте оказалось продуктивным применение концепции А.Р. Лурии о трех блоках мозга. Эта концепция рассматривает психические процессы в связи с интегративной работой трех крупных морфофункциональных структур, каждая из которых вносит свой специфический вклад в обеспечение энергетических и нейродинамических параметров психической активности (1-й блок), актуализации операционального состава психической деятельности (2-й блок) и ее произвольной регуляции (3-й блок). Представляется важным отметить, что несмотря на диффузные изменения ткани мозга в позднем возрасте в норме и при различных нозологических формах патологического старения степень дефицитарности функционирования каждого из названных блоков проявляется неравномерно и достаточно специфично.

Нормальное физиологическое старение характеризуется на всех этапах позднего возраста прежде всего изменениями в работе первого блока мозга в виде смещения баланса нейродинамических параметров психической активности в сторону преобладания тормозных процессов. В связи с этим возникают такие характерные феномены, как общая замедленность и латентность на начальных этапах выполнения различных действий, изменение мнестической функции по типу повышенной тормозимости следов в условиях интерференции, сужение объема психической активности при выполнении действий, требующих одновременного удержания в памяти и выполнения различных программ (особенно во внутреннем плане). При этом произвольная ауторегуляция деятельности остается сохранной, что обеспечивает возможность изменения стратегий последней, направленных на преодоление дефицитарности.

Сохранность актуализации ранее закрепленных в индивидуальном опыте форм активности («поле операций», по А.Н. Леонтьеву), связанной с работой второго блока мозга, создает благоприятные предпосылки для успешной реали-

зации сложившихся стереотипов деятельности. Следует отметить, однако, что на этом фоне и при нормальном старении достаточно рано формируются трудности в переработке пространственных характеристик информации в различных модальностях (см. статью Е.Ю. Балашовой в «Вестнике Московского университета». Сер. 14: Психология. 1996. № 2).

Изучение нарушений психических функций при деменциях позднего возраста атрофической (болезнь Альцгеймера, сенильная деменция) и сосудистой этиологии показало, что характерные для нормы изменения усугубляются, приобретая собственно патологический характер. Кроме того, уже на стадии умеренной выраженности клинических проявлений деменции свою дефицитарность обнаруживают не только первый, но и два других блока мозга. Вместе с тем в зависимости от клинической формы деменции степень включенности в патологический процесс каждого из блоков мозга различна, что позволяет говорить о специфичности синдромов нарушений высших психических функций в их нозологической отнесенности. Так, для болезни Альцгеймера характерно наличие нейропсихологических симптомов, связанных с дисфункцией глубинных субкортикальных структур и задних отделов полушарий мозга при относительной сохранности лобных долей.

В противоположность этому в случае сенильной деменции наиболее выражены нарушения, идущие от лобных долей мозга в сочетании с субкортикальными расстройствами. Сосудистые деменции характеризуются массивно представленными субкортикальными симптомами при наличии фрагментарных симптомов от кортикальных структур различной локализации.

В настоящее время в ряде исследований ставится задача построения типологии деменций и определения комплекса нейропсихологических составляющих, необходимых и достаточных для постановки диагноза «деменция». Цикл работ, лежащих в основе данной публикации, позволяет выделить искомые составляющие в их иерархии: нарушение энергетических компонентов психической активности, дефицит в переработке пространственных характеристик информации в различных модальностях и на различных уровнях, нарушение произвольного контроля и программирования действий и деятельности в целом.

В качестве одного из значимых результатов обобщаемого здесь цикла исследований в отношении нормального старения представляется важным отметить, что так называемый возраст инволюции вовсе не характеризуется линейным нарастанием отмеченных выше изменений психической активности. Изучение групп психически и соматически здоровых лиц в возрастном диапазоне от 50 до 85 лет показывает, что наибольшая степень выраженности симптомов, связанных с нарушением нейродинамики, характерна для начального этапа старения и сопоставима по своим показателям только с самой старшей (после 80 лет) возрастной группой.

В интервале от 65 до 75 лет наблюдается не только стабилизация состояния высших психических функций, но и по ряду параметров, в частности функции памяти, лица этого возраста приближаются к уровню достижений прединволюционного периода. Из этого следует, что начало возраста старения представля-

ет собой своеобразный кризис развития, обусловленный, без сомнения, целым рядом причин нервно-психического, эндокринно-обменного, психосоциального уровней и сопровождающийся комплексом аффективных реакций, связанных с переживанием актуальной дефицитарности. Последующая динамика этих изменений в негативном или позитивном направлении зависит от способов преодоления данного кризиса, формирования «совладающего поведения», встраивания компенсаторных механизмов и устранения факторов риска, к которым относятся хронические соматические и неврологические расстройства, резкая смена стереотипов бытия и иные психогении.

Исследование выявило некоторые основные формы компенсации возрастной дефицитарности, в большей степени представленные у психически здоровых лиц, но наблюдаемые в развернутом виде и на определенных стадиях патологического старения. К ним относятся активное использование наглядных опор при выполнении трудных заданий, перевод действия во внешний план с поэтапным дозированным выполнением (квантификацией) программы, установка на точность запоминания и припоминания за счет удлинения фазы заучивания, изменение стратегии выполнения заданий в виде перевода операций в действия с постановкой промежуточных целей, т. е. смена стратегии симультанного целостного решения задач на сукцессивную, нередко с направленным включением речевой регуляции. В целом, учитывая разнообразие способов преодоления дефицитарности в реализации высших психических функций при нормальном старении, можно сказать, что оно представляет собой этап индивидуального развития, требующий смены стратегий, произвольного выбора и использования достаточно новых форм опосредствования психической деятельности. Если рассматривать онтогенез как появление в психике и поведении нового, отсутствовавшего на предшествующих этапах развития, то представляется возможным говорить о позднем возрасте как о стадии онтогенеза. Это соответствует современному взгляду на возраст инволюции не только в связи с дефицитарностью, но и в позитивном аспекте формирования способов сохранения себя как индивида и личности в общем континууме собственного жизненного пространства.

Эмпирические данные позволяют предположить, что на этом этапе онтогенеза интеллект в большей степени направляется на саморегуляцию психической активности, чем на познание мира[2].

Переструктурирование отношений между различными психическими процессами, мобилизация новых дополнительных средств оптимизации психической деятельности, основанная на реконструкции ранее освоенных, закрепленных и личностно адекватных опосредствующих операций и действий, отражают развитие сотрудничества человека с самим собой (Л.С. Выготский) и в нормальном позднем онтогенезе.

Основания для такого суждения отчетливо просматриваются при нейропсихологическом изучении деменций. Сопоставление синдромов нарушений высших

[2] Эта мысль была высказана Б.В. Зейгарник в последние годы жизни в связи с особой ролью опосредствования как формы саморегуляции.

психических функций при сенильной деменции и болезни Альцгеймера показывает, что последняя характеризуется существенно большим и глубоким распадом психической деятельности. Если обратиться к сказанному выше о преимущественной представленности при этом патологии теменно-височно-затылочных отделов мозга (в то время как при сенильной деменции ведущими в нейропсихологическом синдроме являются симптомы от лобных долей мозга), то вполне допустимо предположение об изменении функциональной иерархии мозговых структур (блоков мозга) в позднем возрасте по сравнению с предшествующими периодами онтогенеза, где лобные доли функционально приоритетны.

Исследование деменций позволяет сформулировать еще одно положение, имеющее прикладной смысл. Наиболее упроченные в индивидуальном опыте привычные стереотипы деятельности и общения характеризуются высокой устойчивостью к возрастным органическим процессам в мозге. В нашей практике нередко имели место случаи, когда дементные больные, обнаруживающие выраженную несостоятельность в ситуации выполнения новых для них действий в процессе нейропсихологического обследования, продолжали «удерживаться» на работе и в привычном круге общения, благодаря накопленному ранее алгоритмизированному опыту. В этом аспекте можно говорить о профилактике дефицитарного старения на предшествующих старению стадиях онтогенеза, состоящей в целенаправленном формировании широкого спектра индивидуального богатства операций (навыков) в сочетании с расширением смысловой сферы и натренированной гибкостью и взаимодополнительностью ассимилятивных и аккомодационных стратегий поведения.

Проведенный цикл исследований показывает, что нормальное и патологическое старения являются уникальными клиническими моделями для нейропсихологии по целому ряду их особенностей. Прежде всего, изменения ткани мозга и его функций развиваются постепенно нередко в течение не одного десятилетия жизни человека. За это время формируется комплекс перестроек в функциях мозга и состоянии высших психических функций в норме и патологии. Кроме того, эти модели дают возможность исследования локальных изменений деятельности мозга на фоне диффузных мозговых расстройств, что открывает широкие перспективы для изучения различных теоретических и практических проблем мозга и психики не только в позднем онтогенезе.

В заключение необходимо сказать, что цикл исследований, некоторые из основных результатов которого проставлены в данном сообщении, в значительной мере был инициирован и постоянно поддерживался руководителями клиник НЦПЗ РАМН проф. С.И. Гавриловой и проф. В.А. Концевым; в нем принимали участие доктор мед. наук А.В. Медведев, канд. психол. наук Е.Ю. Балашова и канд. психол. наук И.Ф. Рощина, канд. мед. наук В.Г. Постнов, психологи НЦПЗ РАМН Н.Р. Дыбовская и Н.П. Щербакова, студенты, стажеры, аспиранты и соискатели кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова.

О.Ю. Казьмина

Структурно-динамические особенности систем межличностных взаимодействий у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук. М., 1997.

Общая характеристика работы

Актуальность. Развитие реабилитационного направления в медицине и научно-практическая разработка психотерапевтического и психокоррекционного подхода в клинической психологии являются одной из важнейших характеристик современного состояния медицинской и психологической науки. Возрастает влияние психологических взглядов на медицинские, в том числе психиатрические представления о природе заболевания и путях лечения больных. Все большее признание в отечественной психиатрической науке находит целостный подход к лечению психически больных как к процессу «интегрирующему в динамической взаимосвязи биологическую терапию, психотерапию и социотерапию» [Карвасарский Б.Д., 1992]. В связи с этим ставится вопрос о необходимости разработки научных основ психотерапии, психологической помощи и социореабилитационных мероприятий. Одним из важнейших направлений является формирование методов и приемов социальной поддержки в целях социальной адаптации и реабилитации больных.

Концепция функционального диагноза [Кабанов М.М., 1985, Мелехов Д.Е., 1963] обосновывает изучение вопросов ресоциализации больных с учетом совокупности преморбидных особенностей, характера проявлений заболевания и социально-средовых влияний, среди которых важнейшее внимание уделяется социальному окружению. Особое значение имеет разработка проблемы социальных межличностных взаимосвязей при изучении психических расстройств юношеского, возраста. Именно в юношеском возрасте часто манифестируют эндогенные психические заболевания. Даже при относительной легкости и обратимости симптомов болезни возникает значительное искажение социального развития, которые в дальнейшем нарушают полноценную социальную и трудовую адаптацию. Большинство проблем, возникающих у больных юношеского возраста с различного рода психической патологией имеют именно социально-

психологический характер [ЛичкоА.Е., 1989, Цуцульковская М.Я., Минскер Э.И., Пекунова Л.Г., 1975]. Частым спутником психических расстройств в юношеском возрасте является снижение уровня побуждений и психической активности, нарушения в мотивационной сфере и самосознании, нарушения межличностного взаимодействия и социальной регуляции поведения [Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф., 1991, Цуцульковская М.Я., Бильжо А.Г., 1986]. Эти нарушения также являются одной из причин отклонений в социальном поведении у больных юношеского возраста. Таким образом, начавшееся в юношеском возрасте заболевание при неблагоприятных обстоятельствах может приводить к ранней социальной дезадаптации и инвалидизации больных.

Современное понимание природы происхождения, течения и способов эффективного лечения и реадаптации эндогенных психических заболеваний включает в себя психосоциальные аспекты, среди которых важнейшая роль отводится социальному окружению больного. Исследование социального окружения у больных эндогенными психическими заболеваниями является неотъемлемой частью научного изучения природы и этиологии заболевания, характера течения болезни, возможностей компенсации имеющихся психических расстройств, способов воздействия на больного и его ресоциализацию. В последнее время уделяется также большое внимание вопросам влияния социального окружения на процессы становления качественной ремиссии и выздоровления пациента.

Система социальных связей человека, или его социальная сеть, является одним из важнейших факторов, определяющих уровень развития социального функционирования человека.

В связи с задачами реабилитации психически больных значительно возрос интерес к социально-психологическим исследованиям в психиатрии [Кабанов М.М., 1985, Вайзе К., 1988]. Изучению системы отношений психически больных с социальным окружением и ранее посвящалось значительное количество работ [Мясищев В.Н., 1970]. В зарубежных исследованиях также накоплены многочисленные данные о пагубных последствиях социальной дезадаптации психически больных. Социальные связи и социальная поддержка могут являться факторами преодоления стресса, в связи с чем предпринимаются попытки выделить и описать те количественные и качественные характеристики социальных взаимодействий, которые способствуют сохранению психического здоровья. Специалисты в области психического здоровья приступили к разработке и внедрению стратегий по созданию или переструктурированию социальных сетей психически больных с целью увеличения получаемой ими социальной поддержки, что в свою очереди может повысить эффективность лечения и социальную адаптацию. Вместе с тем проблема влияния социального окружения на процессы реабилитации и ресоциализации при психических заболеваниях в целом, и особенно при эндогенных психических расстройствах юношеского возраста, остается недостаточно изученной.

Актуальность данного исследования определяется необходимостью разработки научных основ психокоррекционной группы по методу «Социальная поддержка» с психически больными юношеского возраста, направленную на опти-

мизацию социального функционирования больных, и работу с их социальным окружением.

Понимание и действенное использование фактора социального окружения в лечении и социально-трудовой реабилитации психически больных, разработка эффективных методов психологической помощи требует выявления и определения тех конкретных аспектов и особенностей межличностных контактов, которые оказывают воздействие на процессы восстановления психического здоровья и успешного социального функционирования.

В связи с этим исследование особенностей систем межличностных взаимодействий больных юношеского возраста является актуальным как для расширения представлений о факторах, определяющих успешность социального функционирования при эндогенных психических заболеваниях, так и для разработки эффективных способов помощи психически больным.

Данные клиницистов позволяют предположить, что чаще всего в юношеском возрасте заболевание манифестирует, когда возникает необходимость либо перестроить личностную социальную систему, либо встроиться в новую. Таким образом дезадаптация может быть связана с так называемым «кризисом социальной сети» [Beels, 1981].

Цель работы заключается в выявлении и изучении структурно-динамических особенностей систем межличностных взаимодействий, выделении факторов социальной поддержки, способствующих оптимизации социального функционирования больных шизофренией юношеского возраста.

Для реализации поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи:**

1. Проанализировать имеющиеся в литературе теоретические положения и экспериментальные факты, касающиеся особенностей социальных взаимодействий больных, и сформулировать гипотезы о характере влияния структурно-динамических особенностей межличностных взаимодействий на процесс восстановления психического здоровья и оптимизацию социального функционирования больных шизофренией юношеского возраста.

2. Разработать общую схему социального экспериментально-психологического исследования, подобрать методические средства для изучения систем межличностных взаимодействий и социальной поддержки и на основании выделенных структурно-динамических особенностей создать шкалу для выявления и оценки социальных дисфункций.

3. Провести исследование, направленное на выявление особенностей структурно-динамических характеристик систем межличностных взаимодействий больных шизофренией юношеского возраста.

4. Выявить межполовые различия и особенности социальной поддержки в системах межличностных взаимодействий больных шизофренией юношеского возраста.

5. На основе проведенного исследования сформулировать основные принципы и задачи групповой психокоррекционной работы по методу «Социальная поддержка» с психически больными юношеского возраста.

6. Провести катамнестические исследования через 1 год и 3 года структурно-динамических особенностей межличностных взаимодействий психически больных юношеского возраста, посещавших психокоррекционную группу по методу «Социальная поддержка».

7. Сравнить влияние эффективности двух методов психокоррекционных групп «Тренинг социальных навыков» и «Социальная поддержка» на психическое состояние больных данного контингента.

Научная новизна и теоретическая значимость. С помощью социально-психологического экспериментального исследования удалось выделить ряд конкретных факторов, играющих непосредственную роль в процессе ресоциализации больных. Среди них важнейшими являются изменение структурно-динамических особенностей систем межличностных взаимодействий в ходе групповой терапии по методу «Социальная поддержка». Установлено, что для успешного социального функционирования больных юношеского возраста необходимо изменение параметров системы межличностного взаимодействия и активная помощь социального окружения.

На основе выявленных особенностей социальной сети разработана шкала оценки социальных дисфункций больных юношеской малопрогредиентной шизофренией, служащая для определения целей, средств, конкретной программы включения пациента в психокоррекционную работу, а затем возможность оценки изменений в ходе групповой работы.

Полученные данные вносят вклад в теоретические представления об особенностях социального окружения больных юношеской малопрогредиентной шизофренией и социальной поддержки.

Практическая значимость работы. Изучалось влияние психокоррекционной группы по методу «Социальная поддержка» на успешное социальное функционирование и становление ремиссии у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией.

Полученные данные могут быть использованы для построения дальнейших социально-реабилитационных программ, направленных на избежание инвалидизации в юношеском возрасте и на оптимизацию социального функционирования этого контингента больных.

Материалы диссертации используются в практической диагностической и коррекционной работе, проводимой психологами и врачами клиники Научного Центра психического здоровья РАМН.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены на Международной конференции «Изучение межличностных взаимоотношений» (Оксфорд, Англия, 1990), на конференциях по проблемам школьной социальной дезадаптации (Москва, 1996) и внебольничной помощи психически больным (Москва, 1997). Работа обсуждалась на заседании кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова.

Положения, выносимые на защиту:

1. Существенное значение в становлении качественной ремиссии и социальном функционировании больных юношеской малопрогредиентной шизофренией

(шизотипальные расстройства) после манифестного приступа приобретают социальное окружение и те особенности систем межличностных взаимодействий, которые сформировались до заболевания. В этом возрасте важным является не только установление новых социальных контактов и появление новых источников поддержки, но сохранение, а также изменение старых социальных связей.

2. Системы межличностных взаимодействий больных юношеской малопрогредиентной шизофренией имеют ряд характерных для данной группы особенностей, отличающих их от здоровых лиц. Существенную роль в оказании и принятии социальной поддержки играют половые различия.

3. Эти специфические особенности социальной поддержки и систем межличностных взаимодействий у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией являются необходимой предпосылкой для разработки психокоррекционной программы, позволяющей оптимизировать социальные сети больных изучаемого контингента с целью улучшения их социального функционирования и социальной адаптации в целом.

4. Групповая психокоррекционная работа по методу «Социальная поддержка», ориентированная на изменение негативных структурно-динамических особенностей систем межличностных взаимодействий позволяет переструктурировать социальные связи больных юношеской малопрогредиентной шизофренией, улучшить их психическое состояние, вплоть до становления качественной ремиссии.

5. Представляется правомерным при шизотипальных расстройствах юношеского возраста ввести понятие «десоциализационный синдром», которое позволяет: а) оценить нарушения социального поведения по уровням социальных дисфункций, б) проводить коррекцию и контроль за влиянием лечебных и психологических воздействий во временном срезе, в) использовать его в качестве одного из маркеров неблагополучного психического развития личности.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Основной текст диссертации изложен на 140 стр. и содержит 11 таблиц, 4 рисунка, 2 графика и 11 гистограмм. Библиография включает в себя 213 источников, из них 99 отечественных и 114 иностранных.

Основное содержание работы

Глава I представляет собой теоретическую часть работы и посвящена анализу проблемы, ее конкретизации, формулировке основных гипотез исследования. Изучению системы отношений психически больных с социальным окружением и ранее посвящалось значительное число работ [Вайзе К., 1981, Мясищев В.Н., 1965, Воловик В.М., 198]. Значение категории социального отношения для изучения личности неоднократно подчеркивалось ведущими отечественными психологами и психиатрами [Ананьев Б.Г., 1968, 1977; Божович Л.И., 1968; Леонтьев А.Н., 1975; ЛичкоА.Е., 1977; Ломов Б.Ф., 1981 и др.]. В.Н. Мясищев определяет личность

как систему отношений индивида с окружающей средой, как целостную организованную систему активных, избирательных, сознательных и социальных связей с реальной действительностью. Общим для этих исследований является положение, что реабилитация психически больных, прежде всего больных психозами, по сути дела представляет собой их ресоциализацию (т. е. восстановление, сохранение социальных связей). Важное место в современных клинико-психологических исследований занимают вопросы о роли социального опосредования психической деятельности [В.П. Критская, Т.К. Мелешко, Ю.Ф. Поляков, 1991]. Социальные связи или системы межличностных взаимодействий явились предметом целого ряда работ отечественных авторов по социальной психологии [В.С.Агеев, 1990, Е.Л. Конева, И.В. Солодникова, А.А. Теньков и др., 1986]. Всем этим работам характерен подход рассматривать и понимать личность с точки зрения межгруппового взаимодействия [Д.Н. Хломов, О.Ю. Казьмина, 1993]. Все приведенные исследования без исключения подчеркивают огромную важность психологического анализа именно систем межличностных взаимодействий.

Speck & Attneave [1981] описали социальные сети как всю совокупность человеческих взаимоотношений, оказывающих длительное воздействие на жизнь индивида. Caplan [1974] характеризовал системы поддержки как прочный паттерн социальных связей, которые играют основную роль в сохранении психической и физической целостности индивида. Caplan [1976] подчеркивал, что социальные сети выполняют функцию поддержки, поэтому они соответствуют базисным потребностям человека.

Социальная сеть определяется как «набор конкретных межличностных взаимосвязей одних индивидов с другими» [Wellman B. & Wortly S. 1990]. Определение кластеров, т. е. набор социальных связей является первым шагом в измерении и изучении социальной сети индивида [Beels C., Hammer M. 1981]. При этом в качестве критерия выделения самих кластеров у McFarlane A.H. et al. [1981] выступают социологические категории — семья, друзья, коллеги, пациенты, этническая община и т. п., которые дополнительно разбиваются по принципу близости связи, например, близкие коллеги и профессиональные контакты вообще. Pattison E.M. &. Pattison M.L. [1981] предлагают зоны, критерием выделения которых становится психологическая близость связи с людьми, входящими в них: 1) личностная зона — люди, с которыми живут и тесно связаны, 2) интимная зона — люди, которые очень важны и с которыми часто взаимодействуют, 3) эффективная зона — люди, с которыми взаимодействуют, но которые менее важны, или важные люди, но с которыми меньше взаимодействуют, 4) номинальная зона — знакомые, 5) расширенная зона — люди, известные через значимых других.

В анализе социальных сетей использовались как количественный, так и качественный подходы [Barrera M. Jr. 1986]. Brown et al [1982] изучали психические расстройства у женщин. Эти авторы показали, что наиболее существенным параметром, по которому больные женщины отличались от здоровых, было отсутствие у них интимных, доверительных отношений с мужем или приятелем. Ученые предположили, что защитой против болезни у женщин служило наличие

поддерживающего, доверительного отношения или мужского напоминания о том, что они успешно справляются с важными социальными ролями жены, подруги или матери. Эти данные подтверждаются отечественными психологическими исследованиями [Драгунская Л.С., 1987; Вертоградова О.П., 1985].

В настоящее время многие авторы предпочитают обращаться к фундаментальной, более разработанной и удобной в использовании концепции «социальных сетей», рассматривая «поддержку» в качестве одной из их функции. Haummer M. & Lipton F.R. et al [1981] отмечают, что социальные связи могут быть разрушительными, нейтральными или поддерживающими. При этом, как подчеркивают Reels C. & Philips S.L. [1981], стратегически важно отделить исследование собственно социальных процессов от личностных характеристик и индивидуального социального поведения. Основным объектом изучения становятся социальные связи или отношения: их цели, структура и характеристики.

Caplan G. & Killilea M. [1976] провели исследование характеристик социальной сети здоровых испытуемых с дополнительным учетом: 1) показателей удовлетворенности собственной жизнью (оценивалась с помощью специального опросника), 2) количество стрессогенных событий в прошлой жизни индивида. Авторы указанного исследования отмечают, что компоненты социальных сетей, оказывающие максимальную поддержку, существенно различаются для мужчин и женщин, что определяется выполнением ими различных социальных ролей. В исследованиях Gove W.L., Geerken M. (1977) доказано, что те лица, которые опираются только на одну социальную сферу, например, семейную или профессиональную, имеют больше риск психологического срыва, чем люди с более широкими социальными контактами.

В настоящее время многие авторы, занимающиеся изучением социальных сетей (или систем) больных шизофренией [Garrison V., Hammer M., Pattison E.M., Sokolovsky J and Cohen C.I., Tolsdorf C.C.], считают многообещающей областью изучение социальной поддержки больных шизофренией, а также связи между особенностями их социальных сетей и течением заболевания. В качестве основных задач при этом выступают: 1) разработка самих понятий «социальной сети», «социальной поддержки»: 2) выделение и исследование характеристик социальных сетей в норме и изучение влияния их на психическое благополучие людей: 3) изучение особенностей социальных сетей больных шизофренией и их роли в происхождении, течении заболевания, а также возможностей использования этих представлений для составления программ лечения.

Термин «социальная поддержка» широко исследуется как клиницистами, так и психологами, и рассматривается в качестве одного из факторов окружающей среды, способствующих благоприятному течению заболевания. При изучении социальных сетей больных шизофренией прежде всего необходимо разграничение преморбидной структуры социальных контактов пациентов и трансформации ее в результате заболевания. Отличительной особенностью социальных сетей при шизофрении является их малая размерность. Причем, если для преморбидного периода это не всегда характерно [Westermeyer J. and Pattison E.M.], то изменение размерности системы в связи с длительность и характером заболевания отмеча-

ют все авторы [Hammer M., Phillips S.L., Sokolovsky J. and Cohen C.I., Westermeyer J. and Pattison E.M. и др.]. Данные клиницистов позволяют заметить, что чаще всего заболевание манифестирует, когда возникает необходимость перестроить социальную систему или встроиться в новую (что особенно заметно на юношеском возрасте) [Казьмина О.Ю., 1993], т. е. дезадаптация вызывается так называемым «кризисом сети» [Beels C., Lipton F.R. et al.]. Авторы, описывающие шизофрению как «кризис сети» [Beels C., Lipton F.R. et al.], отмечают, что активное вмешательство терапевта во время первого психотического эпизода может помочь ликвидации процесса крушения социальной системы и предотвратить неизбежно нарастающую в результате этого социальную изоляцию.В заключение можно сказать, что взгляд на шизофрению как на «кризис социальной сети» позволяет преодолеть представление о неизбежной социальной изоляции этих больных. Активное вмешательство как в индивидуальную, так и более широкую социальную систему во время первого психотического эпизода может обеспечить больным шизофренией необходимую социальную поддержку и преодолеть начавшийся процесс разрушения социальной сети.

Данные литературных источников указывают на необходимость проведения дальнейшего изучения количественных и качественных характеристик социальных сетей, связанных с психическим заболеванием (психологическим дистрессом), и позволяют сформулировать определенные положения, которые необходимо учитывать при планировании психокоррекционных мероприятий в области психического здоровья.

В **главе II** обосновывается схема эксперимента, дается характеристика испытуемых, содержится описание используемых методик.

В социально-психологическом эксперименте приняло участие 84 человека. В качестве основной группы были взяты больные (54 человека), страдающие юношеской малопрогредиентной шизофренией (МКБ 10 — шизотипальные расстройства) в возрасте от 17 до 25 лет, перенесшие манифестные приступы заболевания и находившиеся на стационарном лечении в отделении эндогенных расстройств среднего возраста отдела аффективной патологии НИИ клинической психиатрии НЦПЗ РАМН. В качестве контрольной группы в исследовании приняло участие 30 здоровых испытуемых (возраст 17–25 лет), студентов факультета экономики МГУ им. М.В. Ломоносова.

Социально-психологическое исследование состояло из трех этапов, каждый из которых решал определенные конкретные задачи, в соответствии с которыми были подобраны методические приемы.

I этап: был проведен сравнительный анализ особенностей социальной поддержки в системе межличностных взаимодействий здоровых испытуемых и больных юношеской малопрогредиентной шизофренией. На этом этапе участвовало 60 испытуемых, составляющих 4 группы по 15 человек в каждой: здоровые женщины, здоровые мужчины; больные женщины, больные мужчины. Группы уравнены по возрасту и образованию.

II этап: с учетом выделенных особенностей социальных сетей и социальной поддержки, а также социальных навыков у больных юношеской малопрогреди-

ентной шизофренией проводилась амбулаторная психокоррекционная группа один раз в неделю по 2 часа в течение трех лет.

Для определения возможности включения пациента в психокоррекционную группу, определение целей, средств конкретной программы этой работы оценивался уровень выраженности нарушений социального поведения по данным методик («Рисунок социальной сети», «Калифорнийский опросник», «Шкала эмоциональной проблемно-неориентированной поддержки», «Опросник социальных навыков Гольдштейна»): 1 — минимальные социальные дисфункции. 2 — средняя выраженность социальных дисфункций (выделяются две подгруппы: а) парциальные нарушения: б) тотальные нарушения). Данная шкала уровней выраженности социальных дисфункций представляет собой попытку описания нарушений социального функционирования и является своего рода по аналогии с патопсихологическим синдромом [Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф., 1991] десоциализационым синдромом.

Количество участников в данной амбулаторной группе по методу «Социальная поддержка» составило 12 человек (8 мужчин, 4 женщины), которые были отобраны из стационарной психокоррекционной группы, проходившей по методу «Тренинг социальных навыков». Отбор проводился по критериям выраженности нарушения социального поведения. Остальные участники группы «Тренинг социальных навыков» (12 человек — 9 мужчин, 3 женщины) составили контрольную группу. Все больные после выписки находились на поддерживающей психофармакологической терапии.

Оценка социального функционирования проводилась с помощью разработанной шкалы уровней выраженности нарушения социального поведения (по методикам «Рисунок социальной сети», «Калифорнийский опросник», «Социальные навыки Гольдштейна»), которая послужила теоретической базой для проведения психокоррекционных групп. В данном исследовании также изучалось влияние обучения социальным навыкам по программе «Тренинг социальных навыков» (эта программа прошла апробацию в 1986–1990 гг. в ВНЦПЗ АМН) и по программе «Метод социальной поддержки» на редукцию позитивных и негативных синдромов шизофрении и стойкость этого влияния. Позитивные и негативные синдромы шизофрении и другие психопатологические нарушения оценивались по Шкале Позитивных и Негативных Синдромов Шизофрении (PANSS).

III этап представлял собой катамнестическое обследование систем межличностных взаимодействий больных и состоял из оценки степени выраженности социальных дисфункций: 1) через один год после выписки; 2) через три года после выписки.

Для решения поставленной в исследовании цели проводилось сопоставление результатов, полученных при изучении социальных сетей больных и выделение их параметров, которые способствовали социальному функционированию на первом и втором этапах с оценкой их социальной дисфункции на третьем этапе. Были использованы как количественно-статистические методы обработки результатов, так и качественный содержательный анализ.

В **главе III** излагается специально разработанный психокоррекционный

групповой метод «Социальная поддержка». Социальные или интерперсональные навыки у больных шизофренией развиты недостаточно [Гольдштейн А.П., 1981, Хломов Д.Н.; 1984]. Межличностные отношения негативистические или амбивалентные с высокой степенью асимметричности (т. е. нарушена система обмена социальными поддержками — требование больного получать помощь, но ничего не давать взамен членам своей социальной сети). Такие социальные сети не только не дают возможность справиться со стрессом (началом заболевания), но и по своей структуре имеют тенденцию к углублению и сохранению плохой приспособляемости и генерации тревоги — отсюда социальная изоляция. В связи с этим кажется закономерным создание и проведение психокоррекционной группы по методу «Социальная поддержка» на основе выделенных структурно-динамических особенностей межличностных взаимодействий. Именно в такой психокоррекционной группе можно провести наблюдение за реальным социальным поведением больного, выделить его положительные и отрицательные черты, обучить его новым формам социального поведения и постараться изменить структуры, обеспечивающие это поведение, а также проконтролировать эти изменения.

Основные принципы групповой работы.

1. Предварительная диагностика: проведение социально-психологических методик; ранжирование полученных данных по шкале уровней социальных дисфункций, которые позволяют определить: а) наличие десоциализационного синдрома в той или иной степени выраженности; б) наметить цели и стратегии психокоррекционной работы с учетом полученных данных; в) оценить влияние психокоррекционных мероприятий по той же шкале тех же показателей с учетом временных срезов (катамнестические данные через 1 год и 3 года).

2. Обучение не только конкретным социальным навыкам, но и возможности социального научения. Кроме того, результатами «Тренинга социальных навыков» являются изменения содержания коммуникаций и усиление воздействия на уровне модификации систем межличностных взаимодействий. В итоге это отражается на изменении всей «социальной сети» [О.Ю.Казьмина, 1990].

3. Использование игрового компонента поведения (наиболее подходящими для работы на этом уровне представляются психодраматические или гештальттерапевтические методы. Примером психотехники, позволяющей отразить и модифицировать социальную сеть больного, может быть «социальный атом», психодраматическая техника, в которой пациент определяет основные черты своих отношений с ближайшим социальным окружением, характер своих связей со значимыми другими).

4. Ориентировка на максимально возможную для данного больного оптимизацию его социального поведения. (Для этого с согласия участников группы приглашаются на занятия родители, родственники, друзья или любые другие члены социальной сети, которые рассказывают о социальном поведении участника, дают субъективную оценку своего видения его жизни. Полезно наиболее сложную жизненную ситуацию попытаться изобразить в лицах — попросить кого-либо из присутствующих изобразить себя, а самому изобразить своего больного.

Можно обсудить — не изменился ли угол зрения на эту ситуацию в тот момент, когда один из членов социальной сети побывал «внутри» своего больного и увидел «себя» со стороны. Такое сравнение, оценка себя со стороны повышает у больного чувство ответственности, самоконтроля, восстанавливает симметричность социальных связей).

Этапность построенной программы соответствует общим теоретическим представлениям о нарушении *социальных сетей и* социальной поддержки у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией.

В **главе IV** в ходе эксперимента были получены данные, соответствующие каждому из его этапов.

1 этап — результаты социально-психологической методики «Рисунок социальной сети» позволили построить усредненное пространственно-графическое изображение личностной социальной сети в норме и патологии. В патологии по структурно-динамическим параметрам систем межличностных взаимодействий больных было выявлено три варианта пространственно-графических изображений социальных сетей.

В норме социальная сеть охватывает около 25 человек, в каждой зоне, такой как семья, родственники, друзья, соседи, коллеги по работе, сокурсники было 5–6 человек. Каждый человек общается примерно с шестью другими лицами отдельно от исследуемого субъекта. Отношения высоко оцениваются по каждой из 5-ти переменных шкалы межличностных взаимодействий, т. е. отношения включают в себя частый контакт, положительный и интенсивный эмоциональный вклад, отсутствие или низкий показатель конфликтных связей, обеспечение инструментальной и эмоциональной помощи — т. е. большинство связей симметрично взаимны.

Группа больных юношеской малопрогредиентной шизофренией (вариант 1, 32 человека). Этот вариант социальной сети представляет собой другую социальную систему. В таких сетях присутствует около 15 человек. В них больше родственников (ядро социальной сети составляет семья, на которую возлагается вся система поддержек), значительно меньше друзей, оценка по 5-ти переменным шкалы межличностных взаимодействий гораздо ниже, чем у здоровых лиц, часты конфликтные (3–4) связи и слабые эмоциональные взаимодействия (т. е. наличие скорее безразличных эмоциональных взаимодействий). Многие из этих 15 человек видятся редко или больной их вообще не видит. Связь между людьми в такой сети составляет половину от нормальной, при этом каждый человек общается с тремя другими. Этот тип социальной сети беден и разъединен. Реальное жизненное взаимодействие ограничено избеганием контакта и слабыми или отрицательными эмоциональными валентностями (способностью к взаимодействию) в отношениях. В отношениях появляется асимметрия. Наконец, низкая степень связей среди членов сети означает, что не существует надежного уклада социальных норм и ожиданий ни для того, чтобы управлять поведением, ни для того, чтобы исправить искаженные поведенческие реакции. Т. е. такой больной взаимодействует с ограниченным количеством слабо взаимосвязанных лиц и получает малую «коррегирующую групповую обратную связь». Таким образом, со-

циальная сеть такого больного имеет тенденцию вызывать, поддерживать и усиливать стресс.

Группа больных юношеской малопрогредиентной шизофренией (вариант 2, 19 человек). Эта социальная сеть представляет собой еще одну модель, отличную от нормы. Здесь в сеть включены 10 человек, почти все из которых взаимодействуют друг с другом. Эта сеть включает в себя практически одних родственников. В ней отсутствуют интимная зона, зона друзей (м.б. представлена одним человеком), зона социальных контекстов. Межличностные отношения негативистические (4–5 конфликтных связей) или амбивалентные. Эту сеть характеризует высокая степень асимметричности, т. е. нарушена система обмена социальными поддержками. Больной в такой сети получает больше инструментальных поддержек (материальную помощь) от своей семьи, чем эмоциональных. Эта социальная система не может перерабатывать высокие степени стресса (продолжительная психическая болезнь), которые тут же трансформируются в генерирование тревоги и симптомов. Система создает конфликтные эмоциональные идеи и противоречивые, приводящие в замешательство поступки среди членов системы. Таким образом, эта система одновременно генерирует и усиливает стресс и тревогу, оставаясь уязвимой для окружающей стрессовой ситуации.

Группа больных юношеской малопрогредиентной шизофрении (вариант 3, 3 человека). Социальная сеть (2–4 человека) этих больных характеризуется наличием только родительской семьи, связи которых чаще всего конфликтные или амбивалентные. В ней оказывается только инструментальная (материальная) поддержка больному. Эмоциональная проблемно-неориентированная поддержка (чувство любви) отсутствует. Связи все асимметричные. Такая сеть склонна всегда сохранять тревогу субъекта и сохранять свою дисфункциональную структуру. Таким образом, такой больной остается один на один со своими проблемами, испытывает стресс и тревогу, живет в своем выдуманном мире, что ведет *к* социальной изоляции.

2 этап — установлены в ходе сравнительного анализа структурно-динамические особенности систем межличностных взаимодействий в норме и патологии. Были получены результаты, свидетельствующие о специфических изменениях в системах межличностных взаимодействий больных изучаемого контингента. Оценивались структурные и качественные особенности социальной сети по параметрам: 1) общее количество связей в социальной сети: 2) виды социальной поддержки: 3) доля родственников в социальной сети; 4) доля друзей в социальной сети: 5) количество получаемой и оказываемой поддержки (анализ обмена поддержкой); 6) общность интересов; 7) плотность социальной сети.

Установлены достоверные различия ($p = 0{,}05$), статистическая проверка производилась по критерию Стьюдента между числом связей у здоровых испытуемых и у испытуемых больных юношеской малопрогредиентной шизофренией. Эти различия появляются главным оразом за счет резкого уменьшения количества связей с друзьями у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией: у больных женщин их меньше в девять раз, чем у здоровых; у больных мужчин — в три раза. Дружба, наиболее важная в юношеском возрасте зона,

у больных шизофренией отсутствует или представлена очень узким кругом лиц (1–2 человека).

Процентный состав родственников социальной сети также различен. Если у здоровых связи с родственниками составляют в среднем 30% от всей сети и 70% приходится на связи с друзьями, то у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией связи с родственниками составляют 80%. Родственные отношения по существу постоянны, частота контактов и уровень, на котором оказывается помощь, могут оставаться неизменными на протяжении десятилетий. Вместе с тем здесь гораздо меньше проведения досуга, чем, например, с друзьями; кроме того, нередко наблюдаются совершенно различные отношения к жизненным ценностям и образу жизни.

Инструментальная поддержка. Статистически значимые различия ($p = 0,01$) выявлены лишь между инструментальной поддержкой, получаемой здоровыми и больными мужчинами. Здоровые женщины также получают несколько большую инструментальную поддержку за счет друзей. В целом у женщин роль семьи и родственников в оказании инструментальной поддержки больше, чем у мужчин.

Существуют статистически значимые различия между количеством лиц, которые могут оказывать инструментальную поддержку здоровым женщинам и женщинам, больным юношеской малопрогредиентной шизофренией ($p = 0,01$); здоровым мужчинам и больным ($p = 0,01$), а также здоровым женщинам и здоровым мужчинам ($p = 0,05$). Поддержка, оказываемая больным женщинам равна поддержке, оказываемой больным мужчинам.

Эмоциональная поддержка. Включает степень доверительности и самораскрытия, обращение к другому человеку как к доверенному лицу. Статистически различается количество эмоциональной проблемно-ориентированной поддержки, получаемой здоровыми женщинами и больными женщинами ($p = 0,01$), здоровыми и больными мужчинами ($p = 0,05$), здоровыми женщинами и здоровыми мужчинами ($p = 0,01$). Такие же различия существуют между эмоциональной поддержкой, оказываемой здоровыми и больными женщинами; здоровыми и больными мужчинами.

Общность интересов. Обнаружены значимые различия по количеству людей, с которыми имеются общие интересы у здоровых и больных шизофренией. В целом у женщин несколько больше общих интересов с родственниками, чем у мужчин.

Анализ получаемой и оказываемой поддержки. Только у здоровых мужчин количество оказываемой поддержки, как инструментальной, так и эмоциональной, превосходит количество получаемой поддержки. В других группах испытуемых получаемая поддержка не значительно превышает оказываемую или равна ей.

При анализе обменов поддержкой (т. е. получение и оказание ее одному человеку, симметричная связь), получены значимые различия в процентной доле обменов поддержкой в социальной системе больных юношеской малопрогредиентной шизофренией и здоровых (для инструментальной поддержки $p = 0,01$, для эмоциональной $p = 0,05$): у здоровых людей процент всей поддержки в социальной системе составляют обмены.

Кроме того, у здоровых людей значительно меньше процент односторонне получаемой инструментальной поддержки по сравнению с больными шизофренией (p = 0,01). У мужчин доля односторонне оказываемой инструментальной поддержки больше, чем у женщин (p = 0,01).

Здоровые мужчины оказывают больше односторонне эмоциональной поддержки, чем больные, а односторонне получаемая ими поддержка значительно меньше. Процент односторонне оказываемой эмоциональной поддержки у здоровых женщин незначительно меньше, чем у больных.

Больные юношеской малопрогредиентной шизофренией (как мужчины, так и женщины) получают значительно меньше проблемно-неориентированной поддержки, чем здоровые лица (данные получены по 6-бальной шкале Seeman T. and Syme L.).

Полученные результаты позволяют говорить о значительно более узких социальных сетях больных по сравнению со здоровыми лицами, о сужении круга межличностного общения больных, что отрицательно влияет на уровень психологического комфорта, адаптивные возможности, самооценку, уверенность в себе.

Важным показателем, характеризующим поддержку в системе социальных взаимодействий, является доля обменов поддержкой. У здоровых людей процент обменов инструментальной и эмоциональной поддержкой больше, чем у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией. Обмены поддержкой в социальной системе свидетельствуют о взаимной заинтересованности в контакте, обоюдной полезности связей и, следовательно, способствуют ее устойчивости. Особое значение обмены приобретают для эмоциональной поддержки, предполагающей доверие, откровенность, самораскрытие. Обмены эмоциональной поддержкой составляют низкий процент у больных мужчин (35%), что свидетельствует о незаинтересованности больных юношеской малопрогредиентной шизофренией мужчин в решении эмоциональных проблем окружающих.

Полученные результаты позволяют говорить о наличии половых различий в оказании и получении социальной поддержки, которые, однако, по-разному проявляются у здоровых лиц и у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией. Если у здоровых женщин размеры социальной сети больше, чем у мужчин, то у больных они практически одинаковы. В целом у женщин больше связей с родственниками, которые играют значительную роль в обеспечении их поддержкой.

Здоровые мужчины получают меньшую эмоциональную поддержку и реже обращаются к окружающим за утешением и одобрением. Они склонны оказывать другим большую поддержку, чем получают сами. Об этом свидетельствует доля односторонне оказываемой поддержки: для здоровых женщин это 10% инструментальной и 17% эмоциональной поддержки, а для мужчин — 29% и 36% соответственно.

Между больными юношеской малопрогредиентной шизофренией женщинами и мужчинами различия в оказываемой и получаемой поддержке менее выражены, чем у здоровых. Женщины получают несколько большую поддержку, чем

мужчины, и оказывают большую эмоциональную помощь членам своих сетей. Количество оказываемой инструментальной поддержки у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией женщин выше, чем у мужчин.

У больных мужчин больше, чем у женщин нарушается эмоциональная поддержка в системе связей в сторону ее одностороннего получения.

3 этап — на основании данных о различии и особенностях структур межличностных взаимодействий больных юношеской шизофренией было выделено два уровня десоциализационного синдрома: I — уровень минимальных социальных дисфункций: II — уровень их средней выраженности, который подразделялся на две подгруппы: А — парциальные нарушения; Б — тотальные нарушения. Эти данные использовались для определения возможности включения пациента в психокоррекционную работу по методу «Социальная поддержка», определение целей, средств и конкретной программы этой работы.

Социальное функционирование каждого участника психокоррекционной группы по методу «Социальная поддержка» оценивалось по уровням выраженности социальных дисфункций в начале группы и проводилось катамнестическое исследование изменений уровней выраженности социальных дисфункций через один год и через три года. В контрольной психокоррекционной группе «Тренинг социальных навыков» оценивалось социальное функционирование по тому же принципу. Катамнестическое обследование проводилось через один год.

Количественные и качественные изменения в системах межличностных взаимодействий у участников группы по методу «Социальная поддержка» коррелировали с успешностью в социальных сферах (пациенты продолжали учиться или получили образование, не брали академические отпуска, через три года после начала группы большинство пациентов приступили к работе). Любое изменение психического состояния всех пациентов отслеживалось на группе и в случае необходимости корректировалось психиатром, что помогло избежать, в большинстве случаев, стационирований. Психическое состояние пациентов оценивалось через три года психиатрами как становление качественной ремиссии. Все пациенты отмечали, что чувствовали себя более уверенно в различных социальных ситуациях: отмечали снижение уровня тревожности, комфортность в своем социальном окружении и общую жизненную удовлетворенность.

Данные, полученные в ходе катамнестического обследования больных, проходивших психокоррекционную группу по методу «Тренинг социальных навыков», свидетельствуют об отсутствии изменений в структурно-динамических особенностях в системе межличностных взаимодействий, что коррелировало со сложностями в социальной жизни. По психическому состоянию половине пациентов пришлось взять академический отпуск, все пациенты не работали. В течение катамнестического периода больные наблюдались психиатром, в психическом состоянии не было выраженной положительной динамики. Многим больным пришлось стационироваться повторно. Все пациенты отмечали страх, неуверенность перед жизнью, сложности в межличностных взаимодействиях, низкую самооценку, общую неудовлетворенность.

В настоящем исследовании проводилось изучение эффективности влияния

2-х психокоррекционных программ обучения социальным навыкам: 1) по программе «Тренинг социальных навыков» и 2) по психокоррекционной программе «Метод социальной поддержки» на редукцию позитивных и негативных синдромов шизофрении и стойкость этого влияния. Позитивные и негативные синдромы шизофрении и другие психопатологические нарушения оценивались с применением Шкалы Позитивных и Негативных Синдромов Шизофрении (PANSS).

Оба метода терапии эффективно уменьшали выраженность симптомов, что подтверждено результатами оценки по PANSS на разных этапах исследования. Однако обучение социальным навыкам было более эффективным в отношении редукции негативных синдромов (притупленный аффект, эмоциональная безучастность и т. д.) только на время проведения группы. В связи с краткостью вмешательства результаты 6-месячного катамнестического наблюдения выявили снижение уровня достигнутого улучшения. А через год после завершения обучения социальным навыкам влияние этого метода на негативные симптомы свелось к нулю, и социальные навыки достигли догруппового (первоначального) уровня. Этот факт убеждает нас в важности длительных интенсивных вмешательств в структуру социальных взаимодействий для поддержания уровня функционирования больных.

Групповая психотерапия по методу «Социальная поддержка» (включающая в себя научение социальным навыкам) эффективно уменьшила выраженность негативных симптомов (малоконтактность, некоммуникабельность, пассивно-апатичная социальная отрешенность), улучшила психическое состояние больных, наметив изменения и в позитивных симптомах (расстройства суждений и т. д.). Катамнестическое исследование в этой группе проводилось через 1 и 3 года. Через 3 года были особенно заметно уменьшение негативных симптомов. Эффект групповой терапии по методу «Социальная поддержка» на протяжении 3-летней амбулаторной работы был стойким.

Выводы

1. Исследование структурно-динамических особенностей систем межличностных взаимодействий больных юношеской малопрогредиентной шизофренией позволило выделить ряд характерных для данной группы особенностей социальной поддержки, существенно отличающих их от здоровых лиц: 1) главным источником поддержки для больных являются родственники; 2) больные получают меньшую инструментальную и эмоциональную поддержки, кроме того, у больных отсутствует проблемно-неориентированная поддержка: 3) больные изученного контингента оказывают меньшую поддержку членам своей социальной сети; 4) у больных меньше представлено количество обменов поддержкой, чем у здоровых лиц. Все это в целом приводит к нарушениям взаимосвязей в социальной системе.

2. Сравнительный анализ полученных данных указывает на существование половых различий в социальной поддержке: 1) здоровые мужчины оказывают

другим большую поддержку, чем получают сами; 2) эмоциональная поддержка, получаемая здоровыми мужчинами, меньше, чем у женщин; 3) у больных исследуемого контингента половые различия в социальной поддержке практически не выражены.

3. Выделенные специфические особенности социальной поддержки у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией были положены в основу теоретической разработки комплексной психокоррекционной программы, направленной на оптимизацию системы социальных связей больных.

4. Специальное исследование эффективности метода «Социальная поддержка» показало, что групповая психокоррекционная работа по данному методу позволяет оптимизировать систему социальных связей больных юношеской малопрогредиентной шизофренией; улучшить их психическое состояние, вплоть до становления качественной ремиссии. Становление ремиссии (длительность и качество) зависит от сочетания удачно подобранной фармакотерапии с успешным проведением психокоррекционной работы в стационаре и последующим включением больных непосредственно после выписки в амбулаторную психокоррекционную группу по методу «Социальная поддержка».

5. Структурно-динамические параметры социальных сетей являются устойчивым паттерном, который достаточно медленно изменяется под влиянием психокоррекционной работы. По этой причине групповая работа по методу «Социальная поддержка» должна осуществляться интенсивно в течение длительного времени (около трех лет).

6. Различные виды социальной поддержки снижают воздействие стресса, которым является психическое заболевание, влияя на личность путем повышения самооценки и роста уверенности в себе. Вместе с тем, изменяя эмоциональное состояние в позитивном направлении, они подавляют депрессию и снижают уровень тревожности. Осознание доступности и возможности поддержки и помощи делает человека менее восприимчивым к внешним стрессовым воздействиям. Устойчивые долгосрочные отношения дают человеку уверенность, связанную с ожиданием такого рода поддержки в будущем.

А.Ш. Тхостов

Депрессия и психология эмоций

Депрессия и коморбидные расстройства. Коллективная монография под ред. проф. А.Б. Смулевича М., 1997. С. 180–198.

Несмотря на то что аффективные нарушения относятся к наиболее распространенным психическим расстройствам, круг собственно психологических работ, посвященных этой теме, достаточно ограничен. Психологическое осмысление депрессии наталкивается на ряд трудностей уже при попытке определения основного дефекта. Начиная с Kraepelin [27] симптомы депрессивных расстройств относят к различным сферам, объединяя феноменологически разнородные проявления: пониженное настроение; умственно-речевое торможение и моторную заторможенность. В связи с тем, что некоторые признаки имеют не абсолютное значение (например, депрессия может выражаться также в двигательном возбуждении, тревоге и/или апатии), возникают серьезные трудности в однозначной квалификации основного дефекта. Как правило, крайние варианты решения этого вопроса связаны либо с развитием «типологического» направления, учитывающего различные варианты модальности доминирующего аффекта — тоскливая, тревожная, апатическая (хотя, строго говоря, апатия ни в одной классификации не относится к числу эмоций) [4, 8]; формы проявления ларвированная, «депрессия без депрессии»; выраженности невротическая, психотическая; этиологии — психогенная, эндогенная; либо, напротив, с поиском универсальных механизмов депрессии и игнорированием ее типологической неоднородности

Унитарный и типологический подходы представляют собой два полюса методологического принципа, последовательная реализация которого ведет или к упрощению реальности и поиску единственной ноуменальной сущности, или к мультипликации типологий, ограниченной лишь изобретательностью авторов. Тем не менее, хотя создание идеальной универсальной унитарной модели, учитывающей не сводимые друг к другу проявления депрессивного расстройства, представляется малореалистичным, стремление «не умножать сущностей» вполне обосновано, так как отражает реальную логику их соотношений. При этом должны быть не только четко очерчены психопатологические границы «универсального подхода», но и проработаны конкретные механизмы его воплощения в типологических случаях.

До настоящего времени среди психологических концепций депрессии сохраняют актуальность 3 основные теоретические модели, к которым в той или иной степени тяготеет большинство эмпирических исследований: психоаналитическая, бихевиористская и когнитивная.

Психоаналитическая концепция депрессии

В самом общем виде психоаналитический подход к депрессии сформулирован в классической работе З. Фрейда «Печаль и меланхолия» [24]. Депрессия связывается с утратой объекта либидинозной привязанности. По мнению З. Фрейда, существует феноменологическое сходство нормальной реакции траура и клинически выраженной депрессии. Функция траура заключается во временном переключении либидинозного влечения с утраченного объекта на себя и символической самоидентификацией с этим объектом. В отличие от «работы печали», подчиненной принципу реальности, меланхолия вызвана «бессознательной потерей», связанной с нарциссическим характером привязанности и интроекцией свойств объекта любви.

Дальнейшее развитие психоаналитических представлений о механизмах формирования депрессивных реакций связывалось с поисками нарушений психосексуального развития на ранних фазах онтогенеза, обусловленных сепарацией с матерью. Предполагалось, что предрасположенность к страданию закладывается на оральной стадии развития младенца, в период максимальной беспомощности и зависимости. Утрата реального или воображаемого объекта либидо приводит к регрессивному процессу, при котором Ego переходит из своего естественного состояния в состояние, где доминирует инфантильная травма оральной стадии развития либидо [15].

Возникновение депрессии связано не с реальным, а с внутренним объектом, чьим прообразом является мать (или даже материнская грудь), удовлетворяющая витальные потребности младенца. Травмирующие переживания, связанные с отнятием от груди, по мнению K. Abraham, могут формировать грубые расстройства самооценки, в результате чего пациенту не удается достичь самоуважения, и в конфликтных ситуациях по регрессивным механизмам он возвращается к своей амбивалентной зависимости от груди.

Представление о влиянии сепарации с матерью на ранних стадиях онтогенеза на формирование депрессивных реакций было подтверждено в экспериментальных исследованиях R. Spitz [34, 35], предложившего концепцию «анаклитической депрессии». Описанные R. Spitz депрессивные расстройства у младенцев рассматриваются как структурный аналог аффективных расстройств в зрелом возрасте.

Однако до настоящего момента психоаналитическая концепция депрессии остается недостаточно дифференцированной по отношению к различным типам и вариантам аффективных расстройств, сводя их по сути дела к единообразной реакции на депривацию.

M. Klein [25, 26] предложила дифференцировать «депрессивную позицию», являющуюся основой для формирования аффективных расстройств. Депрессивная позиция представляет собой особый тип связи с объектом, устанавливающийся в возрасте около 4 мес. и последовательно усиливающийся в течение 1-го года жизни. Хотя депрессивная позиция является нормальной фазой онтогенетического развития, она может активироваться у взрослых при неблагоприятных

условиях (длительный стресс, утрата, траур), приводя к депрессивным состояниям. Депрессивная позиция характеризуется следующими специфическими чертами. Начиная с момента ее формирования ребенок впредь способен воспринимать мать как единый объект; расщепление между «хорошими» и «плохими» объектами ослаблено; либидинозные и агрессивные влечения могут быть направлены на один и тот же предмет; «депрессивный страх» вызывается фантастической опасностью утраты матери, преодолеваемой различными способами психологической защиты.

Оригинальность подхода M. Klein заключается в выделении фазы детского развития, которую можно интерпретировать в качестве аналога клинически выраженной депрессии. Специфичность формирования депрессивной позициии связана с серией интрапсихических изменений, затрагивающих одновременно влечение, объект, на который оно направлено, и «Я». Во-первых, формируется целостная фигура матери как объекта влечения и интроекции. Исчезает разрыв между фантазматическим внутренним и внешним объектом, его «хорошие» и «плохие» качества не разделяются радикально, а могут сосуществовать. Во-вторых, агрессивное и либидинозное влечения по отношению к одному и тому же объекту объединяются, образуя амбивалентность «любви» и «ненависти» в полном смысле этого термина. Соответственно этой модификации меняются характеристики детского страха, на который ребенок пытается отвечать или маниакальной защитой, или использованием модифицированных механизмов предшествующей параноидной фазы (отрицание, расщепление, сверхконтроль объекта).

Направление, развиваемое M. Klein, получило дальнейшую разработку в работах D.W. Winnicott [36], еще более заострившего внимание на ранних фазах детского развития и роли матери в формировании депрессивной позиции.

D.W. Winnicott описал скрытую глубокую депрессию, своего рода душевное оцепенение у детей, которые внешне были очень веселы, находчивы, интеллектуально развиты, креативны, были «украшением» клиники и всеобщими любимцами. Он пришел к заключению, что эти дети пытаются «развлекать» аналитика так же, как они привыкли развлекать свою склонную к частым депрессиям мать. Таким образом, «Я» ребенка приобретает фальшивую структуру. В домашней обстановке матери таких детей сталкиваются с проявлениями их ненависти, истоки которой коренятся в возникающем у ребенка ощущении, что его эксплуатируют, используют и что он в результате этого теряет самоидентичность. Классическая ненависть такого типа возникает у девочек, мальчики, как правило, регрессируют, как бы «задерживаясь» в детстве и при поступлении в клинику выглядят очень инфантильными, зависимыми от матери. При сформированности депрессивной позиции, когда у ребенка есть свой внутренний мир, за который он несет ответственность, он переживает конфликт между двумя различными внутренними переживаниями — надеждой и отчаянием. Защитная структура мания как отрицание депрессии дает пациенту «передышку» от чувства отчаяния. Взаимопереход депрессии и мании равносилен переходу между состояниями преувеличенной зависимости от внешних по отношению к «Я» объектов к полному отрицанию

этой зависимости. Маятникообразное движение от депрессии к мании и обратно с этих позиций представляет собой своего рода «передышку» от бремени ответственности, но передышку весьма условную, так как оба полюса этого движения равно дискомфортны: депрессия невыносима, а мания нереальна.

Механизм возникновения скорби по D.W. Winnicott можно представить следующим образом. Индивид, утратив объект привязанности, интроецирует его и начинает испытывать к нему ненависть. В периоде скорби возможны «светлые промежутки», когда к человеку возвращается способность испытывать положительные эмоции и даже быть счастливым. В этих эпизодах интроецированный объект как бы оживает во внутреннем плане индивида, однако ненависти к объекту всегда оказывается больше, чем любви, и депрессия возвращается. Индивид считает, что объект виноват в том, что покинул его. В норме с течением времени интериоризированный объект освобождается от ненависти, а к индивиду возвращается способность испытывать счастье вне зависимости от того, «ожил» интернализованный объект или нет. Любая реакция на утрату сопровождается побочными симптомами, например нарушениями коммуникации. Могут возникать также антисоциальные тенденции (особенно у детей). В этом смысле воровство, наблюдаемое у делинквентных детей, является более благоприятным знаком, чем ощущение полной безнадежности. Воровство в данной ситуации — это поиск объекта, стремление «получить принадлежащее по праву», т. е. материнскую любовь. Короче говоря, присваивается не предмет, а символическая мать. Все типы реакций на утрату можно расположить в континууме, где на нижнем полюсе находится примитивная реакция на утрату, на верхнем скорбь, а «перевалочным пунктом» между ними будет сформированная депрессивная позиция. Заболевание проистекает не из утраты самой по себе, а из того, что утрата происходит на той стадии эмоционального развития, на которой еще невозможно зрелое совладание (coping). Даже зрелому человеку для того, чтобы пережить, «переработать» свою скорбь, необходимо поддерживающее окружение и внутренняя свобода от установок, делающих чувство печали невозможным или недопустимым. Самой неблагоприятной ситуацией считается утрата матери на стадии «отнятия от груди». В норме образ матери постепенно интернализуется и параллельно этому процессу идет формирование чувства ответственности. Утрата матери на ранней стадии развития приводит к реверсии: интеграции личности не происходит и чувство ответственности не формируется. Глубина расстройства прямо соответствует уровню развития личности на момент утраты значимых фигур или отвержения с их стороны. Самый легкий уровень («чистая» депрессия) — уровень психоневроза, самый тяжелый (шизофрения) — уровень психоза. Промежуточное положение занимает делинквентное поведение.

Центральным постулатом психоаналитического подхода является связь актуальных психических расстройств со структурой распределения либидинозной энергии и специфичностью формирования самосознания в онтогенезе. Невротическая депрессия возникает из-за невозможности адаптации к утрате объекта либидинозной привязанности, а «эндогенная» — из-за активации латентных искаженных отношений с объектами, относящимися к ранним стадиям развития

ребенка. Биполярность аффективных расстройств и периодические переходы к мании не самостоятельны, а есть результат защитных процессов.

К преимуществам психоаналитического подхода можно отнести последовательную проработку идеи «ядерного» депрессивного дефекта, детальное феноменологическое описание субъективных ощущений пациентов, особой структуры эмоциональности и самосознания, являющихся «производными» этого дефекта. Однако многие постулаты психоаналитического подхода не отвечают критериям объективного знания и, в принципе, не могут быть ни верифицированы, ни фальсифицированы. В рамках психоаналитической парадигмы всегда остается возможность «еще не найденного» детского конфликта, который может объяснить имеющиеся психические изменения. Несмотря на изобретательность и неординарность интерпретации депрессивных расстройств с позиций психоанализа, содержательное обсуждение данного подхода возможно лишь с позиций «веры».

Бихевиористская концепция депрессии (обученная беспомощность)

Бихевиористская модель депрессии, как и психоаналитическая, относится к этиологическим. Однако, в отличие от психоаналитической, ориентированной в первую очередь на интрапсихическую феноменологию, бихевиористская модель основана на базовом методологическом позитивистском требовании исключения из рассмотрения всех объективно не верифицируемых феноменов. Феноменология депрессивных расстройств в рамках данного подхода сведена к совокупности объективных, в первую очередь внешних, поведенческих проявлений. В качестве центрального звена депрессии используется понятие «обученной беспомощности» — операционального конструкта, предложенного M. Seligman [30, 31] для описания устойчивого поведенческого паттерна — отказа от любых действий, направленных на избегание травмирующих событий.

Смысл этого отказа заключается в том, что в силу ряда предшествующих развитию депрессии событий у человека формируется устойчивая неспособность поверить в то, что его собственный ответ мог бы быть удачным и позволить ему избежать негативного развития ситуации. Поскольку в бихевиористских исследованиях принципиально не различаются феномены, описанные на животных, и собственно человеческие феномены, основное количество исследований, результаты которых экстраполированы на депрессию у человека, выполнено на животных.

По мнению M. Seligman, обученную беспомощность можно рассматривать как аналог клинической депрессии, при которой человек снижает контроль над усилиями по сохранению своего устойчивого положения в окружающей среде. Ожидание отрицательного результата, к которому приводит попытка контролировать происходящее (безнадежность, беспомощность, бессилие), приводит к пассивности и подавлению ответов (клинически проявляющихся как пассивность, моторная, вербальная и интеллектуальная заторможенность).

Экстраполяция концепции обученной беспомощности на человека осуществлялась в первую очередь расширением круга ситуаций, приводящим к формированию дезадаптивных паттернов поведения.

В варианте J. Wolpe [38] хронические неудачи в попытках получить превосходство в межличностных отношениях приводят к тревоге в связи с неспособностью разрешить ситуацию при помощи обычного поведенческого репертуара. Клиническая картина такого дезадаптивного поведения сходна с экспериментальной депрессией собак M. Seligman.

P. Lewinsohn с соавт. [29] опираясь на теоретические представления Skinner, установили, что депрессии предшествует отсутствие «социальной приспособленности» (поведение, редко встречающее положительное подкрепление со стороны окружающих).

Для D. Walcher [36] пусковым фактором депрессии является постоянное напряжение, меняющее привычный уклад жизни индивида и следующее за ним расслабление. Даже незначительный стресс, изменение привычной среды или соматического состояния индивида могут спровоцировать не только реактивную, но и эндогенную депрессию, возникающую не на высоте стресса, а именно в период расслабления.

В целом хронические воздействия, вызывающие отрицательные переживания, снижение адаптивных способностей, потеря контроля над ситуацией, состояние беспомощности и безнадежности, возникающее при нарушении социальной приспособленности, являются для исследователей бихевиористского направления частично совпадающими с понятиями, описывающими клиническую структуру депрессивных расстройств.

Терапевтические схемы вытекают из предполагаемой структуры основного дефекта. Терапия основана на изменении ситуации, обучении в особых условиях, позволяющих путем позитивного подкрепления разрушить паттерны депрессивного стиля поведения, укрепляя поведенческую активность. Систематическая десенсибилизация, целью которой является снижение тревоги или тренировка настойчивости, предназначена для того, чтобы вернуть индивиду контроль над межличностными отношениями.

Интересно отметить, что психоаналитическая и бихевиористская модели, несмотря на постоянно декларируемые различия методологического подхода, используют довольно сходные схемы. Единственное существенное отличие заключается в том, что для психоанализа подобная обученная беспомощность относится к ранним периодам онтогенеза и связана с наиболее значимыми для ребенка окружающими людьми, воспроизводясь затем на протяжении жизни. В рамках бихевиористской концепции обученная беспомощность чисто функциональна и может формироваться на любом этапе онтогенеза. Доказательством сходства этих, казалось бы, принципиально несовместимых подходов является широкое использование (одинаково убедительное) в качестве доказательства работ R. Spitz по «анаклитической депрессии» у приматов при сепарации с объектом привязанности.

Использование бихевиористской модели депрессии, как показано большим

числом авторов, достаточно убедительное для узкого класса невротических депрессивных расстройств и расстройств адаптации, оказывается недостаточным при попытке интерпретации (и терапии) аутохтонных аффективных нарушений, экзистенциальной депрессии и пр. Кроме того, сведение аффективной патологии к поведенческому компоненту, причем не имеющему никакой собственно человеческой специфичности, явно обедняет реальную клиническую картину.

Когнитивная модель депрессии

Относится к более современным психологическим концепциям. Основу данного подхода составляет предположение о доминирующем влиянии когнитивных процессов на структуру самосознания человека. При построении концепции депрессии A. Beck [17, 18] исходит из двух основополагающих гипотез: теории бессознательных умозаключений Гельмгольца и разработанной в школе New Look [28, 32] идеи детерминации эмоциональной оценки стимула когнитивным контекстом его предъявления. Теория Гельмгольца описывала механизм формирования перцептивного образа по аналогии с мыслительным актом, выводящим из набора предпосылок отдельных чувственных качеств целостный перцептивный образ в его феноменологических свойствах формы, объема и пространственного расположения. В данном случае, по мнению A.A. Beck, депрессивные симптомы являются следствием своеобразных ложных «бессознательных умозаключений».

— аффективные — печаль, подавленный гнев, дисфория, плаксивость, чувство вины, чувство стыда;

— мотивационные — потеря положительной мотивации, нарастание избегающих тенденций, возрастание зависимости;

— поведенческие — пассивность, избегающее поведение, инертность, нарастание дефицитарности социальных навыков;

— физиологические — расстройство сна, нарушение аппетита, снижение влечений;

— когнитивные — нерешительность, сомнения в правильности принятого решения или неспособность принять какое-либо решение из-за того, что каждое их них содержит нежелательные последствия и не является идеальным, представление любой проблемы как грандиозной и непреодолимой, постоянная самокритика, нереалистичные самообвинения, пораженческие мысли, абсолютистское мышление (по принципу «все или ничего»).

Наблюдающиеся при депрессии поведенческие симптомы (паралич воли, избегающее поведение и т. д.) суть отражение нарушения мотивационной сферы, являющегося следствием активации негативных когнитивных паттернов. В депрессии человек видит себя слабым и беспомощным, ищет поддержки у окружающих, постепенно становясь все более зависимым от других. Физикальные симптомы сводятся A.A. Beck к общей психомоторной заторможенности, вытекающей из отказа от активности вследствие полной уверенности в бесперспективности любых начинаний

Психологическая теория депрессии A.A. Beck включает в себя три концепта: a) когнитивная триада, b) схемы, c) когнитивные ошибки.

a) Когнитивная триада основных паттернов депрессивного самосознания:

— негативный образ себя — («из-за дефекта я ничтожен»);

— негативный опыт — («мир предъявляет ко мне непомерные требования, выдвигает непреодолимые препятствия»; любые взаимодействия интерпретируются в терминах победы поражения)

— негативный образ будущего — («мои страдания будут длиться вечно»).

Когнитивная депрессивная триада определяет направленность желаний, мыслей и поведения депрессивного больного. Любому принятию решений, по A.Beck, предшествует «взвешивание» внутренних альтернатив и способов действия в форме внутреннего диалога. Этот процесс включает в себя несколько звеньев — анализ и исследование ситуации, внутренние сомнения, споры, принятие решений, логически приводящие к вербально формулируемым «самокомандам», относящимся к области организации и управления поведением. Самокоманды относятся как к настоящему, так и к будущему, т. е. соответствуют представлениям об актуальном и долженствующем «Я». При депрессиях самокоманды могут принимать форму сверхтребований, самоуничижения, самоистязания.

b) Схема — индивидуальный и устойчивый паттерн концептуализации типовых ситуаций, возникновение которых автоматически влечет за собой активацию схемы — селективный отбор, стимулов и индивидуальную «кристаллизацию» их в концепт.

Депрессия есть дисфункция концептуализации ситуаций, соответствующая неадекватному, искаженному восприятию собственной личности, жизненного опыта и пр. Депрессивные схемы по принципу генерализации могут активироваться большим количеством внешних стимулов, мало связанных с ними логически, в результате чего индивид теряет произвольный контроль над процессом мышления и не способен отказаться от негативной схемы в пользу более адекватной, что объясняет нарастающую ригидность элементов когнитивной депрессивной триады.

По мере утяжеления депрессии негативные схемы начинают доминировать; в тяжелых депрессивных состояниях это проявляется персеваторными, неотвязными, стереотипными негативными мыслями, которые серьезно затрудняют произвольную концентрацию внимания.

c) Когнитивные ошибки представляют собой психологический механизм формирования и подкрепления негативных концептов и носят систематический характер.

Классификация когнитивных ошибок:

— произвольный вывод — однозначный вывод без достаточных оснований или даже при опровергающих его данных;

— избирательная абстракция — внимание фокусируется на деталях, вырванных из контекста; более значимые характеристики ситуации игнорируются; концептуализация целой ситуации происходит на основании единичного изолированного фрагмента;

— сверхгенерализация — глобальные, общие выводы делаются на основании одного или нескольких изолированных инцидентов и затем экстраполируются на аналогичные или даже совершенно иные ситуации;

— преувеличение/преуменьшение — ошибка в оценке значимости или масштабности события;

— персонализация — безосновательное отнесение внешних событий на свой счет

— абсолютистское дихотомическое мышление — тенденция к группированию пережитого опыта вокруг противоположных полюсов (святой–грешный, плохой–хороший и т. д.). Депрессивная самооценка тяготеет к негативному полюсу.

Депрессивному мышлению свойственны незрелость и примитивность. Содержание сознания у пациента с депрессией имеет черты категоричности, полярности, негативности и оценочности. Напротив, зрелое мышление оперирует скорее количественными, чем качественными, релятивными, а не абсолютными множественными категориями.

В когнитивной теории A.A. Beck тщательно проработаны механизмы денотативного, содержательного наполнения измененного аффективного состояния. Сама идея сведения депрессивного симптомокомплекса исключительно к изменениям в когнитивной сфере не очень убедительна, и многими исследователями [19, 20, 33] показано, что когнитивные нарушения являются скорее следствием, нежели причиной депрессивных расстройств. Обе теоретические установки подтверждаются экспериментальными данными, делающими дискуссию бесконечной. Согласно точке зрения представителей «экологического направления» [11], дискуссия о первичности когнитивных или аффективных процессов лишена смысла, а экспериментальные факты, подтверждающие аргументы обеих сторон, являются следствием ограниченности воспроизводимой в эксперименте реальности. В действительности взаимодействие этих процессов циклично и определяется множеством не учтенных в экспериментах переменных ситуации и внутреннего состояния субъекта.

Говоря о первичности когнитивного фактора в формировании депрессивного синдрома, A.Beck понимает первичность не с точки зрения ведущего этиологического фактора, а готовности или предрасположенности к депрессиям.

Предрасположенность к депрессиям возникает в ситуации раннего травмирующего опыта, порождающего определенные негативные схемы, которые по разрешении ситуации переходят в латентное состояние с тем, чтобы позднее, в аналогичной ситуации актуализироваться. Строго говоря, A.Beck описывает скорее особый тип «депрессивной личности» или «депрессивного реагирования», нежели истинную эндогенную депрессию. Предложенные A.Beck концепты при небольшой модификации могут быть использованы и для объяснения полярных депрессии маниакальных состояний, причем сама смена депрессивных и маниакальных состояний в рамках идеи доминирования когнитивных аспектов над аффективными в этом случае принципиально не может быть логично интерпретирована.

Таблица 1. Сравнительные характеристики примитивного и зрелого мышления

Примитивное мышление	Зрелое мышление
Глобальность («Я труслив»)	Дифференцированность («Я несколько труслив, довольно благороден и очень умен»)
Абсолютизм, морализаторство («Я — презренный трус»)	Релятивизм, безоценочность («Я более осторожен, чем большинство моих знакомых»)
Инвариантность («Я всегда был и буду трусом»)	Вариативность («Мои страхи меняются в зависимости от ситуации»)
Оценка характера («Трусливость — изъян в моем характере»)	Оценка поведения («Я слишком часто избегаю определенных ситуаций»)
Необратимость («Я изначально труслив, и с этим ничего нельзя поделать»)	Обратимость («Я могу научиться принимать ситуацию как она есть и справляться со своими страхами»)

Клинические аспекты психологии эмоций[1]

Как можно видеть из приведенного обзора, каждая модель обладает некоторыми (иногда довольно значительными) достоинствами, предлагая адекватное объяснение реально существующим депрессивным симптомам. Недостатки обнаруживаются при попытке «тотального» расширения предлагаемой концепции на всю область психопатологии аффективных расстройств. Главная проблема, на наш взгляд, заключается в том, что, помимо попытки объединения в рамках единственной концепции феноменологически разнородных симптомов, используемые термины употребляются в различных значениях. Так, под «депрессией» подразумевают клинический синдром, нозологическую единицу, депрессивную личность, тип эмоциональной реакции.

Помимо методологической нечеткости, существуют и объективные сложности, связанные с неоднозначностью рассматриваемых феноменов. Наиболее неясно центральное звено депрессивного расстройства — нарушение аффективности (в первую очередь гипотимия). В психопатологических работах она понимается как достаточно однородный и простой феномен, хотя на самом деле, несмотря на кажущуюся простоту и самоочевидность, эмоции[2] относятся к наиболее сложным психическим явлениям. Сложность заключается в их «трудноуло-

[1] При подготовке использовались материалы диссертационной работы И.Г. Колымба.

[2] В этой работе мы будем придерживаться эмпирической классификации, рассматривающей аффект как объективно регистрируемое (сомато-вегетативное), а эмоцию как субъективные (переживания) проявления одного и того же феномена [7].

вимости» как объекта изучения, поскольку они представляют собой специфическую окраску содержания сознания, особое переживание явлений, самих по себе эмоцией не являющихся, и возможности эмоционального «переключения», взаимодействия и «наслоения», так что одна эмоция может становиться предметом для возникновения последующей.

Феноменология эмоций опирается на несколько очевидных, но не вполне понятных фактов тесную связь с физиологическими системами, зависимость от потребностей, взаимодействие с интеллектуальными процессами. Эмоция представляет собой психический феномен**,** но вызывает телесные изменения, относится к чувствам, но возможна интеллектуальная переработка этих чувств, чувства зарождаются «свободно», но зависят от актуализированных потребностей (голод, жажда, сексуальная депривация), эмоция — это внутреннее ощущение, но по отношению к внешнему предмету. Эмоции полифункциональны, они параллельно участвуют в актах отражения, побуждения, регуляции, смыслообразования, фиксации опыта и субъективной репрезентации, являясь специфической формой психического отражения в виде непосредственного пристрастного переживания жизненного смысла явлений и ситуаций, т. е. отношения их объективных свойств к потребностям субъекта. По происхождению «эмоциональное отражение» представляет собой вариант видового опыта, ориентируясь на который, индивид совершает необходимые действия (избегание опасности, продолжение рода и пр.), целесообразность которых остается от него скрытой [5].

Можно предположить, что классические типы депрессии определяются не нарушением аффективной составляющей ***вообще***, а преимущественным расстройством той или иной ***функции*** эмоций или их сочетания при том, что «основной» дефект всегда связан с патологией аффективности (апатическая депрессия — с расстройством функции побуждения и регуляции, тоскливая и тревожная — функции отражения, экзистенциальная — функции смыслообразования). Спор сторонников различных теоретических концепций, экстраполирующих реально существующие, но частные нарушения на «основное» расстройство, основан скорее на недоразумении. В сущности, каждая из представленных моделей достаточно адекватно описывает отдельный класс депрессивных нарушений, и их следует рассматривать не как взаимоисключающие, а как дополнительные. Подобная точка зрения позволяет примирить различные подходы, хотя и не отменяет возможности и необходимости разработки общеметодологической концепции.

Полифункциональность эмоций сопряжена с их семиотическим значением и структурной неоднородностью. В современной психологии трактовка некоторых феноменов получила развитие и систематизацию в русле идеи опосредствования и сигнальной функции эмоций [5, 6, 10]. Эмоции рассматриваются как особого рода психологическое образование, имеющее двойственную природу. Подобно тому как сознание всегда является сознанием «О чем-то», интенциональность эмоций выражается в их предметной отнесенности. В философской и психологической традициях эмоции рассматривались как непосредственная чувственная данность, однозначно опознаваемая субъектом и имеющая интрасубъект-

ную отнесенность («мои» чувства). Выступая в недифференциированном виде, аффективный тон, тем не менее, может быть отделен от предмета, к которому он относится[3], т. е. в норме эмоция состоит из собственно ***эмоционального переживания*** (коннотативного комплекса) и ее ***объектного содержания*** (денотативного комплекса), которое оно окрашивает. Эта двойственность означаемого и означающего внутри эмоционального явления создает для исследователя постоянное «алиби» исследуемого феномена и служит причиной многочисленных недоразумений, поскольку внешне сходному соотношению **собственно *переживания*** и ***переживаемого содержания*** могут соответствовать далеко не однородные внутренние структуры.

Наряду со случаями ясной и осознаваемой связи между эмоцией и ее предметным содержанием существует континуум иного рода взаимоотношений, не являющихся ни рефлексируемыми, ни каузальными. Примером первого рода могут служить психоаналитические феномены, когда эмоции по отношению к некоторому явлению неприемлемы для сознания (противоречат представлениям субъекта о себе) и подвергаются вытеснению или замещению. Пример некаузальных отношений эмоции и ее предмета — эндогенно возникающие беспредметные эмоции (флоттирующая тоска или тревога).

«Беспредметная» тоска, характерная для эндогенной депрессии, описывается больными выражениями «все плохо» или телесными ощущениями «давящей грудь тоски», не имеющей однозначного объекта и обнаруживающей ясное различие с настоящим горем, реактивной тоской Анологичны феномены флоттирующей тревоги, выражающейся в диффузном, «неясном» беспокойстве, и описываемые как «мне не по себе» [2, 13, 23].

В нормальных условиях эмоция прочно связана с восприятием и возникает по его поводу, однако можно предположить, что качество предметности не является стабильным и обязательным свойством, характеризуя лишь завершенную форму их существования. Существование беспредметных эмоций моделировалось в классических экспериментах по введению гормональных препаратов [32] и электрического раздражения мозга [12, 21, 22]. Эксперименты Грегори Мораньона [3] показали, что часть испытуемых под действием инъекции адреналина переживали сходные с эмоциями ощущения, «как если бы они были испуганы или обрадованы». Когда же во время беседы с экспериментатором обсуждались недавние реальные события жизни, чувства теряли форму «как если бы», становясь настоящими эмоциями, будь то печаль или радость

Провоцирование тревоги и страха путем прямого раздражения мозга электрическим током описывает J. Delgado [21, 22]. У животных вызывали враждебность и ярость, проявлявшиеся внешне как полноценные эмоции (выразительные движения, позы). Однако в реальной ситуации взаимодействия с другими животными, которые адекватно отвечали на проявление ярости, поведенческая

[3] «Такие модусы мышления, как любовь, желание и всякие другие так называемые аффекты души могут существовать только в том случае, если в том же самом индивидууме существует идея вещи любимой, желаемой и т. д.» [13].

активность прекращалась, а «псевдоэмоция», получившая у экспериментаторов название «ложной ярости», распадалась (животное демонстрировало поведение, соответствующее статусу в группе и т. д). Наблюдения за людьми в сходных экспериментах показали, что вызванные переживания включались в контекст окружения или реальных событий. Раздражение специфических зон (боковое ядро таламуса, медиальные ядра, бледное ядро, височные доли) вызывало ощущения, сходные с интенсивной тревогой и страхом. Так, эффект раздражения заднебокового ядра таламуса больная описывает как приближение опасности, «неотвратимость чего-то ужасного», «предчувствие надвигающейся беды, причина которой неизвестна», острое ощущение неопределенного, необъяснимого страха, на лице больной появляется выражение испуга, она оглядывается, осматривает комнату. J. Delgado называет ощущения, возникающие при электрическом раздражении мозга в области височной доли, «иллюзией страха», поскольку оно в отличие от нормального страха возникает без восприятия предмета.

Эти эксперименты отражают общую логику: воздействие на нервную систему — биохимическое в случае гормональной инъекции или электрическое при раздражении мозга вызывало возникновение аффективные состояния, сходные с эмоциями по параметрам субъективного переживания, телесных ощущений, внешних проявлений (мимика, поза, моторика). Однако эти состояния распадались при «столкновении» с реальными условиями, осознавались как бессодержательные (форма «как если бы», «как будто»), описывались как смутные, неопределенные, неполные. Эти эксперименты можно рассматривать в качестве модели нарушения первичной категориальной сети базовых эмоций. Базовые эмоции выступают как своеобразные первичные означающие, презентирующие внешнюю реальность в терминах субъективной семантики. Патология базовых эмоций (природа этой патологии не имеет принципиального значения в контексте данного рассуждения), на наш взгляд, и есть модель образования беспредметных тоски и тревоги. Как и в описанных выше экспериментах, такие аффекты стремятся «завершиться», приобретая «психологически правильное» оформление[4]. Для обретения законченной формы беспредметное эмоциональное переживание «выбирает» или находит свое означаемое, реализуясь в виде денотативного депрессивного комплекса (ипохондрия, самообвинение, идеи несостоятельности, внешней опасности и пр.) Наиболее «подходящими» оказываются области, плохо контролируемые самим субъектом: предметы, представляющие реальную или возможную опасность, болезни, инфекции, стихийные события, случайности, межличностные отношения. Формирование денотативного комплекса делает патологический аффект устойчивым, а предмет эмоции приобретает «дополнительное» коннотативное значение.

На наш взгляд, природу таких «беспредметных» эмоций можно метафорически уподобить фантомным ощущениям: так же, как импульс от поврежденных

[4] В.К. Вилюнас [5] сравнивает патологические беспредметные аффекты с полученными физиками в лабораториях нестойкими микрочастицами, которые существуют лишь мгновения, стремясь к переходу в стабильное состояние.

нервных волокон на границе ампутации относится к несуществующей части тела, проецируясь за реальные анатомические границы, нарушения на уровне базовых эмоций проецируются на объект.

Принципиально иной психологический механизм лежит в основе другого патологического соотношения эмоции и ее предмета — кататимного аффекта. Кататимный аффект представляет собой эмоцию, связанную со значимыми областями существования человека. В этом случае эмоции сохраняют свою нормальную функцию своеобразного отражения, но скорее не самого объекта, а его связи с потребностями и мотивами субъекта. Патологическое звено находится не в структуре самих эмоций, а в скрытых за ними искажениях мотивационного комплекса. Поскольку сами по себе мотивы и потребности не могут быть представлены прямо, а проявляют себя через «пристрастность», эмоциональную окраску тех или иных объектов, своеобразие мотивационного комплекса выражается в преувеличенных, неадекватных формах эмоциональных реакций. Эта особая организация важных личностных потребностей может быть врожденной, сформированной в специфических условиях онтогенеза либо актуализироваться в ситуациях их фрустрации.

Психологические характеристики и механизмы этих эмоциональных явлений принципиально различаются. Различия определяются главным образом двумя моментами: связью с объективным содержанием (предметом эмоции) и способностью к разрядке. В отличие от нормального эмоционального явления, аффективная составляющая которого в ситуации удовлетворения потребности адекватными действиями, изменением поведения или иными операциональными средствами способна к разрядке, голотимный аффект в силу его эндогенного характера принципиально не разряжаем. Кататимный аффект может разряжаться лишь в случае дезактуализации скрытой за ним потребности или адекватной коррекции мотивационной сферы.

Продолжая сравнение эмоций с ощущениями, можно сопоставить кататимный аффект с сенсибилизацией, когда всякое воздействие генерируется в области повышенной чувствительности, и даже слабое раздражение этой зоны приводит к неадекватно сильной реакции. Аналогией соотношения нормального, кататимного и голотимного аффектов в отношении к возможности разрядки может быть нормальный аппетит, сверхценное отношение к еде и органическая булимия.

Итак, можно предположить, что существует как минимум два принципиально различных механизма аффективных расстройств, соответствующих внешне сходным эмоциональным проявлениям. Первый реализуется в рамках личностной патологии. В этом случае сохраняется «нормальное» строение эмоционального явления как оценки внешней реальности с помощью первичной категориальной сети (базовых эмоций). Второй сводится к опредмечиванию первичных нарушений самой категориальной сети. В последнем случае происходит своеобразная проекция, когда изменение означающих интерпретируется как изменение означаемых.

Данная работа не предлагает никакой всеобъемлющей психологической концепции депрессии. Ее цель значительно скромнее — сформулировать некоторые

предварительные «условия» построения такой модели. На наш взгляд созданию модели должны предшествовать отказ от обсуждения эмоций или аффектов «вообще», и тщательное прояснение неоднородности функций, структуры и вклада эмоций в патогенез и симптомообразование депрессивных расстройств.

Литература

1. *Блейлер Е.* Аффективность, внушаемость и паранойя / пер. с нем. Одесса, 1929:140.
2. *Блейлер Е.* Руководство по психиатрии / пер. с нем. Берлин, 1920: 542.
3. *Блум Ф., Лейзерсон А., Хофстедтер Я.* Мозг, разум, поведение. М., 1988; 248.
4. *Вертоградова О.П., Волошин В.М.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1983; 8: 1189–1194.
5. *Вилюнас В.К.* Психология эмоциональных явлений. М., 1976; 142.
6. *Выготский Л.С.* Развитие высших психических функций. М., 1960; 500.
7. *Каплан Г.И., Сэдок Б. Дж.* Клиническая психиатрия (из синопсиса по психиатрии) / пер. с англ. М., 1994.
8. *Краснов В.Н.* Журнал невропатологии и психиатрии. 1978; 78; 12:1835–1840.
9. *Колымба И.Г., Тхостов А.Ш.* Проблема предметности эмоций в клинике аффективных расстройств. Доклад на конференции РПО «Психология сегодня», Москва, январь 1996.
10. *Леонтьев А.Н.* Деятельность, сознание, личность. М., 1975; 304.
11. *Найссер У.* Познание и реальность. М., 1981; 230.
12. *Рейковский Я.* Экспериментальная психология эмоций. М., 1979; 392.
13. *Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Тхостов А.Ш. и др.* Журнал неврологии и психиатрии. 1996; 3:12–19.
14. Спиноза Б. Этика. СПб., 1911; 384.
15. *Abraham K.* Selected papers. London, 1927.
16. *Bandura A.* Social Learning Theory. New-Jersey, 1977.
17. *Beck A*. Arch Gen Psychiat. 1971; 24:495–500.
18. *Beck A*. Cognitive Therapy and the Emotional Disorders. NY, 1976.
19. *Cochran S.D., Hammen C.L.* J of Personality and Social Psychol. 1985; 4:1562–1577.
20. *Coyne J.C., Gotlib I.H.* Psychol Bull. 1983; 94:472–505.
21. *Delgado J.M.R.* Physical techniques in biological research. NY, 1963; 5:88–143.
22. *Delgado J.M.R*. Science. 1965; 148:1361–11363.
23. *Ey H.* Etudes Psychiatriques. Paris 1954;787.
24. *Freud S.* Standard Edition. London, 1957; 14:496.
25. *Klein M.* Contributions to Psycho-Analysis. London, 1948.
26. *Klein M.* Envy and Gratitude. London, 1957.
27. *Kraepelin E.* Psychiatrie. Klinische Psychiatrie. Leipzig, 1923; 3:1236.
28. *Lazarus R.S., Eriksen C.W., Fonda C.P.* J Personal. 1951; 19:171–182.
29. *Lewinsohn P., Shaffer M.* J. Consult Clin Psychol. 1971; 37:87–84.
30. *Seligman M.* Helplessness: On depression, development and death. San Francisco, 1975.
31. *Seligman M.* Psychology Today. 1973; 7:43–48.

32. *Shacter S., Singer T.E.* Psychol Rev. 1962; 69:379–397.
33. *Silverman J.S., Silverman J.A., Eardley D.A.* Arch Gen Psychiat. 1984; 41:28–30.
34. *Spitz R.* Psychoanal Study of the Child. 1946; 2:313–342.
35. *Spitz R.* A Genetic Field Theory of Ego Formation. New York, 1959.
36. *Walcher D.* Am J Psychother. 1979; 42:321–327.
37. *Winnicott D. W.* Collected papers. London, 1958.
38. *Wolpe J.* Am J Psychother. 1971: 25:362–368.

Н.В. Зверева

Комплексное изучение тактильной сферы здоровых и больных шизофренией детей

I Международная конференция памяти А.Р. Лурия: Сборник докладов / под ред. Е.Д. Хомской, Т.В. Ахутиной. М.: Факультет психологии МГУ, 1998. С. 358–365.

Тактильная анализаторная система формируется в раннем онтогенезе. Ее жизненная значимость очевидна. Психологические исследования показывают эвристичность подхода к изучению становления тактильной сферы в связи с развитием и реализацией других составляющих психики [Ананьев и др., 1959; Ломов, 1982; Лурия, 1975]. Важно отметить, что на ранних этапах онтогенеза тактильная сфера имеет системообразующее значение в становлении и развитии психики ребенка [Ананьев, 1977]. Тактильная сфера включает в себя осязание, тактильные функции как сами по себе, так и во взаимоотношениях с формированием и осуществлением ряда иных психических образований [Зверева, 1996; Зверева, Каримулина, 1997; Лебединский,1996]. Помимо собственно осязательной деятельности, она обнаруживает тесную связь с самосознанием и самовосприятием, вносит свой вклад в формирование телесного опыта, представления о физическом «Я», имеет прямую связь с эмоциональной сферой человека. Все эти аспекты анализа тактильной сферы чрезвычайно важны при обращении к теме развития психики в онтогенезе. Мы используем расширенное толкование термина «тактильная сфера», рассматривая ее как многоуровневую систему, включающую сенсорный, моторный, эмоциональный и гностический компоненты.

Исследования тактильной сферы в онтогенезе стимулированы также данными о своеобразии психического развития больных шизофренией детей [Горюнова, 1995; Козловская, 1995; Marcus et al., 1993; Provenza et al, 1992], об особенностях функционирования тактильной сферы при шизофрении у взрослых [Корсакова, Семенова, 1997] и запросами практики, касающимися педагогической помощи детям с сенсорными дефектами и трудностями в обучении [Каффеманас, 1991; Корсакова и др., 1997, Мамайчук, 1989; Berlin, 1985; Grogan, 1986].

Данная работа выполнена в рамках исследований патологии психической деятельности и дизонтогенеза при детской шизофрении, проводимых в лаборатории клинической психологии НЦПЗ РАМН (руководитель — к.л.н. доц. Н.К. Корсакова) и осуществлялась на базе клиники детской психиатрии (руководитель — д.м.н. И.А. Козлова) НЦПЗ РАМН (директор — член-корр. РАМ, профессор А.С. Тиганов). Обследование контрольной группы «практической нормы» проводилось в ряде московских школ.

В проведении исследования принимали участие дипломницы кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ Е.А. Журавлева и Е.Г. Гришина, психолог УВК № 1811 г. Москвы Е.Г. Каримулина, программист А.М. Амосова. Доклад представлен на секции нейропсихологических исследований в психиатрии и представляет собой изложение результатов клинико-психологического изучения особенностей тактильной сферы больных шизофренией детей в сопоставлении со здоровыми ровесниками.

Комплексное использование методов нейро- и патопсихологии, реализуемое в отечественной медицинской психологии [Поляков, 1996], позволяет изучить особенности развития тактильной сферы на модели психического дизонтогенеза при шизофрении у детей. Обращение к онтогенезу тактильной сферы при детской шизофрении обусловлено рядом причин.

Раннее развитие больных шизофренией детей характеризуется асинхронией с элементами «переслаивания» — одновременного сосуществования в психике, моторике, речи и т. п. элементов, в норме не встречающихся одновременно [Башина, 1989; Горюнова, 1995; Козловская, 1995]. Развитие психики больного ребенка происходит в условиях, когда болезненные симптомы сочетаются с сохранными компонентами и индивидуальными особенностями психики больного ребенка. Нарушения общения, трудности в усвоении социального опыта, а также снижение психической активности являются непременными и специфичными характеристиками психического дизонтогенеза при шизофрении [Башина, 1989; Вроно, 1971, Ковалев, 1979]. В клинической картине больных шизофренией детей, а также детей из группы высокого риска по этому заболеванию ряд авторов отмечает нестабильность тактильной сферы, в частности, тактильную гипо- и гиперчувствительность (феномен Медника), извращение реакций на телесный дискомфорт. Серьезные отклонения отмечаются и в близкой к тактильной двигательной сфере (например, нарушение мышечного тонуса, содружественности и пространственной ориентации движений, поздние сроки овладения двигательными навыками и т. п.) [Горюнова, 1995; Козловская, Горюнова, 1986]. Психологические исследования и клинические наблюдения показали, что для больных шизофренией детей характерны многоуровневые нарушения в психическом развитии, выявлена диссоциация в развитии моторики и интеллекта: дисгармония в когнитивном развитии [Алейников, Захарова, 1982; Критская, Мелешко, Поляков, 1991; Лебединский, 1985; Мелешко, 1982].

Все сказанное позволяет сделать вывод о своеобразии развития тактильной сферы (в обозначенном выше широком смысле) у больных шизофренией детей. Проблема «тактильного неблагополучия» при детской шизофрении клинически описана, но недостаточно экспериментально-психологически разработана. Возможно, именно психологический подход позволит найти те опорные точки, по которым можно воссоздать и построить картину становления соответствующих нарушений, обусловленных, в частности, патологией тактильной сферы у больных шизофренией детей, а в дальнейшей перспективе подойти к их коррекции.

Экспериментальная программа строилась на комплексном применении нейро- и патопсихологических методов и была сосредоточена на изучении несколь-

ких аспектов тактильной сферы: моторно-кинестетического, эмоционального, гностического, мнестического.

Методом возрастных срезов по экспериментальной программе были обследованы здоровые и больные шизофренией дети, разделенные на возрастные группы: 7(6)–8 и 9–11 лет. Экспериментальная схема включала в себя набор традиционных методик нейропсихологии, разработанных А.Р. Лурия и его сотрудниками (праксис по зрительному и тактильному образцу, пробы Хэда и некоторые другие) [Ахутина и др., 1996; Лурия, 1969; Микадзе, Корсакова, 1994; Симерницкая, 1991; Хомская, 1994] и специально разработанные нами методические комплексы: 1) изучение составляющих тактильной сферы, связанных с представлением о «физическом Я»; 2) исследование эмоционального компонента тактильного восприятия; 3) изучение тактильной перцепции и памяти [Гришина, 1997; Журавлева, 1996; Каримулина, 1997].

В первый комплекс, направленный на изучение представления о «физическом Я» были включены методики по анализу элементарных компонентов движения, знанию сторон и частей тела у себя и у другого, локализации прикосновения. Исследовалась также самооценка, вербальное описание человека, использовались рисуночные методики (рисунок себя и мужчины).

Оценивалась динамика представления о «физическом Я» у здоровых и больных шизофренией детей на основании сопоставления характеристик элементарных компонентов движений (силы, ловкости, координации) и знания частей тела (на основании системы балльных оценок). Дополнительно использовались данные самооценки, описания человека, отражения представления о «схеме тела» и «физическом Я» в рисуночных методиках [Журавлева, 1996].

Второй комплекс, ориентированный на изучение эмоционального компонента тактильного восприятия, включал в себя методику исследования индивидуальности/типичности эмоционального (положительного или отрицательного) отклика на тактильные стимулы (дощечки с разной фактурой), а также характера приписывания тактильным стимулам нетактильных категорий у здоровых и больных детей и его связь с положительным или отрицательным эмоциональным откликом. Оценивалась «приятность-неприятность» предложенных тактильных стимулов, вычислялась (на основании ответов здоровых испытуемых) индивидуальность/типичность отклика, а также сопоставлялись оценки по нетактильным категориям со знаком эмоционального отклика [Гришина, 1997].

Третий комплекс включал методику исследования тактильной памяти [Корсакова, Семенова, 1997], дополненную анализом мануальной активности при ознакомлении со стимульным материалом. Оценивались ошибки узнавания (ложные узнавания или пропуск стимула) при непроизвольном и произвольном запоминании, а также уровень мануальной активности по специально разработанной шкале [Зверева, Каримулина,19976; Каримулина, 1997]. На этом стимульном материале проводилась оценка перцептивных интерпретаций на тактильной основе.

Анализ данных нейропсихологического обследования проводился с учетом фактора дифференцированности (возможность точной локализации прикосно-

вения, отсутствие синкинезий и замен пальцев в пробах на праксис и перенос поз) и пространственного фактора (ориентировка в правой-левой стороне тела, правильное пространственное расположение рук в пробах Хэда). Выполнение соответствующих проб оценивалось по параметру ошибок в зависимости от их качества. Частоты распределения ошибок по фактору дифференцированности и пространственному фактору в сопоставляемых группах испытуемых оценивались с помощью пакета программ SPSS.

В основную группу вошли дети с диагнозом «шизофрения» с ранним началом, полиморфной симптоматикой шизотипического спектра, мало- или среднепрогредиентным течением болезненного процесса и умеренно выраженным дефектом. Все дети обследовались в период относительной стабилизации состояния (чаще перед выпиской). Большинство детей школьного возраста обучались в массовой школе, часть детей находились на индивидуальном обучении. В связи с особенностями состояния психики больных детей не все из них оказались доступны для обследования по полной схеме. Однако среди них были дети, обследованные по двум или даже трем экспериментальным комплексам. Здоровые дети обследовались только отдельно по каждому комплексу. В табл. 1 приведено распределение испытуемых по соответствующим группам.

Таблица 1. Распределение обследованных детей по возрастным группам и экспериментальным комплексам (количество человек)

Методический комплекс	Представления о физическом «Я»		Эмоциональный отклик		Тактильная память	
Тактильная возрастная группа	здоровые	больные	здоровые	больные	здоровые	больные
7(6)-8 лет	52	11	22	11	40	11
9-11 лет	45	16	51	17	32	9
Всего:	97	27	81	28	72	20

Сравнительный анализ результатов исследования здоровых и больных шизофренией детей выявил целый ряд различий в динамике развития и функционирования тактильной сферы.

У здоровых детей отмечается положительная возрастная динамика в плане разделения реального и идеального представления о «физическом Я». Больные дети имеют особый тип формирования представлений о «физическом Я», отличаются выраженным своеобразием по большинству его характеристик и отстают от здоровых ровесников по разделению реального и идеального представления о «физическом Я».

В эмоциональной оценке комплексов тактильных стимулов здоровые дети демонстрируют устойчивое единообразие, тогда как больные шизофренией дети показывают существенно отличный от здоровых сверстников эмоциональный

отклик на тактильные стимулы, характеризующийся неоднородностью эмоциональных оценок.

У здоровых детей имеет место положительная возрастная динамика в эффективности узнавании тактильных стимулов при непроизвольном и произвольном запоминании, тогда как больные дети, стабильно отстают от своих ровесников по успешности припоминания (см. табл. 2).

Таблица 2. Количество ошибок при узнавании тактильных стимулов у больных шизофренией и здоровых детей (в среднем по группе)

Тактильная память возрастные группы	Непроизвольная память			Произвольная память		
	Ложные узнавания	Пропуск стимула	Общее кол-во	Ложные узнавания	Пропуск стимула	Общее кол-во
7–8 лет здоровые	2,42	1,58	4,0	2,96	1,26	4,22
больные	4,2	1,5	5,7	5,1	1,0	5,9
9–11 лет здоровые	2,0	1,0	3,0	2,63	1,25	3,88
больные	3,4	2,0	5,4	3,3	2,4	5,7

Интересно, что больные дети отличаются от здоровых ровесников несколько большей перцептивной точностью при выраженном своеобразии актуализируемых вербальных образов для обозначения тактильного ощущения от различных поверхностей.

Оценка уровня мануальной активности показала, что здоровые дети демонстрируют положительную возрастную динамику в деятельности ощупывания, которая с возрастом претерпевает существенные и закономерные изменения (дифференцируются движения пальцев, распределяется роль в тактильной деятельности между руками, изменяется характер самих движений, они становятся более «объемными», прощупывающими). У больных детей наблюдается отставание от здоровых ровесников в развитии деятельности ощупывания, отмечается значительно более низкий уровень активности в каждой из возрастных групп. В осуществлении мануальной активности как у больных детей, так и у здоровых можно проследить влияние и значение выделенных ранее факторов (дифференцированности и пространственного).

Анализ именно этих факторов дает возможность рассмотреть моторно-кинестетический компонент тактильной сферы (пробы Хэда, праксис позы по тактильному и зрительному образцу) у 40 больных и 70 здоровых детей 7–11 лет.

Здоровые дети показывают более высокий уровень овладения тестируемыми действиями в пробах на кинестетический праксис по тактильному образцу, чем их больные сверстники (различия статистически значимы для фактора дифференцированности по критерию х-квадрат; уровень значимости $p>0,05$). Интерес представляют данные об отсутствии различий в выполнении заданий на праксис позы по зрительному образцу между здоровыми и больными шизофренией детьми. Более того, в отличие от кинестетического праксиса по тактильному образцу его тестирование на зрительной основе показывает наличие положительной

возрастной динамики в группе больных шизофренией детей по фактору дифференцированности. Таким образом, есть основание высказать предположение о большей проблемности тактильной модальности по сравнению со зрительной у детей, больных шизофренией.

Анализ пространственного фактора по результатам нейропсихологического исследования показал, что на каждом из возрастных этапов частота ошибок в группе здоровых детей была существенно меньше, чем в группе больных шизофренией (критерий х-квадрат, 5%-ный уровень значимости). С возрастом здоровые дети делают значимо меньше ошибок в пробах на кинестетический и пространственный праксис по пространственной составляющей, т. е. демонстрируют положительную возрастную динамику в отношении пространственного фактора (различия статистически значимы для 5%-ного уровня значимости, показатель степени связи Фишера — 0,5).

Частота ошибок у больных шизофренией детей при оценке пространственного фактора не обнаруживает зависимости от возраста.

Выявленная положительная возрастная динамика в развитии праксиса, моторики и тактильно-кинестетической памяти у здоровых детей показывает, что на этапе от 7 до 11 лет эти функции находятся в процессе становления. Вместе с тем «практическая норма» не является однородной группой по уровню их развития, что указывает на индивидуальные различия в гетерохронном формировании исследуемых составляющих психики.

Отставание от здоровых сверстников в развитии праксиса и моторики продемонстрировали дети, больные шизофренией. Слабость моторно-кинестетических функций сочетается у них с выраженным отставанием в становлении пространственного фактора. Знаменательно, что здоровые дети обнаруживают выраженную положительную возрастную динамику по пространственному показателю, тогда как у больных детей уровень выполнения заданий и, соответственно, уровень развития пространственных представлений и их реализации не имеет такой четкой связи с возрастом.

Полученную в данном исследовании дисгармоничную картину развития тактильной сферы больных шизофренией детей — отставание в сроках развития ее параметров и особенности становления и реализации отдельных компонентов тактильной сферы по сравнению со здоровыми ровесниками — можно рассматривать как характеристику дизонтогенетического психического развития у детей при шизофрении. С другой стороны, нельзя отрицать возможное влияние особого развития самих мозговых структур в условиях манифестного шизофренического процесса (см., например, [Jacobsen, 1996]), а также вероятность вторичного недоразвития сенсомоторных функций в связи с общим снижением психической активности при развитии шизофрении в детском возрасте [Башина, 1989; Вроно, 1971; Лебединский, 1985].

В заключение следует сказать, что данная работа экспериментально подтверждает выдвинутое ранее предположение об особом развитии тактильной сферы у детей, больных шизофренией, по сравнению со здоровыми ровесниками. Это проявляется в «слабости» моторно-кинестетического, эмоционального,

гностического и мнестического компонентов. Выявлен ряд параметров психического дизонтогенеза при детской шизофрении, либо относящихся к тактильной сфере, либо наиболее ярко в ней проявляющихся практически во всех ее компонентах (фактор дифференцированности и пространственный фактор). Данное исследование показало эффективность комплексного подхода к изучению тактильной сферы больных шизофренией и здоровых детей.

Литература

1. *Алейникова С.М., Захарова Н.В.* Сравнительное изучение особенностей перцептивной и мыслительной деятельности детей, больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1984. Т. 84. Вып. 10.
2. *Ананьев Б.Г.* О проблемах современного человекознания. М., 1977.
3. *Ананьев Б.Г., Веккер Л.М., Ломов Б.Ф., Ярмоленко А.В.* Осязание в процессах труда и познания. М., 1959.
4. *Ахутина Т.В., Игнатьева С.Б., Максименко М.Ю., Полонская Н.Н., Пылаева, Н.М. Яблокова Л.В.* Методы нейропсихологического обследования детей 6–8 лет // Вестник МГУ. Сер. 14. Психология. 1996. № 2.
5. *Башина В.М.* Ранняя детская шизофрения. М., 1989.
6. *Вроно М.Ш.* Шизофрения у детей и подростков. М., 1971.
7. *Горюнова А.В.* Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении: Автореф дис. ... докт. мед. наук, М., 1995.
8. *Гришина Е.Г.* Особенности развития тактильной сферы у здоровых и больных шизофренией детей: Дипломная работа. МГУ. М., 1996.
9. *Журавлева Е.А.* Представление о физическом «Я» и развитие праксиса и моторики у здоровых и больных шизофренией детей младшего школьного возраста: Дипломная работа. МГУ. М., 1996.
10. *Зверева Н.В.* Тактильная сфера — новый ракурс анализа (на примере детской клинической психологии) // Третьи международные научные Ломовские чтения «Принцип системности в современной психологической науке и практике». Т. 1. М., 1996.
11. *Зверева Н.В. Каримулина Е.Г.* Исследование тактильной сферы в психологии // Вестник МГУ. Сер. 14. Психология. 1997а. № 62.
12. *Зверева Н.В., Каримулина Е Г.* Методика исследования тактильной деятельности у детей // Ежегодник РПО «Методы психологии». Т. 3. Вып. 1. Ростов н/Д.
13. *Каримулина Е.Г.* Сравнительное изучение тактильной и слухоречевой памяти у детей младшего школьного возраста // I Международная конференция памяти А.Р. Лурия. Тезисы докладов. М., 24–26 сентября 1997.
14. *Каффеманас Р.Б.* Исследование осязательного восприятия у аномальных детей разных категорий //Дефектология. 1991. Т. 5. № 5.
15. *Козловская Г.В.* Психические нарушения у детей раннего возраста: клиника, эпидемиология и вопросы реабилитации: Автореф. дис. … докт. мед. наук. М., 1995.
16. *Козловская Г.В., Горюнова А.В.* Нервно-психическая дезинтеграция в раннем онтогенезе детей из ГВР по эндогенным психическим заболеваниям // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1986. Вып. 10.

17. *Ковалев В.В.* Психиатрия детского возраста. М., 1979.
18. *Корсакова Н.К, Микадзе Ю.В., Балашова Е.Ю.* Неуспевающие дети: нейропсихологическая диагностика трудностей в обучении младших школьников. М., 1997.
19. *Корсакова Н.К., Семенова Т.Б.* Модально-специфические особенности памяти у больных шизофренией // 1-я Международная конференция памяти А.Р. Лурии. Тезисы докладов. М., 24–26 сентября, 1997.
20. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М., 1991.
21. *Лебединский В.В.* Нарушения психического развития у детей. М., 1985.
22. *Лебединский В.В.* Аутизм как модель эмоционального дизонтогенеза // Вестник МГУ. Сер. 14 Психология. 1996. № 2.
23. *Ломов Б.Ф.* Кожная чувствительность и осязание // Познавательные процессы: ощущения, восприятия / под. ред. В. Запорожца. М., 1982.
24. *Лурия А.Р.* Ощущения и восприятие. М., 1975.
25. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М., 1969.
26. *Мамайчук И.И.* Лечебно-педагогическая помощь дошкольникам с детским церебральным параличом. Методические рекомендации. Л., 1989.
27. *Мелешко Т.К.* Об особом типе формирования познавательной деятельности при шизофрении // Экспериментально-психологическое исследование патологии психической деятельности при шизофрении / под ред. Ю.Ф. Полякова. М., 1982.
28. *Микадзе Ю.В., Корсакова Н.К.* Нейропсихологическая диагностика и коррекция младших школьников. М., 1994.
29. *Поляков Ю.Ф.* Клиническая психология: состояние и проблемы // Вестник МГУ. Сер. 14. Психология. 1996. № 2.
30. *Симерницкая Э.Г.* Нейропсихологическая методика экспресс-диагностики «Лурия-90». М., 1991.
31. *Хомская Е.Д.* (ред.) Нейропсихологическая диагностика. Ч. II. М., 1994.
32. *Berlin D.F.* Tactile stimulation and interhemispheric communication by learning disable children // Perceptual and Motor Skills. 1985. Sum. Vol. 60.
33. *Grogan S.* Hemispheric laterality for spatial analysis in children with reading problems // Perceptual and Motor Skills. 1086. Oct. Vol. 63.
34. *Jacobsen L.K., Giedl J.N. et al.* Temporal lobe morphology in childhood-onser schizophrenia// American Psychiatry. 1996. 153. № 3.
35. *Marcus J. Hans S. et al*. Children at risk for schizophrenia; The Jerusalem Infant Development Study: 11. Neurobehavioral deficits at school age // Archives of General Psychiatry. 1993. Oct. Vol. 50(10).
36. *Provenza Mi., di Rosa S. et al.* Abnormalities of psychomotor development. schizophrenia: a rehabilitation perspective // Perceptual and Motor Skills. 1992, Dec. Vol. 75(3, pt 1).
37. *Walker E., Lewine R*. Prediction of adult-onset schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. 1994. Vol. 20(3).

М.В. Алфимова, В.В. Бондарь, Л.И. Абрамова,
В.Г. Каледа, В.Е. Голимбет

Психологические механизмы нарушений общения у больных шизофренией и их родственников

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. Т. 103. № 5. С. 34–39.

Нарушения общения (коммуникаций) являются существенной, если не ключевой характеристикой шизофрении. Исследованию разных аспектов общения у больных посвящено значительное число работ. В ряде из них выявлены аномалии коммуникативной стороны речи [4, 6]. В экспериментальных условиях эти аномалии проявляются, например, в неспособности больных рассказать о задуманном предмете так, чтобы партнер (другой испытуемый или экспериментатор) мог найти этот предмет среди других [1, 2, 16, 24]. Неясными коммуникациями характеризуется также речь здоровых родственников больных [6, 23]. Показано, что коммуникативные девиации имеются у родителей больных шизофренией в степени, не меньшей или даже слегка превышающей уровень подобных нарушений у самих больных, что отличает их от родителей больных с другими психическими расстройствами [6, 14, 25]. Более того, коммуникативные нарушения родителей, по данным некоторых авторов [14], могут быть предиктором последующего развития шизофрении у потомка и коррелируют с остротой его симптомов [8]. Это дало основание полагать, что коммуникативные нарушения являются выражением наследственной предрасположенности к шизофрении у лиц без развернутых форм этого заболевания, причем именно в области коммуникативных навыков и речи предрасположенность проявляется ярче, более четко по сравнению с другими сферами психической деятельности [8]. Однако до сих пор неясны психологические механизмы, которые могут лежать в основе коммуникативных нарушений при шизофрении. По мнению одних исследователей, неэффективность коммуникаций больных объясняется дефектами познавательных процессов: внимания, памяти, формирования понятий [5, 7, 9]. По мнению других, речь должна идти о специфичных для коммуникативной деятельности аномалиях — снижении потребности в общении [1], недостатках планирования речевого высказывания и ухудшении способности понимать психические состояния других людей [15].

В англоязычной литературе последних лет для обозначения способности понимать психические состояния (мысли, намерения, желания) другого человека используется термин «теория психического» (theory of mind) [12, 13, 26][1]. Ее

[1] В последнее время термин «теория психического» появился и в русском научном

оценивают с помощью задач, при решении которых необходимо учитывать, что люди действуют, исходя из своих целей и желаний и опираясь на имеющиеся у них — часто ограниченные или ошибочные — представления о ситуации. В ряде работ показано, что больные шизофренией справляются с такими задачами значительно хуже, чем здоровые испытуемые и пациенты с аффективными и параноидными расстройствами [3, 10–12, 21, 22]. Аналогичные аномалии обнаружены у шизоидов (18). Неисследованным остается вопрос о влиянии «теории психического» на эффективность коммуникаций у больных и лиц из группы риска по шизофрении.

Таблица 1. Демографическая и психологическая характеристика групп обследованных

Группа	Состав по полу		Возраст, годы (M±SD)	Среднее количество адекватных характеристик в тесте «Идентификация изображений лиц»
	М	М		
Больные	36	64	32±12	4,8±3,8
Родственники	72	78	44±15	6,4±3,6
Здоровые	74	71	34±14	7,9±2,8

Целью данной работы явился поиск механизмов коммуникативных нарушений при шизофрении и на уровне наследственной предрасположенности к заболеванию, т. е. у родственников больных. Поскольку успешность выполнения заданий, требующих коммуникативных навыков, зависит от степени сохранности ряда познавательных процессов и способности понимать психическое состояние другого человека, в задачи исследования входили: 1) подтверждение наличия коммуникативных нарушений у больных шизофренией и их родственников; 2) изучение способности понимать психическое состояние другого человека в этих группах; 3) оценка влияния познавательных процессов (внимания и памяти) и указанной способности на эффективность коммуникаций.

Материал и методы

Обследовали 85 больных шизофренией и 15 больных шизоаффективным расстройством, находившихся на лечении в клинических отделениях Научного

лексиконе. Однако следует признать, что в русском переводе это выражение грамматически не вполне пригодно для обозначения способности понимать мысли и чувства других людей. По нашему мнению, нужно подобрать более удачный русский эквивалент английского понятия «theory of mind». Возможно, стоит обратиться к отечественной психологической литературе, например, к монографии А.А. Бодалева «Восприятие и понимание человека человеком», где использованы такие выражения, как «способность к мысленному воссозданию... переживаний другого человека», «способность проникать во внутренний мир другого человека» и пр.

центра психического здоровья РАМН. Среди больных шизофренией у 74 были психотические формы болезни и у 11 — вялотекущая шизофрения. Кроме того, были обследованы 150 практически здоровых родственников больных (родители, сибсы, взрослые дети). Контрольную группу составили 145 здоровых людей без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (табл. 1). Все участники прошли экспериментально-психологическое обследование, которое включало использование методик оценки коммуникативных навыков, внимания и памяти. Кроме того, 35 больным, 37 родственникам и 50 здоровым испытуемым контрольной группы были предложены задачи на способность понимания психического состояния другого человека. Несмотря на то что психологическое исследование проводили только после улучшения клинического состояния больного, 2 больных шизофренией оказались не в состоянии усвоить содержания этих задач и были исключены из анализа.

Для выявления коммуникативных нарушений использовали методику «Идентификация изображений лиц» [1]. Испытуемый должен был рассказать о каждом из 10 представленных ему изображений лиц так, чтобы экспериментатор нашел в своем наборе такое же изображение. Если экспериментатор уверенно идентифицировал изображение, характеристика, данная испытуемым, считалась адекватной. Учитывали количество адекватных характеристик, данных испытуемым, общее количество и качественные особенности названных им признаков изображений. Качественные особенности отражал коэффициент стандартности (Кст). Он вычислялся по формуле:

Кст = количество стандартных признаков /
общее количество признаков —100%.

Стандартными считали признаки, которые назвало не менее 20% «контрольных» испытуемых. В число стандартных в основном попали признаки, позволяющие отличить одно изображение от нескольких других.

Для экспериментального изучения способности понимать психическое состояние другого человека использовали два типа задач. Первый тип — задачи с ложными представлениями второго порядка. Примером такой задачи может служить следующая: «В комнате мужчина и женщина. Они рассматривают книгу, которая стоит на полке. Затем женщина выходит из комнаты. Мужчина берет книгу и убирает ее в свой портфель. Выходя из комнаты, женщина незаметно для мужчины оборачивается и видит, как он кладет книгу в портфель, но, не подав виду, что заметила это, молча уходит. Мнение мужчины: где женщина будет искать книгу, когда вернется?» Чтобы верно ответить на вопрос, испытуемый должен не только понимать, что думает каждый из персонажей о местонахождении книги, но также учитывать мысли мужчины о том, какова ситуация в представлении женщины. В группе здоровых было выявлено 3 вида ответов: верные (с указанием места, где вещь находилась первоначально), ответы-рассуждения («Возможно, женщина догадается, где книга...») и ответы с указанием места, куда вещь была перепрятана. Неверными считали только последний вариант ответа. Задачи второго типа были направлены на оценку способности осознавать, что некто допустил оплошность

в ситуации общения, т. е. сказал или сделал что-то, чего ему не следовало совершать. Задачи на оценку способности выявлять оплошность персонажа (faux pas задачи) были построены таким образом, что для правильного ответа испытуемому необходимо было понять, во-первых, что человек. сказавший «лишнее», не знал, что этого говорить нельзя, во-вторых, что второй персонаж задет или ранен этими словами. Примером задачи на выявление оплошностей может служить следующая: «Жанна подарила своей подруге Ане на свадьбу хрустальный бокал. Гостей было много, невозможно было уследить, кто и что подарил. Через год Жанна была в гостях у Ани и случайно уронила этот бокал — он разбился. “Прости, пожалуйста, — сказала Жанна, — Я разбила бокал”. “Не беспокойся, — ответила Аня, — он мне никогда особенно не нравился. Кто-то подарил мне его на свадьбу”». После предъявления задачи испытуемый должен ответить, сказал ли кто-нибудь что-то, чего не следовало говорить, кто это был, почему этого не следовало говорить и почему все-таки он это сказал. Верным считали положительный ответ с указанием на персонаж, допустивший оплошность. В данном исследовании использовали три задачи с ложными представлениями второго порядка и три faux pas задачи. По две задачи каждого типа были взяты из статьи V. Stone и соавт. [26] и по одной созданы авторами согласно образцам. После прочтения каждой задачи испытуемому задавали соответствующие вопросы для проверки ее понимания. В задачах со сложными представлениями второго порядка задавали, кроме того, дополнительные вопросы с целью проверки усвоения рассказа: где предмет на самом деле? где предмет был сначала?

Устойчивость внимания оценивали с помощью серийного вычитания (200—2—5—2—5... и т. д.). Учитывали количество верных счетных операций в минуту. Для исследования кратковременной памяти испытуемому предлагали запомнить и повторить как можно больше слов из зачитанного экспериментатором ряда. Каждому испытуемому предъявляли два разных ряда по 10 слов. Показателем продуктивности кратковременной памяти служило среднее количество воспроизведенных слов.

Для статистического анализа результатов использовали программу Statistica для Windows. Поскольку подгруппы больных шизофренией и больных шизоаффективным психозом значимо не различались экспериментально-психологическими показателями, они были объединены в одну группу.

Результаты и обсуждение

Дисперсионный анализ (ANCOVA), в котором учитывались пол, возраст испытуемых, наличие высшего образования, выявил значимые различия в количестве адекватных характеристик при использовании методики «Идентификация изображений лиц» (табл. 1) между больными, их родственниками и здоровыми людьми ($F= 14,45$; $p=0,000001$). Больные и их родственники давали достоверно меньше адекватных характеристик, чем здоровые: различия между больными и здоровыми на уровне $p=0,000022$, между родственниками и здоровыми на

уровне p=0,000033. Больные выполняли задачу значимо хуже, чем родственники (p=0,047). При этом успешность выполнения задания у больных не была связана с оценками позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики по шкале PANSS или с длительностью болезни. Следует, однако, отметить, что в группе больных имелись различия в количестве адекватных характеристик между лицами без высшего образования и с высшим образованием (таковых было соответственно 72 и 25 человек): p=0,047. Возможно, это отчасти объясняется ранним возрастом манифестации болезни у пациентов с более выраженными коммуникативными нарушениями (коэффициент корреляции между количеством адекватных характеристик и возрастом манифестации r=0,53; p=0,067).

В задачах на способность понимания психического состояния другого человека все обследованные продемонстрировали принципиальную сохранность способности понимать мысли и чувства. Однако при этом в задачах на ложные представления второго порядка 30% больных дали более одного неверного ответа (табл. 2). Это значимо больше, чем в контрольной группе, где таких лиц было только 6% (Y^2=8,89; p=0,003). Родственники занимали промежуточное положение и значимо не отличались ни от больных, ни от контроля. Группы также достоверно различались числом лиц, давших менее 2 верных ответов в задачах на выявление оплошностей (см. табл. 2). При этом больные достоверно отличались от контроля (точный тест Фишера, p=0,0058), а у родственников наблюдалась лишь тенденция к ухудшению результатов относительно нормативных данных (p>=0,10). Группы больных и родственников значимо не различались. Далее были проанализированы ответы относительно намерений персонажа, допустившего оплошность, и об эмоциях второго персонажа. Для этого определяли, какое намерение и какую эмоцию в каждом случае называет большинство здоровых испытуемых. Эти наиболее частые ответы считали стандартными. Статистический анализ показал, что больные и их родственники не отличались от контроля количеством стандартных ответов о намерениях и эмоциях. В этих задачах пол, уровень образования и возраст не влияли на количество верных ответов. Кроме того, ни в одной из групп не было установлено статистически достоверных связей между тенденцией давать неверные ответы в задачах на ложные представления второго порядка и в faux pas задачах.

Таким образом, отчетливые нарушения при решении задач, требующих понимания психического состояния другого человека, были выявлены только у больных. При этом результаты показывают, что большинство больных способны понять мысли, намерения и эмоции персонажей рассказов. Тем не менее они чаще дают неверные ответы в задачах с ложными представлениями второго порядка и реже оценивают ситуацию как «щекотливую» даже в случаях, когда осознают те ее аспекты, которые могут создавать неловкость. Эти аномалии не связаны между собой и, следовательно, возникают вследствие самых разных причин, а не являются результатом генерализованного когнитивного дефицита.

Таблица 2. Доля обследованных, успешно (2–3 верных ответа) и неуспешно (не более одного верного ответа) решавших задачи на понимание психического состояния другого человека

Обследованные	Количество неверных ответов в задачах на ложные представления второго порядка				Количество верно выявленных оплошностей			
	0 или 1		2 или 3		0 или 1		2 или 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные (n = 33)	23	70	10	30	7	21	26	79
Родственники (n = 37)	31	84	6	16	4	11	33	89
Здоровые (n = 50)	47	94	3	6	1	2	49	98

Примечание. Различия между группами по результатам решения задач на ложные представления второго порядка: Y^2*=8.82; p>=0,012; по результатам решения faux pas задач:* Y^2*=8.19; p>=0,017.*

Таблица 3. Результаты психологического тестирования по признакам, использованным для регрессионного анализа (M±SD)

Признак	Больные (1)	Родственники (2)	Здоровые (3)	Достоверность различий
Количество названных признаков в тесте «Идентификация лица»	34,3±21,1	48,2±18,4	54,3±17,4	ρ_{2-3}=0,004 ρ_{1-3}=0,0001
Кст в том же тесте	38,8±21,2	43,1 ±16,4	38,6±14,9	-
Внимание	8,5±5,2	17,9±8,2	17,1 ±7,7	ρ_{1-2}=0,0001 ρ_{1-3}=0,0001
Кратковременная память	5,1±1,3	5,1±1,2	5,6±1,3	ρ_{2-3}=0,05

Ранее была высказана гипотеза [19], что часть больных неверно решают задачи на ложные представления из-за общей тенденции к импульсивным, «поверхностным» ответам (например, в задачах с ложными представлениями второго порядка больные просто называют последнее из упоминавшихся мест), и эта тенденция связана с выраженностью негативных симптомов. У другой части больных нарушен механизм, который при решении подобных задач обеспечивает выбор между собственными представлениями индивида о реальности (подавляет их) и противоречащими им представлениями о реальности другого человека. Возможно, такая неспособность понимания психического состояния (внутреннего мира) другого человека и ведет к возникновению у больных идей отношения и преследования. В исследованной группе больных мы не обнаружили связи между успешностью решения задач на ложные представления и выраженностью какой-либо группы симптомов по шкале PANSS. В то же время больные, давшие более

одного неверного ответа в faux pas задачах, значимо отличались от не склонных игнорировать оплошности больных повышенным уровнем негативной симптоматики (24±3 балла против 18±6 баллов; p=0,022). Склонность игнорировать оплошности можно расценивать, следовательно, как проявление сниженного интереса больных к эмоциональным реакциям окружающих людей в рамках нарастания у них социальной отчужденности и эмоциональной уплощенности.

Для изучения механизмов, лежащих в основе коммуникативных нарушений у больных и их родственников, использовали пошаговый регрессионный анализ. В уравнение множественной регрессии в качестве независимых переменных включили показатели внимания, памяти, наличие аномалий (не менее двух неверных ответов) при решении задач на ложные представления и на выявление оплошностей, а также общее количество признаков, названных испытуемым при выполнении задания «Идентификация изображений лиц», и коэффициент стандартности для этих признаков. Зависимой переменной служило количество адекватных характеристик изображений лиц. Данные больных, родственников и контроля анализировали отдельно. Средние значения независимых переменных для выборок, в которых проводили регрессионный анализ, представлены в табл. 3, результаты регрессионного анализа — в табл. 4. Все три уравнения регрессии были статистически значимы ($p<0,0001$).

Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что в норме на эффективность коммуникаций влияет в основном качество предоставленной информации (Кст объясняет 91% дисперсии), в то время как в группах больных и их родственников степень коммуникативных нарушений зависит от количества названных признаков (этот показатель объясняет по 85% дисперсии). Внимание и память не оказывают существенного влияния на характер коммуникаций (не являются значимыми предикторами эффективности коммуникаций) ни в одной из групп. Показатели способности больных к пониманию психического мира другого человека также не вошли в уравнение регрессии. Это означает, что соответствующие нарушения не вносят самостоятельного, независимого от количества и качества сообщенной информации вклада в аномалии коммуникаций при шизофрении. Однако не исключено, что они влияют на количество названных признаков — отсутствие нормальной избыточности речевой продукции, характерное для многих больных шизофренией [20], как полагают, частично может проистекать из недостаточного осознания говорящим потребностей слушателя [9]. Для проверки данной гипотезы мы провели сравнение больных с нарушением способности к пониманию психического мира другого человека и без такового по количеству названных признаков в «Идентификации изображений лиц». Однако значимых различий обнаружено не было.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что механизмы нарушений общения больных не сводятся к дефектам внимания и памяти и не связаны с нарушением способности к пониманию психического состояния других людей. Поэтому должны быть сформулированы и проверены дополнительные гипотезы о механизмах коммуникативных нарушений при шизофрении.

Следует отметить, что использованные нами задачи на тестирование спо-

собности к пониманию психического мира другого человека могли выполнить только те больные, которые способны были запомнить и понять рассказ, поэтому в группу пациентов, по отношению с результатом обследования которых использовался регрессионный анализ, вошли пациенты без существенных нарушений памяти (см. табл. 3). Ввиду этого был проведен дополнительный регрессионный анализ данных всей группы больных, которая характеризовалась достоверным по сравнению со здоровыми снижением кратковременной памяти. Было подтверждено, что внимание и память не являются значимыми предикторами эффективности коммуникаций у больных.

Таблица 4. Параметры уравнений регрессии для прогноза эффективности коммуникаций в разных группах обследованных

Признак	Коэффициенты регрессии, их статистическая значимость и доля (%) дисперсии коммуникативных нарушений, объясняемая данным признаком		
	контроль	родственники	больные
Количество признаков в тесте «Идентификация лиц»	0,07^ (5%)	0,10^ (85%)	0,09^ (85%)
Кст в том же тесте	0,12^ (91%)	0,09^ (7%)	0.01** (4%)
Внимание	0.03 (0.1%)		
Наличие аномалий при решении задач на ложные представления второго порядка	-1.12** (0.5%)	-1.17* (1%)	

*Примечание. Достоверность различий: * — p<0,05, ** — p<0,01, ^ — p<0.001.*

В отличие от больных у их родственников, а также у здоровых был обнаружен небольшой, но тем не менее статистически достоверный вклад способности к пониманию внутреннего мира другого человека в эффективность коммуникаций. Кроме того, у родственников нарушения такой способности были связаны с количеством названных признаков: те из них, которые дали 2–3 неверных ответа в задачах на ложные представления, называли достоверно больше признаков по сравнению с родственниками без такого рода отклонений (P>=0,008). Речь идет о том, что такое увеличение может носить компенсаторный характер, т. е. те родственники, которые не могут в достаточной степени использовать способность к пониманию внутреннего мира другого человека, в процессе общения не чувствуют, какое количество информации может быть достаточным для партнера, и описывают изображение более подробно.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило наличие нарушений общения не только у больных шизофренией, но и у лиц из группы высокого риска развития этого заболевания. Эти нарушения в существенной степени объ-

ясняются несоблюдением обследованными указанных групп одного из четырех основных принципов построения эффективной коммуникации — достаточности количества сообщаемой испытуемому информации [17]. Что касается внимания и кратковременной памяти, то они значимого влияния на эффективность общения больных и их родственников не оказывают. Выявленные только у больных нарушения способности решать задачи, требующие понимания внутреннего мира другого человека, также не вносят вклада в ухудшение их коммуникативных навыков.

Литература

1. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Изд-во МГУ, 1991.
2. *Cohen B.D., Camhi J.* Schizophrenia performance in a word-communication task // J Abnorm Psychol. 1967; 72: 240–246.
3. *Corcoran R., Mercer G., Frith C.D.* Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating «theory of mind» in people with schizophrenia // Schizophr Res. 1995; 17: 5–13.
4. *Corcoran R., Frith C.D.* Conversational conduct and symptoms of schizophrenia // Cogn Neurosci. 1996; 1: 305–318.
5. *DeLisi L.E.* Speech disorder in schizophrenia: review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language // Schizophr Bull. 2001; 27: 481–496.
6. *Docherty N.M., Miller T.N., Lewis M.A.* Communication disturbances in the natural speech of schizophrenic patients and non-schizophrenic parents of patients // Acta Psychiat Scand. 1997; 95: 500–507.
7. *Docherty N.M., Gordinier S.W.* Immediate memory, attention and communication disturbances in schizophrenia patients and their relatives // Psychol Med. 1999; 29: 189–197.
8. *Docherty N.M., Gordinier S.W, Hall M.J., Cutting L.P.* Communication disturbances in relatives beyond the age of risk for schizophrenia and their associations with symptoms in patients // Schizophr Bull. 1999; 25: 851–862.
9. *Docherty N.M., Hall M.J., Gordinier S.W., Cutting L.P.* Conceptual sequencing and disordered speech in schizophrenia // Schizophr Bull. 2000; 26: 723–735.
10. *Doody G.A., Gotz M., Johnstone E.C., Frith C.D., Owens D.G.* Theory 18. of mind and psychoses // Psychol Med. 1998; 28: 397–405.
11. *Drury V.M., Robinson E.J., Birchwood M.* Theory of mind skills during 19. an acute episode of psychosis and following recovery // Psychol Med. 1998; 28: 1101–1112.
12. *Frith C.D., Corcoran R.* Exploring theory' of mind in people with schizophrenia // Psychol Med. 1996; 26: 521–530.
13. *Frith C.D., Frith U.* Interacting minds-a biological basis // Science. 1999; 286: 5445: 1692–1695.
14. *Goldstein M.J.* Family interaction patterns that antedate the onset of schizophrenia and related disorders. Understanding major mental 22. disorder; the contribution of family interaction research / K. Hahlweg, M.J. Goldstein (eds). NY: Family Process Press, 1987; 11–32.

15. *Hardy-Bayle M.C., Passerieux C., Claudel B., Olivier V., Chevalier J.F.* Les troubles de la communication chez les schizophrenes. Explication cognitive el relecture Clinique // Encephale. 1994; 20: 393–400.
16. *Kantorowitz D.A., Cohen B.D.* Referent communication in chronic 24. Schizophrenia // J Abnorm Psychol. 1977; 86: 1–9.
17. *Kurcz L.* Representational and communicative aspects as two facets 25. of contemporary psycholinguistics // Psychology at the turn of the Millennium / L. Backman, C. von Hofsten (eds). Hove: Psychology 26. Press. 2002; 1: 531–544.
18. *Langdon R., Coltheart M.* Mentalising. schizotypy, and schizophrenia // Cognition. 1999; 71: 43–71.
19. *Langdon R., Coltheart M.* Visual and cognitive perspective-taking impairments in schizophrenia: a failure of alloccntric simulation? // Cogn Neurosci. 2001; 6: 241–269.
20. *Manschreck T.C., Maher B.A., Rucklos M.E., White M.T.* The predictability of thought disordered speech in schizophrenic patients // Br J Psychiat. 1979; 134: 595–601.
21. *Pickup G.J., Frith C.D.* Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity // Psychol Med. 2001; 31: 207–220.
22. *Sarfati Y., Hardy-Bayle M.C., Besche C., Widlocher D.* Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips // Schizophr Res. 1997; 25: 199–209.
23. *Singer M.T., Wynne L.C.* Thought disorder and family relations of schizophrenics: IV. Resultsand implications // Arch Gen Psychiat. 1965: 12: 201–212.
24. *Smith E.E.* Associative and editing processes in schizophrenic communication // J Abnorm Psychol. 1970; 75: 182–186.
25. *Solana R.M.* Communication disturbances in parents of schizophrenics // Acta Psychiat Scand. 1988: 77: 427–434.
26. *Stone V.E., Baron-Cohen S., Knight R.T.* Frontal Lobe Contribution to theory of mind // J Cogn Neurosci. 1998; 10: 640–656.

С.Н. Ениколопов

Психология враждебности в медицине и психиатрии

Терапия психических расстройств. 2007. № 1. С. 18–22.

Одной из актуальных задач, стоящих перед психологической и общемедицинской практикой, является выявление и предупреждение факторов риска различных заболеваний. В клинической психологии речь идет о выявлении индивидуально-психологических и социальных коррелятов соматических и психических заболеваний. Интенсивное развитие психологии и медицины обусловливает возникновение новых объяснительных принципов в изучении роли психологических факторов в этиологии и патогенезе хронических соматических и психических болезней.

В последние годы среди таких факторов все чаще упоминается враждебность [5, 59, 61]. Исследования враждебности в психологии и медицине приобрели большое самостоятельное значение благодаря обнаружению ее связи с сердечно-сосудистой патологией [23, 61]. Было показано, что враждебность является предиктором болезней сердца, а не просто сопутствующей характеристикой. Дальнейшие исследования выявили ее связь с тяжестью течения аллергических, онкологических, вирусных [39], психосоматических [17], психических заболеваний [24, 25, 50, 54], расстройств личности, а также ранней смертностью [39, 53]. Таким образом, есть основания рассматривать враждебность в числе психологических факторов риска психосоматических и психических заболеваний, не специфичных для какой-либо отдельной нозологии.

Долгие годы враждебность не отделялась (ни понятийно, ни операционально) от агрессивного поведения, в связи с чем ее самостоятельное изучение не представлялось возможным. Широко трактуемое и мало дифференцированное понимание агрессии и агрессивности надолго стало господствующим в психологии. Лишь в последние десятилетия в центре внимания исследователей оказались такие проблемы, как гнев, враждебность, аутоагрессия.

В ряде работ, рассматривающих проблему враждебности, исследователи указывают на связь между враждебностью и такими когнитивными процессами, как восприятие, внимание, мышление, память.

K.T. Larkin и др. [43] исследовали влияние враждебности на восприятие эмоций, а именно на точность расшифровки выражений лица, и получили значимую корреляцию между высоким уровнем враждебности и большим числом ошибок в расшифровке эмоций. Враждебные индивидуумы, в отличие от невраждебных, чаще маркировали «отвращение» как «гнев», а «счастье» как «нейтральное» выражение лица. Кроме этого, у мужчин корреляция между враждебностью и трудностями расшифровки эмоций выше, чем у женщин [43].

В ряде работ отмечается влияние враждебного отношения на чрезмерную

избирательность восприятия (в особенности в процессе социальной перцепции) [5, 53]. T.W. Smith et al. выявили влияние враждебности на восприятие конфликтной ситуации в супружеской паре. Враждебные люди придавали конфликтной ситуации большее значение, чем невраждебные. При этом отмечалась взаимосвязь враждебности с гневом и беспокойством [59].

Понятие враждебности

Следует отметить, что само понятие «враждебность» различными авторами трактуется по-разному. В ранних исследованиях враждебность выступала синонимом таких понятий, как «агрессия», «агрессивность», «гнев», «цинизм». A.H. Buss [27] попытался разделить эти понятия: враждебность соответствует когнитивному компоненту психики, наравне с гневом и агрессией, которые являются эмоциональными и поведенческими компонентами соответственно. J.C. Barefoot [23] же понимал враждебность как «оппозиционное отношение к людям, включающее когнитивный, аффективный и поведенческий компоненты», и рассматривал враждебность как сложное образование, включающее в себя гнев и агрессию в качестве поведенческих и эмоциональных коррелятов враждебности, которые выступают ее внешними индикаторами. T.W. Smith [53] определяет враждебность как комплекс негативных отношений, убеждений и оценок, применяемых к другим людям. В.Н. Мясищев отмечает, что враждебность формируется в процессе взаимодействия с объектом и затем задает пристрастность восприятия новых объектов [13, 14]. Таким образом, враждебность В.Н. Мясищев относит к эмоциональным отношениям. А.В. Охматовская и С.Н. Ениколопов определяют враждебность как негативное отношение к каким-либо объектам [5, 17]. Поскольку система отношений человека представляет способ реконструкции в индивидуальном сознании модели, или «картины» окружающей действительности, то нам представляется целесообразным рассматривать понятие «враждебность» в рамках представлений о картине мира [1, 12, 18, 19, 26, 33, 40–42, 48, 49].

Взаимосвязь враждебности с соматическими заболеваниями

В последние годы вновь получает широкое признание психосоматическая гипотеза о том, что хронические гнев и враждебность могут играть существенную роль в этиологии различных соматических заболеваний [17]. В исследовании P.L. Graves et al. [39] была обнаружена связь враждебности с общей ранней смертностью, а также с тяжестью протекания рака. Наибольший исследовательский интерес в данной области всегда вызывали болезни сердечно-сосудистой системы.

Традиционно считалось, что враждебные люди чаще болеют ишемической болезнью сердца, чем невраждебные. На протяжении 1970–1980-х гг. было проведено достаточно много исследований в этой области. Так, были получены данные,

подтверждающие связь враждебности с тяжестью ишемической болезни сердца [5, 29, 34, 50, 59]. В то же время отдельные авторы отрицают зависимость протекания сердечно-сосудистых заболеваний от уровня враждебности [5].

Другим крупным направлением психосоматических исследований враждебности являются работы, посвященные проблеме бронхиальной астмы. По данным ряда исследований, обобщенных в обзоре P.M. Lehrer et al. [46], делается заключение о том, что суммарно астматики выражают и переживают больше негативных эмоций по сравнению со здоровыми субъектами. Однако эта характерная для больных бронхиальной астмой повышенная негативная эмоциональность оспаривается в ряде психоаналитически ориентированных исследований, придерживающихся гипотезы о дефиците экспрессивного эмоционального поведения больных бронхиальной астмой, а также гипотезы подавления агрессии [17]. Предполагается, что сдерживаемая агрессия, адресованная внешним объектам, обращается вовнутрь, вызывая «вегетативную ажитацию» и создавая тем самым предпосылки для возникновения приступа удушья.

Очевидная связь между враждебностью и различными соматическими заболеваниями обусловливает необходимость выявления механизмов этой связи. В настоящее время существует несколько гипотетических моделей, так или иначе объясняющих характер взаимодействия психологических факторов с патологическими соматическими процессами.

В соответствии с моделью психофизиологической реактивности, предложенной R.B.Ir. Williams et al. [61], ведущую роль в этиологии соматических заболеваний играет эндокринная система, функционирование которой может зависеть от психологических особенностей. Можно отметить ряд специфических характеристик психофизиологического реагирования, свойственных враждебным людям: более интенсивные и длительные в сравнении с общей популяцией реакции на фрустрирующие или стрессогенные воздействия (повышение артериального давления, ускорение сердечного ритма, изменение уровня содержания в крови некоторых гормонов). Применительно к враждебности данная модель может иметь несколько приложений. Так, влияние враждебности на физическое здоровье может быть опосредовано эмоцией гнева, переживание которой сопровождается повышенной секрецией адреналина и кортизола, что является одним из основных патогенных факторов ишемической болезни сердца [23]. Однако враждебность не всегда характеризуется частым переживанием гнева, в связи с чем возможно ее влияние на физиологические процессы иным образом, без посредничества эмоций. R.B.Ir. Williams et al. [61] обнаружили, что свойственное враждебным субъектам хроническое состояние бдительности (поиск и регистрация источников опасности) характеризуется повышенным содержанием в плазме крови тестостерона. Патогенная роль этого гормона в этиологии сердечных заболеваний, в частности атеросклероза, была показана в ряде исследований [17].

Приверженцы модели психосоциальной уязвимости делают акцент на различных психосоциальных факторах, повышающих риск соматических заболеваний [21]. И хотя во многих исследованиях действительно обнаруживаются подобные факторы и статистически подтверждается наличие значимых взаимо-

действий между ними и физическим здоровьем, механизмы снижения устойчивости организма под влиянием психосоциальных явлений не объясняются в рамках данной модели. Речь идет о высоком уровне конфликтности, сниженной социальной поддержке и большом количестве негативных, травмирующих событий. Такой психосоциальный профиль делает враждебных людей более уязвимыми в отношении соматических заболеваний. Использование данной модели для изучения роли враждебности в этиологии и патогенезе соматических заболеваний имеет одно серьезное ограничение. Дело в том, что выявление психосоциальных характеристик, однозначно соответствующих враждебности, является весьма затруднительным. Так, например, перечисленные выше особенности не позволяют отделить враждебность от невротизма.

Транзактная модель является синтезом двух предыдущих. Во-первых, в рамках данной модели описываются явления социальной жизни субъекта, вредные с точки зрения его психофизиологических реакций, например, уже упомянутая повышенная конфликтность и т. д. И во-вторых, транзактная модель позволяет проследить, каким образом внутренние психологические особенности субъекта обусловливают формирование негативного психосоциального профиля.

Так, согласно этой модели (в отличие от модели психофизиологической реактивности) враждебные люди не просто более интенсивно реагируют на стрессовые ситуации, а скорее провоцируют и создают такие ситуации посредством специфической системы убеждений и соответствующего ей поведения [5]. Как результат, увеличиваются частота, длительность и интенсивность эпизодов физиологического реагирования. Здесь играют роль такие характеристики, как цинизм, недоверие, подозрительность, негативизм.

Исследования, проводимые в рамках модели здорового образа жизни, направлены на выявление психологических особенностей, коррелирующих с вредными привычками и другими поведенческими факторами, напрямую ухудшающими физическое здоровье. Результаты этих исследований весьма интересны, хотя носят по преимуществу описательный характер. M. Leiker et al. [47] полагают, что враждебные люди попадают в группу риска соматических заболеваний отчасти из-за нездорового образа жизни. Авторы отмечают, что враждебные субъекты чаще употребляют алкоголь (в т. ч. за рулем) и курят, хуже заботятся о собственном здоровье (имеются в виду посещения врачей, режим сна, питания), а также реже занимаются спортом. Аналогичные результаты были получены в ряде других исследований [17].

Согласно модели конституциональной уязвимости существует предрасположенность к различного рода соматическим заболеваниям, связанная с определенными особенностями конституции. Эти же особенности обусловливают и формирование психологических характеристик. Согласно данной модели, корреляция между отдельными психологическими особенностями и заболеваемостью является результатом действия единой причины [39]. D.S. Krantz et al. [44] также пытаются найти причину враждебности и соматических болезней в особенностях функционирования нейроэндокринной системы, которые могут быть обусловлены и генетическими факторами.

Проблема взаимосвязи враждебности с таким соматическим заболеванием, как бронхиальная астма, рассматривалась в исследовании А.В. Охматовской [17]. В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1. Больные бронхиальной астмой более враждебны, чем здоровые люди.

2. Качественно враждебность у больных бронхиальной астмой носит характер подозрительности, настороженности, «паранойяльности». Эти особенности проявляются не только в значениях тестовых показателей, но также в поведении пациентов.

3. Система отношений больных бронхиальной астмой к объектам внешнего мира характеризуется противоречивостью, амбивалентностью. Отношения в значительной степени дифференцированы; при этом негативные качества объектов окружающего мира дифференцируются больными лучше, чем позитивные.

4. Враждебность у данной группы больных стабильна во времени и не зависит от динамики течения заболевания.

Враждебность и психические заболевания

Исследования связи между враждебностью и психическими заболеваниями составляют самостоятельное направление в клинической практике. Следует отметить, что данное направление исследований враждебности является наименее разработанным [29, 61]. Работы в этой области клинической психологии носят разрозненный характер и не рассматривают всего многообразия психопатологических расстройств. Кроме этого, основная часть исследований враждебности при психических расстройствах затрагивает изучение лишь частных аспектов и симптомов болезни, не рассматривая влияние враждебности на этиологию и патогенез психического заболевания.

Враждебность и шизофрения

Ряд авторов подчеркивают взаимосвязь враждебности с шизофренией [25, 36]. Так, выявлены различные компоненты враждебности среди больных шизофренией: около половины больных обнаружили так называемую характерологическую враждебность, как правило, проявляющуюся в поведении в виде негативизма, раздражительности, вербальной и физической агрессии [5]. Хотя высокая враждебность является довольно распространенным явлением при шизофрении, отдельные авторы считают, что она не зависит от психотического процесса [5].

Наиболее яркие проявления враждебности можно наблюдать при параноидальной форме шизофрении. Показатели враждебности коррелируют с тяжестью паранойяльной симптоматики, а рассмотрение враждебности в рамках развития паранойяльного процесса приводит к выводу о том, что враждебное отношение, вербализованная враждебность, обвинения в адрес окружающих и, наконец, идеи

преследования и воздействия имеют в своей основе единый фактор и являются последовательными стадиями развития болезни.

Ching-Yen Chen et al. [28] отмечают корреляцию между уровнем враждебности и паническими атаками при хронической шизофрении. Больные шизофренией, у которых отмечались панические атаки, демонстрировали более высокие показатели враждебности и вспышки гнева [28]. N.F. Free et al. [36] также выявили высокие значения экстрапунитивной враждебности у больных с паническими атаками. Враждебность у этих больных, по мнению авторов, направлена на окружающих, но при этом скрыта и проявляется косвенно, например, в сновидениях.

Авторы перечисленных выше исследований подчеркивают взаимосвязь враждебности и такого психического заболевания, как шизофрения, но не раскрывают механизмы влияния враждебности на этиологию и патогенез данного заболевания.

Враждебность и депрессия

На вопрос о связи враждебности и депрессии большинство исследователей, за редким исключением [63], отвечают положительно. Впервые эта проблема была рассмотрена в рамках психодинамического подхода. Согласно З. Фрейду, враждебность и негативные эмоции, возникающие в отношении утраченного объекта любви, обращаются на себя посредством механизма интроекции, что и является основной причиной как депрессии, так и аутоагрессии (суицида).

В начале 1960-х гг. было предложено различать враждебность, направленную во вне, и враждебность, направленную на себя, — экстра- и интропунитивность соответственно. В рамках психоаналитического подхода депрессия связывалась с интропунитивной враждебностью. Данное предположение подтверждается рядом исследований. Так, было показано, что при депрессии показатели интропунитивной враждебности значительно превышают норму и доминируют над показателями экстрапунитивности.

В то же время, по данным клинических наблюдений [3, 57, 61, 62], депрессивные больные раздражительны, обидчивы, нередко вербально агрессивны, что явно свидетельствует об экстрапунитивной враждебности. К аналогичному выводу приходят A.E. Wessman et al. [62], R.B.Ir. Williams et al. [61]. Наконец, в ряде исследований была обнаружена связь депрессии с обоими типами враждебности [5].

Противоречивы также результаты исследований гендерных различий в рамках проблемы депрессии и враждебности. В работах G.A. Fava et al. [34, 35] продемонстрировано, что показатели враждебности в группе депрессивных больных у мужчин значительно выше, чем у женщин, из чего авторы делают вывод о том, что депрессивные мужчины в большей степени склонны к патологической агрессии и так называемому враждебному поведению. В то же время J.K. Moreno et al. получили противоположный результат [55].

Кроме того, в большинстве исследований в данной области проводилось сравнение группы депрессивных больных со здоровыми испытуемыми, в то вре-

мя как представляется целесообразным сравнение между различными клиническими группами, как это было сделано, например, в исследовании J.M. Blackburn [25]. Определенную специфику имеет враждебность в структуре депрессивных расстройств.

Более сложным остается вопрос о «направленности враждебности» у депрессивных больных. Согласно распространенному убеждению, у депрессивных больных враждебность направлена в первую очередь на себя, что выражается в идеях самообвинения, самоуничижении [24, 25, 50]. Враждебным отношением к себе некоторые из указанных авторов объясняют и суицидальные тенденции при депрессии, рассматривая их как аутоагрессию. В рамках такого подхода предполагается, что враждебность в отношении других людей для депрессивных больных не характерна. Эта проблема была впервые рассмотрена в рамках психоанализа, где враждебность по отношению к самому себе объяснялась посредством механизма интроекции так называемой внешней враждебности.

По всей видимости, при депрессии сложным образом переплетаются враждебность в отношении собственного Я, других людей, а также генерализованная имперсональная враждебность в виде ощущения несправедливости, недоброжелательности окружающего мира, негативной оценки субъективного будущего.

Враждебность и тревожные расстройства

Многие исследователи отмечают, что существует взаимосвязь между враждебностью и тревожно-фобическими расстройствами: показатели враждебности значимо выше при тревожно-фобических расстройствах по сравнению с нормой [34]. Так, G.A. Fava et al. [35] в своем исследовании показали, что высокая враждебность и раздражительность являются характерными симптомами панического расстройства с агорафобией и могут быть устранены посредством психотерапии.

Как и в случае изучения враждебности при депрессии, в исследованиях тревожно-фобических расстройств возникает проблема направленности враждебности. По мнению M.C. Angermeyer [22], для тревожных больных характерна интропунитивная враждебность преимущественно в форме чувства вины и недостаток экстрапунитивных реакций, что сближает данную группу больных с депрессивными. Аналогичной точки зрения придерживаются M.R. Dadds et al. [30]. Данные авторы показали, что враждебность, направленная на себя, является не только характерной чертой тревожных больных, но и позволяет проводить более тонкую диагностику внутри данной клинической группы. В проведенном M.R. Dadds и соавт. исследовании были изучены три группы больных (с паническим расстройством, агорафобией и социофобией) и обнаружены значимые различия по интропунитивной враждебности. Авторы предлагают использовать данный показатель в качестве диагностического критерия тревожно-фобических расстройств [30].

Таким образом, враждебность можно рассматривать как психологический

фактор риска различных психических заболеваний. В данной статье мы остановимся на исследовании взаимосвязи враждебности и шизофрении.

Для объяснения взаимосвязи враждебности с шизофренией мы будем опираться на биопсихосоциальную модель этиопатогенеза шизофрении, которая активно разрабатывается в клинических исследованиях [10]. В рамках системного подхода к этиопатогенезу шизофрении в качестве исходного принимается представление о том, что развитие шизофренического процесса определяется цепочкой факторов «уязвимости — диатеза — стресса». Согласно биопсихосоциальной модели биологическая уязвимость выступает в роли скрытого (клинически не выявляемого) основного фактора риска шизофрении, а психопатологический диатез есть явление более высокого порядка, которое проявляется в виде клинических признаков риска шизофрении, т. е. создает внешние выражения активизации ранее скрытых механизмов уязвимости. При этом между уязвимостью и диатезом существует «барьер уязвимости», нарушение которого сопровождается развитием психопатологического диатеза; но для того чтобы это произошло, интенсивность стрессовых факторов должна превысить «порог уязвимости». Точно так же между диатезом и болезнью существует «барьер диатеза» (адаптационный барьер), нарушение которого сопровождается переходом от клиники диатеза к клинике манифестного заболевания; при этом общая интенсивность стрессовых воздействий должна превысить «порог диатеза». При этом для манифестации шизофрении требуется констелляция как внутренних (индивидуальных), так и внешних факторДальнейшее развитие представлений об уязвимости связано с именем J. Zubin и B. Spring [64]. По мнению этих авторов, реализация генетической уязвимости происходит лишь в случае преодоления агентом среды порога уязвимости. Позднее I.I. Gottesman [38] выделил в явлении уязвимости варианты — генетическую уязвимость к заболеванию и уязвимость к факторам окружающей среды [38]. Генетическая уязвимость к шизофрении обусловливает развитие именно шизофрении, а уязвимость к факторам внешней среды — повышенную ранимость по отношению к разного рода стрессовым воздействиям.

В настоящее время одной из важных задач клинической психологии (прежде всего патопсихологии) является поиск психологических маркеров индивидуальной уязвимости при шизофрении. Многочисленные клинические исследования показали, что об уязвимости косвенно могут свидетельствовать различные маркеры:

— наследственная отягощенность шизофренией [15];

— соматическая конституция индивидуума. Так, среди больных шизофренией преобладает лептосомное телосложение [2, 8];

— нейроанатомические аномалии [51];

— эндокринная недостаточность [9];

— нарушение плавных движений глаз [31, 56 58];

— МРТ-признаки: уменьшение плотности нейронов в области гиппокампа [32], увеличение ширины переднего рога боковых желудочков в области хвостатого ядра [16];

— электрофизиологические изменения: латерализация церебральной дисфункции [60], гиперсинхронизация Д- и 0-активности [7], асимметрия кожной проводимости при повышении чувствительности кожи к болевым стимулам [31];

— атипичная физиологическая реактивность в виде снижения толерантности к стрессовым воздействиям [52];

— нарушение подвижности психических процессов [45];

— различные расстройства когнитивной сферы [4, 20];

— снижение уровня и устойчивости внимания [10];

— снижение интеллектуальной работоспособности и нарушения мышления [6, 10];

— недостаточность переработки информации [56];

— расстройства перцептивно-когнитивной сферы [11, 37];

— искажение самоидентификации и самооценки [10, 21];

— расстройства социального поведения и снижение адаптации [11, 20, 37].

Исследования психологической структуры, специфики и динамики враждебности у больных шизофренией, проводимые в НЦПЗ РАМН (С.О. Кузнецова), показали, что у больных шизофренией отмечается высокий уровень враждебности по сравнению с нормой. При этом враждебность является устойчивой характеристикой и не зависит от длительности заболевания. Наличие у больных категоричности мышления, наивного оптимизма, личностно-суеверного мышления, веры в справедливость и закономерность окружающего мира приводит к трудностям поведенческого и эмоционального совладания со стрессовыми воздействиями социальной среды, что в свою очередь приводит к повышению личностной уязвимости больных и развитию психического заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии враждебности на когнитивную, аффективную и личностную сферу индивидуума.

Заключение

Результаты многочисленных исследований в целом подтверждают роль враждебности в развитии и протекании как психических, так и соматических заболеваний.

Изучение психологических, физиологических, (биохимических, наследственных и других механизмов враждебности) открывает перед учеными широкий спектр возможностей профилактики и лечения серьезных соматических и психических заболеваний.

Среди направлений дальнейших психологических исследований враждебности следует отметить необходимость разработки и совершенствования психодиагностических методов, которые позволят производить точную и дифференцированную оценку враждебности, а также эффективных методов психотерапии враждебности.

Литература

1. *Артемьева Е.Ю.* Основы психологии субъективной семантики. М.: Наука; Смысл, 1999.
2. *Вайндрух Ф.А., Назаров К.Н.* Конституция и психозы // Журнал невропатологии и психиатрии. 1973. Вып. 1. С. 140–148.
3. *Ваксман А.В.* Враждебность и агрессивность в структуре депрессии (закономерности формирования, прогностическая значимость, терапия и социально-психическая адаптация): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. *Вид В.Д.* Психоаналитическая психотерапия при шизофрении. СПб., 1993. 236 с.
5. *Ениколопов С.Н., Садовская А.В.* Враждебность и проблема здоровья человека // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2000. №7. С. 59–64.
6. *ЗейгарникБ.В.* Патопсихология. М.: ИЦ «Академия», 2000. 208 с.
7. *Козловская Г.В., Калинина М.А., Горюнова А.В.* Электрофизиологические корреляты психических нарушений шизофренического спектра в раннем детском возрасте // Журнал неврологии и психиатрии. 1999. Вып. 3. С. 37–40.
8. *Корнетов Н.А.* Соматическая половая дифференциация больных шизофренией по некоторым антропометрическим показателям // Журнал невропатологии и психиатрии. 1989. Вып. 5. С. 97–102.
9. *Корнетов Н.А.* Взаимоотношения основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных // Журнал невропатологии и психиатрии. 1991. Вып. 7. С. 104–108.
10. *КоцюбинскийА.П. с соавт.* Шизофрения: уязвимость–диатез–стресс–заболевание. СПб.: Гиппократ+, 2004. 336 с.
11. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М., 1992.
12. *Леонтьев А.Н.* Образ мира // Избранные психологические произведения. М.: Педагогика, 1983. Т 2. С. 251–261.
13. *Мясищев В.Н.* Психология отношений / под ред. А.А. Бодалева. М., 1995.
14. *Мясищев В.Н.* Сознание как единство отражения действительности и отношения к ней человека // Проблемы сознания: материалы симпозиума. М., 1966. С. 126–132.
15. *Нуллер Ю.Л., Пегашова А.Е., КозловскийВ.Л.* Антиципация в семьях психически больных // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. № 2. С. 5–11.
16. *Орлова В.А., Савина Т.Д., Трубников В.И.* Структурные особенности мозга (по данным МРТ) и их функциональные связи в семьях больных шизофренией // Российский психиатрический журнал. 1998. Вып. 6. С. 48–56.
17. *Охматовская А.В.* Психологические особенности враждебности у больных с психосоматическим заболеванием (бронхиальная астма) / Дис. ... канд. псих. наук. М., 2001.
18. *Петренко В.Ф.* Основы психосемантики. Смоленск: Изд-во СГУ 1997.
19. *Петухов В.В.* Образ мира и психологическое изучение мышления // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 1984. №4. С. 13–20.
20. *Розум С.И.* Категория значения, процесс коммуникации и когнитивные нару-

шения при шизофрении // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 1998. №1. С. 9–12.
21. *Соколова Е.Т., Николаева В.В.* Особенности личности при пограничных расстройствах и соматических заболеваниях. SvR-Аргус, 1995.
22. *AngermeyerM.C.* Psychosom Med Psychoanal 1981; 27: 2: 133–142.
23. *Barefoot J.C.* Developments in the measurement of hostility // Hostility, coping and health / под ред. H.S. Friedman. Washington, DC: American Psychological Association. 1992.
24. *Biaggio M.K., Godwin W.H.* Relation of depression to anger and hostility constructs // Psychological Reports. 1987. Vol. 61. P 87–90.
25. *Blackburn I.M.* The pattern of hostility in affective illness // British Journal of Psychiatry. 1974. Vol. 125. P. 141–145.
26. *Bowlby J.* Attachment and loss (vol. 1): Attachment // London: Hogarth, 1969.
27. *Buss A.H.* The psychology of aggression // New York: Willey, 1961.
28. *Ching-Yen Chen, Chia-Yin Liu, and Yong-Yi Yang.* Correlation of panic attacks and hostility in chronic schizophrenia // Psychiatry and Clinical Neurosciences (2001), 55, 383–387.
29. *Costa P.T., Zonderman A.B., McCrae R.R., Williams R.B.* // Psychosom Med 1986; 48: 3–4: 283–285.
30. *DaddsM.R., GaffneyL.R., KenardyJ. etal.* // J Psychiat Res 1993; 27: 1: 17–26.
31. *Dawson M.E.* Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders // Schizophr. Bul. 1984. Vol. 10. P. 204–232.
32. *Deicken R.F., Zhou L., Shuff N.* Hippocampal neuronal dysfunction in schizophrenia as measuered by proton magnetic resonance spectroscopy // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 43. P. 483–488.
33. *Epstein S.* The self-concept revised, or a theory of a theory // American Psychologist. 1973. Vol. 28. P. 404–416.
34. *Fava G.A., Fava M., KellnerR. etal.* // Psychother Psychosom. 1981; 36: 2: 122–128.
35. *Fava G.A., Kellner R., MunariF. Et al.* // J Nerv Ment Dis. 1982; 170: 474–478.
36. *Free N.K., Winget C.N., Whitman R.M.* // Am J Psychiat. 1993; 150: 4: 595–599.
37. *GoldsteinM.J.* Psychosocial Issues // Schizophrenia Bul. 1987. Vol. 13. P. 157–173.
38. *Gottesman I.I.* Schizophrenia: The Epigenetic Puzzle. Ch. 3–7 // N.Y–Cambridge: University Press. 1982. P. 37–148.
39. *Graves P.L., Thomas C.B.* Themes of interaction in medical student's Rorschach responces as predictors of midlife health or disease // Psychosomatic Medicine. 1981; 43: 215–226.
40. *Janoff-Bulman R.* Assumptive worlds and the stress of traumatic events: Application of the schema construct // Social Cognition. 1989. Vol. 7. P. 113–136.
41. *Janoff-Bulman R.* Shattered Assumptions. Towards a New Psychology of Trauma // New York: The free press, 1992.
42. *Kelly G.A.* The Psychology of Personal Constructs // NewYork: Norton, 1955.
43. *Kevin T. Larkin, Ronald R. Martin, and Susan E. McClain.* Clinical Hostility and the Accuracy of Decoding Facial Expressions of Emotions // Journal of Behavioral Medicine. Vol. 25. № 3. 2002.

44. *Krantz D.S., Durel L.A.* Psychobiological substrates of the Type A behavioral pattern // Health Psychology. 1983; 2: 393–411.
45. *Lehman F.L.* Vocational rehabilitation in schizophrenia // Schiphr. Bull. 1995. Vol. 21. P. 652–654.
46. *Lehrer P.M., Isenberg S., Hochron S.M.* Asthma and emotion: a review // J Asthma 1993; 30(1): 5–21.
47. *Leiker M., Hailey B.J.* A link between hostility and disease: Poor health habits? // Behavioral medicine. 1988; 3: 129–133.
48. *Markus H.* Self-schemata and processing information about the self // Journal of Personality and Social Psychology. 1977. Vol. 35. P. 63–78.
49. *Marris P.* Loss and change // Garden City, NY: Anchor/Doubleday, 1975.
50. *Mayo P.R.* // Br J Soc Clin Psychol. 1967; 6: 63–68.
51. *McGlashan T.H.* Early Defection and Intervention With Schizophrenia: Rationale // Schizophr.Bull. 1996. Vol. 22. P. 201–222.
52. *Mednick S.A.* Breakdown in individuals at high risk for schizophrenia: possi-blopredispositional perinatal factors // Ment.Hyg. 1970. Vol. 54. P. 50–63.
53. *Meehl P.E.* Shizotaxia, shizotypy,schizophrenia // American Psychologist. 1962. Vol. 17. P. 827–837.
54. *Moore T.W., Paolillo J.G.* Depression: Influence of hopelessness, locus of control, hostility, and length of treatment // Psychological Reports. 1984. Vol. 54. P. 875–881.
55. *Moreno J.K., Selby M.J., Fuhriman A., Laver G.D.* Hostility in depression // Psychol Rep 1994; Dec 75:3 Pt 1 1391–1401.
56. *Nuechterlein K.H., Dawson M.E., Ventura J.* The vulnerability stress model of schizophrenia relapse: a longitudinal study // Acta Psychiatr.Scandinavica. 1994. № 382. P. 58–64.
57. *Schless A.P., Mendels J., Kipperman A., Cochrane C.* Depression and hostility // Journal of Nervous and Mental Disease. 1974. Vol. 159. P. 91–100.
58. *Siever L.* Biological markers studies in schizotypal personality disorders // Schizophr. Bul. 1985. Vol. 11. P. 564–575.
59. *Smith T.W.* Hostility and health: Current status of a psychosomatic hypothesis // Health psychology. 1992. Vol. 11. P. 139–150.
60. *Wheite C., Farley J., Charles P.* Chronic schizophrenic disorder 2. Reaction time, social performance and arousal // Brit.J.Psychiat. 1987. №150. P. 374–379.
61. *Williams R.B. Jr., Barefoot J.C., Shekelle R.B.* The health consequences of hostility // Anger and Hostility in cardiovascular and behavioral disorders / под ред. M.A. Chesney, R.H. Rosenman. Washington, DC: Hemisphere, 1985.
62. *Wessman A.E., Ricks D.F., Tyl M.M.* Characteristics and Concomitants of mood frustration in college woman // Journal of Abnormal and Social Psychology. 1960. Vol. 60. P. 117–126.
63. *Yesavage J.A.* Direct and indirect hostility and self-destructive behavior by hospitalized depressives // Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983. Vol. 68. P. 345–350.
64. *Zubin J., Spring B.* Vulnerability — a new view of schizophrenia // J. Abnorm. Psychol. 1977. Vol. 86. P. 103–126.

Е.М. Иванова, С.Н. Ениколопов

Психопатология и чувство юмора

Современная терапия психических расстройств. 2009. № 1. С. 19–24.

Чувство юмора традиционно считается атрибутом здоровья и психологического благополучия. И то, что при психических заболеваниях способность шутить и воспринимать юмор так или иначе страдает, очевидно. Однако изучение механизмов нарушения чувства юмора и остроумия при различных видах психопатологии все еще находится на начальном этапе. Исследования чувства юмора в клинической психологии можно объединить в два подхода: количественный и качественный [5, 20]. Первый — фиксирует «снижение» чувства юмора в результате психопатологии (например [17, 19, 37, 51, 54]), второй — предполагает наличие качественной специфики юмора у больных различных нозологических групп [6, 11, 12, 20, 24, 30, 40]. Так, Й. Ричман (1985), показал, что больные истерией предпочитают рассказывать сексуальные анекдоты, компульсивные пациенты — анальный юмор, психопаты — шутки о манипулировании другими, параноидальные больные — анекдоты о преследовании невинных жертв (Richman, 1985; цит. по [20]). В исследовании Н. Куипера и сотр. [31] больные психическими заболеваниями получили более низкие баллы по чувству юмора, однако при анализе результатов нозологических групп оказалось, что пациенты с разными заболеваниями получили разные баллы по разным опросникам чувства юмора [31, 33].

Дж. Форабоско [20] на основе анализа имеющихся клинических данных сделал вывод о том, что в целом при депрессии чувство юмора «снижается», при мании — «повышается», а при шизофрении меняется.

В исследовании Е.М. Ивановой, С.Н. Ениколопова, О.В. Митиной [7] было выявлено пять типов анекдотов, предпочтение/отвержение которых различается у больных шизофренией, аффективными расстройствами и здоровых людей: 1) юмор нелепости; 2) неприличные анекдоты; 3) юмор, дискриминирующий противоположный пол; 4) цинично-пессимистические анекдоты; 5) юмор, основанный на противоречии–разрешении противоречия. Три типа повторяют данные В. Руха [46], полученные на выборке психически здоровых людей, а циничнопессимистический характер и дискриминация противоположного пола в анекдоте, вероятно, являются специфическими факторами восприятия юмора при психопатологии.

Исследования чувства юмора у больных шизофренией

Наибольший интерес клиницистов привлекают особенности чувства юмора больных шизофренией. Специфика мышления, характерная для этих пациентов, называемая «палеологическим мышлением» (Arieti, 1950; цит. по [20]), недостат-

ком дифференциации между символом и объектом (Levin, 1957; цит. по [20]) или искажением процессов обобщений [2] обнаруживает сходство с механизмами юмора. В связи с этим больные шизофренией нередко могут восприниматься как остроумные люди. А. Верт и сотр. [55] представили анализ единичного случая наличия неординарного чувства юмора у взрослой женщины с аутизмом, которое, по их мнению, можно рассматривать как искажение в развитии психических функций, характерное для аутизма в целом, по аналогии, например, с необычными способностями к счету. Однако если юмор базируется на одновременном сосуществовании «нормальной» и «юмористической» логики, то у больных шизофренией, как правило, эта способность снижается [20]. Результаты эмпирических исследований свидетельствуют о том, что больные шизофренией в целом не более остроумны, чем здоровые люди [18, 45]. Являются ли они менее остроумными, т. е. снижается ли чувство юмора при шизофрении, остается дискуссионным тезисом.

Большинство исследователей предполагают, что больные шизофренией действительно испытывают трудности при восприятии юмора [15, 37, 51, 56]. Однако ряд авторов подчеркивает, что чувство юмора больных шизофренией страдает не в целом, но скорее нарушаются отдельные его компоненты. Так, Н. Куипер с соавт. [32] оценивали чувство юмора у больных шизофренией по стандартным шкалам: ситуативных юмористических реакций (SHRQ), любви к юмору (SHQ-LH), использованию юмора в качестве копинга (CHS) и шкале метакоммуникативной сензитивности (SHQ-MS). Результаты показали, что в отличие от депрессивных пациентов, у больных шизофренией чувство юмора «снижается» лишь по первым двум показателям [32, 33].

Дж. Полимени и Дж. Рейсс [43] показали, что у больных шизофренией нарушается узнавание юмора. Они предлагали испытуемым набор комических рисунков с подписями. У некоторых рисунков подписи меняли местами, так что их юмористичность существенно снижалась или пропадала вовсе. Испытуемые должны были отметить картинки с измененными подписями (несмешные). Полученные результаты свидетельствуют о нарушении восприятия юмора у больных шизофренией, по сравнению со здоровыми людьми. При этом степень нарушения коррелировала с баллом по когнитивному компоненту шкалы позитивных и негативных синдромов PANSS и не зависела от выраженности психопатологической симптоматики по той же шкале.

Аналогичные данные были получены в наших исследованиях [6, 8]. Испытуемым предъявляли набор фраз, среди которых были юмористические, неюмористические и остроумные афоризмы. Предлагалось разделить фразы на юмористические и неюмористические. Было установлено, что для больных приступообразно-прогредиентной шизофренией, в отличие от здоровых людей и больных аффективными расстройствами и вялотекущей шизофренией, характерно нарушение узнавания или распознавания юмора, которое коррелирует с выраженностью интеллектуальных нарушений — искажением процессов обобщений [8]. При этом способность к распознаванию юмора оказывается диагностически значимой, поскольку позволяет дифференцировать вялотекущую и приступообразно-прогредиентную формы шизофрении.

Качественный анализ интерпретаций анекдотов пациентами позволил описать некоторые эмоционально-личностные механизмы нарушения восприятия юмора у больных шизофренией и аффективными расстройствами: снижение эмоциональной вовлеченности в результате уплощения эмоций и идентификация с высмеиваемым персонажем вследствие паранойяльных тенденций [4, 6]. Однако эти показатели с трудом поддаются формализованному измерению.

В одном из исследований больных шизофренией просили не только оценивать предложенные анекдоты, но и отмечать среди них знакомые [7]. Полученные результаты показали, что больные шизофренией знают или помнят меньшее количество анекдотов, по сравнению со здоровыми людьми и больными аффективными расстройствами. При этом количество знакомых анекдотов коррелирует с выраженностью интеллектуальных нарушений по типу искажения процессов обобщений. Чем больше выраженность нарушений мышления, тем труднее больному становится понимать юмор. Это приводит к формированию негативного отношения к юмору, усилению аутизации и снижению мотивации на запоминание анекдотов.

Данные последних исследований показали, что чувство юмора при шизофрении не только и не столько «снижается», сколько меняется, приобретает специфику. Используя типологию приемов остроумия, предложенную А.Н. Луком [11, 12], нами [7] показано, что больные шизофренией предпочитают анекдоты, основанные на парадоксе и сравнении по отдаленному признаку. Парадокс, по А.Н. Луку [11, 12], заключается в нахождении глубокого смысла в бессмыслице, что близко к понятию резонерства — симптома, характерного для больных шизофренией. Склонность сопоставлять объекты по отдаленному (или латентному) признаку может быть основой как креативности и остроумия, так и искажения процессов обобщений при шизофрении.

Юмор нелепости включает анекдоты, основанные на таких приемах остроумия, как нелепость и совмещение планов (при которых за высокими словами скрывается простота, глупость, невежество). Смысл подобного юмора заключается не столько в усмотрении комического противоречия, сколько в нелепости, абсурдности самой ситуации. Фактор неприличного юмора имеет отрицательный полюс, объединяющий шутки нейтральные, универсальные, которые можно рассказать в любом обществе. Анекдоты, дискриминирующие противоположный пол, образующие один из факторов, также имеют противоположность: Это чересчур агрессивный юмор над противоположным полом. Это привело к предположению о том, что смысл дискриминирующих женщин (мужчин) анекдотов — все-таки флирт, установление отношений между полами. Циничнопессимистический юмор объединяет шутки, выражающие циничное отношение к жизни, разочарование, пессимизм, уверенность в худшем положении дел. Он включает анекдоты, основанные на таких приемах, как парадокс и ирония. Последний фактор содержит анекдоты, понимание которых требует догадки, расшифровки, реинтерпретации смысла. Это так называемые «интеллектуальные» анекдоты, если противопоставить их юмору нелепости, то понимание их требует большего эмоционального включения. Анекдоты данной группы основаны на

таких приемах, как двойное истолкование, сравнение по отдаленному признаку, обратное сравнение и др. Восприятие этого юмора сходно с эстетическим удовольствием от остроумного решения интеллектуальной задачи.

Анализ оценок пациентами анекдотов данных пяти факторов показал, что больные приступообразно-прогредиентной шизофренией предпочитают анекдоты, дискриминирующие противоположный пол. Возможно, такие шутки наиболее просты для распознавания юмора в силу четкого обозначения объекта осмеяния. При выраженном искажении процессов обобщений больные шизофренией предпочитают юмор, основанный на разрешении противоречия, что формирует особое «шизотипическое» чувство юмора, описанное клиницистами (например, Arieti, 1950 и Levin, 1957; цит. по [20]). То, что больные приступообразно-прогредиентной шизофренией предпочитают анекдоты, основанные на разрешении противоречия, хорошо соотносится со снижением у них способности к узнаванию юмора среди неюмористической информации. Известно, что эти больные плохо понимают контекст интеракции. Другими словами, они не чувствуют, шутит ли собеседник или говорит серьезно. Поэтому при узнавании юмора они могут опираться лишь на когнитивную его составляющую — разрешение противоречия. Однако разрешение противоречия не всегда связано с комизмом.

Предпочтения анекдотов при вялотекущей шизофрении формируются в зависимости от преобладания у больного эмоциональных или когнитивных нарушений. Чем больше выраженность аффективного компонента, тем вероятнее предпочтение больным цинично-пессимистического юмора и неприятие неприличных анекдотов (что характерно для депрессивного синдрома). При нарастании интеллектуального дефекта пациент, скорее, предпочтет анекдоты, основанные на разрешении противоречия и дискриминирующие противоположный пол. Таким образом, одним из результатов исследования является демонстрация возможности оценки структуры в клинической диагностике с помощью юмора [7, 8].

Тематический анализ анекдотов чаще применяется при исследовании депрессии (Fasolo, Gambini, 1991; цит. по [20, 23, 52]). Однако получены данные о том, что больные приступообразно-прогредиентной шизофренией, как и пациенты с маниакальным синдромом, могут предпочитать и сексуальный юмор, и анекдоты на тему алкоголизма и наркомании [7].

Долгое время в психологии юмора наблюдалась тенденция к переоценке позитивного влияния чувства юмора на психическое и физическое здоровье человека. Однако за последние 20 лет в результате анализа многочисленных противоречивых данных большинство исследователей стали приходить к выводу о том, что позитивными свойствами обладает не юмор в целом, а некоторые из его компонентов [28, 31, 39]. Р. Мартин [39] разработал опросник для оценки как адаптивных, так и дезадаптивных стилей юмора, который был переведен и апробирован на российской выборке [1].

Данные клинического исследования Д.И. Ивановой [3] показали, что у больных шизофренией снижена выраженность аффилиативного, самоподдерживающего и агрессивного стилей юмора по сравнению со здоровыми людьми. Однако уровень самоуничижительного стиля юмора не отличается от группы

нормы. Кроме того, в данном исследовании выявлялись взаимосвязи использования того или иного стиля юмора с действием различных защитных механизмов и копинг-механизмов. Было показано, что у больных шизофренией, в отличие от здоровых людей, самоподдерживающий и самоуничижительный стили юмора положительно коррелируют с защитным механизмом интеллектуализации (который развит у них в большей степени, чем у здоровых людей), а аффилиативный юмор — с отрицанием. У больных шизофренией самоуничижительный юмор положительно связан с копингом самоконтроля, в то время как у психически здоровых людей эта связь отрицательна. Несмотря на то что у больных шизофренией более развита копинг-стратегия дистанцирования, по сравнению со здоровыми людьми, это не связано с большей способностью использовать те или иные стили юмора. В целом больные шизофренией оценивают свою остроумность и эффективность своего копинг-поведения ниже, чем здоровые люди.

Таким образом, при шизофрении, в связи с искажением процессов обобщения, снижается способность к узнаванию юмора. Снижение эмоциональной вовлеченности и склонность к идентификации с высмеиваемым персонажем препятствуют получению удовольствия при восприятии юмора, больные не склонны запоминать анекдоты. Больные шизофренией предпочитают шутки, основанные на парадоксе и сравнении по отдаленному признаку. Эти пациенты выше оценивают анекдоты, основанные на дискриминации противоположного пола и на разрешении противоречия. При наличии в клинической картине депрессивного синдрома больные шизофренией предпочитают также цинично-пессимистический юмор и отвергают неприличные анекдоты.

Исследования чувства юмора у больных аффективными расстройствами

Широко распространено мнение о том, что депрессия и чувство юмора имеют обратную связь [17, 31–33, 54]. Это соответствует здравому смыслу и самому определению депрессивного синдрома, для которого характерны тенденции к самообвинению, самоуничижению, самокритике [27, 28]. Однако даже при депрессии, восприятие юмора страдает не тотально, а лишь на уровне отдельных компонентов.

Как правило, интеллектуальное понимание соли анекдотов остается сохранным (см, например, Fasolo, Gambini, 1991; цит. по [20, 6]).

Клиническая картина депрессивного синдрома препятствует переживанию веселья и смеху. Тем не менее, в исследовании Е.М. Ивановой, С.Н. Ениколопова и О.В. Митиной [7, 8] различия по выраженности смеховой активности в группах больных аффективными расстройствами и шизофренией оказались незначимыми, хотя обе группы с высокой значимостью отличались от здоровых людей. Этот результат может объясняться, с одной стороны, тем, что депрессивный синдром нередко сопровождает и шизофрению. С другой стороны, снижение смеховой ак-

тивности у пациентов с разной психопатологией может объясняться самим фактом заболевания и стационирования.

Несмотря на снижение смеховой активности, больные с депрессивным синдромом способны получать удовольствие при восприятии юмора. Так, Ф. Фасоло и Ф. Гамбини показали, что депрессивные пациенты оценивают шутки на тему депрессии даже выше, чем медсестры клиники (Fasolo F., Gambini F., 1991; цит. по [20]).

Е.М. Иванова, С.Н. Ениколопов и О.В. Митина [7] показали, что у больных аффективными расстройствами значимо чаще вызывают смеховую реакцию анекдоты, основанные на совмещении планов или смешении стилей. По А.Н. Луку [11, 12] смысл этого приема сходен с клиническими проявлениями аффективных расстройств, для которых характерна резкая смена противоположных состояний.

Больные с депрессивным синдромом не любят неприличные анекдоты [7]. Это может объясняться либо снижением сексуального интереса, либо общим снижением уровня экспансии этих больных, поскольку неприличный юмор связан с определенной долей эпатажа.

Суицидальные пациенты предпочитают юмор на тему смерти [23] и склонны рассказывать интропунитивные анекдоты, где страдает главный персонаж [52]. Противоречащие результаты были получены в исследовании Е.М. Ивановой, С.Н. Ениколопова и О.В. Митиной [7], которые выявили отвержение депрессивными больными анекдотов на темы болезни и смерти, однако в последнем случае контролировалась выраженность депрессии, а не суицидальных тенденций как таковых. Так или иначе, необходимы дальнейшие исследования предпочтений этих пациентов с сопоставлением как стимульного материала разных исследований, так и характеристик клинических групп больных.

По некоторым данным, больные с депрессивным синдромом предпочитают «депрессивный» юмор (Fasolo F., Gambini F., 1991; цит. по [20, 26]). Однако в исследовании Е.М. Ивановой, С.Н. Ениколопова, О.В. Митиной [7], несмотря на то что эта тенденция выявлялась, она не достигала уровня значимых различий. Напротив, оказалось, что цинично-пессимистический юмор выше оценивают пациенты с маниакальным синдромом, чем депрессивным.

Наибольшей противоречивостью характеризуется чувство юмора пациентов с маниакальным синдромом. Широко известно, что такие больные часто шутят, смеются и хихикают (например, [24]). Патологическая раскрепощенность этих пациентов выражается, в частности, в предпочтении ими сексуального юмора и анекдотов на тему алкоголизма и наркомании [7]. Интересно, однако, что пациенты с маниакальным синдромом предпочитают цинично-пессимистические анекдоты, причем оценивают их выше, чем больные с депрессией. Этот факт дает возможность объединить два трудно сочетаемых взгляда на маниакальное состояние. С одной стороны, мания, по определению, предполагает наличие эйфории, желание шутить и беспричинный смех. С другой стороны, в психологии маниакального состояния есть стремление к юмору депрессивному. Полученные результаты позволяют говорить о том, что в маниакальном состоянии возникает стремление к юмору, но не к любому, а к особому его виду: цинично-пессимистическому, т. е., по сути своей — депрессивному.

Таким образом, при депрессии у больных в целом снижается способность получать удовольствие от юмора и выраженность смеховой активности, при этом сохраняется способность к пониманию соли шутки. Эти пациенты отличаются неприятием неприличного юмора. Они предпочитают «депрессивный» юмор, анекдоты, в которых главный персонаж каким-либо образом страдает, и шутки на тему смерти, а также анекдоты, основанные на совмещении планов или смешении стилей.

Пациенты с маниакальным синдромом склонны шутить и смеяться, они любят сексуальный юмор и анекдоты на тему алкоголизма и наркомании. В то же время эти больные, как и больные в депрессивном состоянии, предпочитают цинично-пессимистические анекдоты.

Исследования чувства юмора у больных с тревожными расстройствами

Взаимосвязь между получением удовольствия от шутки и тревожностью неоднозначна даже в контексте психического здоровья. Большинство исследователей соглашаются с тем, что тревожность снижает эффект комизма [19, 31, 32, 34].

Дж. Дорис и Е. Фирман отбирали студентов с высокой и низкой тревожностью и предлагали им оценивать юмористические картинки, характеризовавшиеся агрессивным, сексуальным либо абсурдным юмором [19]. Результаты показали, что высоко тревожные пациенты оценивают ниже все шутки.

А. Бланк и сотр. (Blank A. et al., 1983; цит. по [20]) просили испытуемых оценивать психотерапевтические интервенции, содержавшие юмор, в сравнении с серьезными и обнаружили, что только низко тревожные пациенты оценивают шутливые интервенции выше, чем серьезные.

Клинические данные свидетельствуют о том, что высокий уровень тревожности снижает эффект комизма при восприятии юмора (см, например, Forabosco G., 1997). Так, Я. Левайн и Р. Абельсон [34] предлагали врачам-психиатрам оценить ряд юмористических картинок по тому, насколько они могут повысить тревогу у тревожных больных. Затем картинки предъявлялись группам здоровых испытуемых, больным шизофренией и пациентам с тревожными расстройствами. Регистрировалась поведенческая реакция на восприятие стимула (смех) и его оценка. В целом оценки здоровых испытуемых оказались не связанными с тревожностью содержания картинок, в то время как обе группы остальных пациентов предпочитали низко тревожные картинки.

Однако влияние фактора тревожности на возникновение чувства смешного не всегда однозначно, оно зависит от уровня интеллектуальной сложности шутки. Повышенный фон тревоги затрудняет понимание юмора, таким образом повышая субъективную сложность шутки. Поэтому в случае простой шутки тревога может повышать эффект комизма [57]. Примером может служить истерический смех, провоцируемый малейшим поводНарушения чувства юмора у тревожных больных описаны психоаналитиками. Помимо распространенного мнения о том,

что чувство юмора может снижаться вследствие работы защитных механизмов [14, 35], обсуждается феномен неосознаваемых шуток, когда человек говорит смешные вещи, не осознавая их комичности [16, 42].

Таким образом, в целом можно сказать, что тревожность снижает эффект комизма при восприятии юмора. Однако имеющиеся эмпирические данные не позволяют увидеть различия между высоким уровнем тревожности у здоровых людей и тревожностью как клиническим синдромом. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований.

Исследование гелотофобии (патологического страха насмешки)

Одним из перспективных и быстро развивающихся направлений психологии юмора является изучение феномена гелотофобии, или патологического страха показаться смешным или стать объектом юмора [48]. Впервые феномен гелотофобии выделил и описал на клиническом материале М. Титц [53]. Он понимал гелотофобию как особую форму социофобии, при которой пациенты испытывают тревогу, связанную со страхом осмеяния другими, и убеждены, что они смешны, что с ними «что-то не так». Такие больные избегают общения с другими людьми, стараются не попадаться им лишний раз на глаза, потому что подозревают, что другие постоянно ищут в них доказательства их нелепости, чудаковатости. В случае выраженного проявления страха насмешки возникает «синдром Пиноккио» [53], при котором больные не способны воспринимать юмор позитивно и непринужденно. Они реагируют на улыбки и незлобивый юмор таким образом, что становится очевиден их страх. Их манера общения, особенно пантомимика, выдают их скованность и производит странное впечатление. Для таких больных характерно мышечное напряжение вплоть до онемения и психофизиологические симптомы, типичные для тревоги: учащение сердцебиения, тремор мышц, сухость в горле, заикание. Отличительной чертой больных гелотофобией, в сравнении с больными социофобией, являются неловкие, несуразные движения. «Деревянный вид» — важный критерий клинической оценки гелотофобии, поэтому М. Титц [53] проводит параллель с фигурой Пиноккио.

Чувство юмора больных гелотофобией характеризуется также тем, что они смеются неохотно, против воли; близко к сердцу воспринимают юмористические замечания со стороны других людей, могут шутить только в окружении очень близких людей, воспринимают доброжелательные шутки окружающих как насмешку над собой. Их смех часто неестественен и неуместен, они часто не понимают смысла шуток или понимают его неверно. Юмор для них — соревнование, они язвительны и презрительны, смеются чаще «над другими», чем «с другими», не используют чувство юмора в качестве копинг-механизма. Больные с гелотофобией, как правило, либо смеются над всем и всеми, либо вовсе не смеются [48].

А. Рух и Р. Пройер [48] разработали опросник по выявлению гелотофобии, который недавно был переведен на русский язык и апробирован Е. Стефаненко.

Часть утверждений опросника имеет непосредственное отношение к специфической феноменологии гелотофобии, другие описывают феномены, встречающиеся и при других формах психопатологии. Первоначальный вариант опросника содержит 46 утверждений, описывающих: 1) проявления убежденности в собственной нелепости и смехотворности; 2) возможные предпосылки гелотофобии (насмешки в детстве); 3) возможные последствия гелотофобии (избегание социальных ситуаций, в которых усматривается вероятность показаться смешным другим людям). Позже была предложена сокращенная версия опросника из 15 утверждений [50].

В целях эмпирической верификации описываемого феномена В. Рух и Р. Пройер [48] сравнили баллы, полученные по опроснику гелотофобии у больных гелотофобией (группа была предоставлена автором понятия М. Титцем); больных с «атипичной депрессией» (основанной на чувстве стыда, а не вины); больных с типичной депрессией и группой психически здоровых людей. Результаты показали, что на вопросы, связанные с переживанием чувства стыда и социальным избеганием, больные с гелотофобией и атипичной депрессией отвечали одинаково и значимо отличались от двух других групп. Но по утверждениям, отражающим специфические симптомы страха осмеяния, больные гелотофобией получили значимо более высокие баллы, чем испытуемые всех других групп, которые мало отличались между собой. Таким образом, синдром гелотофобии выделяется как относительно самостоятельный [48].

Для валидизации опросника гелотофобии В. Рух и сотр. провели также два эксперимента. В одном из них больным с гелотофобией и здоровым испытуемым предъявлялись аудиозаписи смеха с различной эмоциональной окраской [47]. Предлагалось оценить эмоциональное состояние смеющегося, а также собственную эмоциональную реакцию на данный смех. Оказалось, что больные с гелотофобией чаще, чем здоровые испытуемые, воспринимают смех как негативно окрашенный, агрессивный. Особенно ярко это проявлялось при оценке позитивно мотивированного смеха. Больные с гелотофобией в большинстве случаев оценивали позитивный смех как негативный, а негативный — еще негативнее. Таким образом, больные с гелотофобией практически не различают позитивно и негативно мотивированный смех.

В другом эксперименте использовался рисованный тест гелотофобии, сконструированный по аналогии с тестом Розенцвейга. Испытуемым предъявлялись картинки с изображениями более или менее неопределенных ситуаций, которые можно было интерпретировать как насмешку одного или нескольких персонажей над другим. Было показано, что больные с гелотофобией интерпретируют неопределенную ситуацию как ситуацию высмеивания и демонстрируют страх подобных ситуаций [47].

В исследовании Дж. Форабоско и сотр. было показано, что больные психическими заболеваниями в целом получают более высокий балл по опроснику гелотофобии [20]. Наиболее выражен синдром гелотофобии у больных шизофренией и пациентов с расстройствами личности, по сравнению с пациентами с расстройствами настроения, тревожными расстройствами и пищевыми расстройствами.

Кроме того, выраженность гелотофобии позитивно связана с длительностью заболевания.

Результаты отечественного исследования, проведенного Е. Стефаненко, подтверждают большую выраженность гелотофобии у пациентов психиатрической клиники в сравнении со здоровыми людьми [25]. При этом не удалось обнаружить связей между гелотофобией, с одной стороны, и агрессивностью, использованием агрессивного стиля юмора и уровнем притязаний, с другой. Интересно, что в контрольной группе гелотофобия оказалась больше связана с переживанием стыда, измеряемого по шкале Дембо–Рубинштейна, в то время как у больных психическими заболеваниями гелотофобия, скорее, была связана с переживанием страха, измеренного по той же методике.

В настоящее время вопрос о том, правомерно ли и оправданно ли выделение гелотофобии как психопатологического синдрома, остается дискуссионным. Его проявления пересекаются с социофобическим синдромом В. Руха и Р. Пройера [48]. Эмпирически было подтверждено отличие таких больных от пациентов с типичной депрессией и депрессией стыда [48]. Учитывая данные, полученные Дж. Форабоско [21], можно предположить, что в эту группу попали больные с большей выраженностью шизоморфных симптомов. Феномен гелотофобии также хорошо соотносится со склонностью к идентификации с высмеиваемым персонажем у больных психическими расстройствами [6]. Однако пока нет данных о прогностической значимости синдрома гелотофобии. Несмотря на то что впервые феномен гелотофобии был выделен на клиническом материале, в настоящее время его исследование преимущественно проводится в контексте дифференциальных различий у здоровых людей. Учитывая описанные выше различия в проявлениях гелотофобии у здоровых людей, трудно сказать, насколько эти результаты можно экстраполировать на больных с психическими расстройствами. Так или иначе, необходимы дальнейшие исследования гелотофобии в клинике.

Наряду с феноменом гелотофобии, в последние годы были выделены и описаны противоположная ей склонность становиться объектом юмора (гелотофилия) и склонность к высмеиванию других людей (катагеластицизм) [50]. Однако, несмотря на значимость этих феноменов для клинической психологии, их изучение на материале психопатологии ожидает нас в будущем.

Заключение

Использование юмора в качестве инструмента клинической диагностики, очевидно, является привлекательным, поскольку повышает мотивацию и эмоциональную включенность как пациента, так и врача или психолога, может сокращать время обследования. Однако научное обоснование такого диагностического приема пока только делает первые шаги. Данные первых исследований в этой области свидетельствуют о том, что у больных шизофренией нарушается узнавание юмора, у больных депрессией и тревожными расстройствами снижается спо-

собность смеяться и получать удовольствие от юмора, характер психопатологии определяет предпочтение и/или отвержение различных приемов комизма и его тем. Следующим шагом должно стать создание формализованных диагностических методик, основанных на использовании юмора.

В заключение стоит упомянуть о целом направлении работ, посвященных использованию юмора в психотерапевтических целях. Так, например, в одном из исследований больным шизофренией систематически и в течение длительного времени показывали комедийные фильмы (а контрольной группе больных — некомедийные фильмы) [22]. Результаты показали, что, по мнению персонала, у пациентов экспериментальной группы снижались вербальная (но не поведенческая) агрессия, тревога и депрессия, напряжение; сами же пациенты отмечали повышенную социальную поддержку со стороны медперсонала.

В настоящее время все большей популярностью начинают пользоваться различные виды юморотерапии, начиная от тренингов остроумия [9, 10, 41] и заканчивая клоунадой в онкологических стационарах. Создаются международные ассоциации, пропагандирующие данный подход к терапии различных заболеваний — например, Американская ассоциация терапевтического юмора (ААТН — American Association for Therapeutic Humor).

Результаты эмпирических исследований представляют противоречивые данные о том, насколько позитивно влияния юмора на психическое здоровье и психологическое благополучие [38], поэтому, вероятно, стоит говорить о различных механизмах или видах чувства юмора, одни из которых могут быть терапевтичными и способствовать адаптации, а другие — нейтральными или даже антитерапевтичными.

В рамках психотерапевтических работ эта дискуссия основана на восприятии чувства юмора в качестве показателя психического и психологического здоровья, с одной стороны, и защитного механизма — с другой. В связи с этим различные авторы приводят аргументы «за» и «против» применения юмора в психотерапии [29, 30, 36, 42, 44].

Литература

1. *Ениколопов С.Н., Иванова Е.М., Зайцева А.С.* Апробация опросника Р. Мартина на стили юмора. Материалы IV Всероссийского съезда Российского общества психологов. Ростов н/Д. 18–21 сентября 2007; 1: 357.
2. *Зейгарник Б.В.* Патопсихология. М.: Изд-во МГУ, 1986.
3. *Иванова Д.И.* Юмор, защитные механизмы и копинг-стратегии у больных с психическими расстройствами: Дипломная работа, выполненная под руководством С.Н. Ениколопова. 2008.
4. *Иванова Е.М.* Психологические механизмы нарушения чувства юмора при психических заболеваниях. Качественный анализ. В.М. Бехтерев и современная психология. Материалы докладов всероссийской научно-практической конференции. Т. 2/ ред. Л.М. Попов. Казань: КГУ. 29–30 сентября 2005; 144–151.
5. *Иванова Е.М., Ениколопов С.Н.* Исследования чувства юмора в психологии (обзор) // Вопросы психологии. 2006; 4: 122–133.

6. *Иванова Е.М., Ениколопов С.Н., Максимова М.Ю.* Психологические механизмы нарушения чувства юмора при шизофрении и циклотимии // Психиатрия. 2008; 3: 60–65.
7. *Иванова Е.М., Ениколопов С.Н., Митина О.В.* Нарушения чувства юмора при шизофрении и аффективных расстройствах // Вопросы психологии. 2008; 1: 45–57.
8. *Иванова Е.М., Ениколопов С.Н., Митина О.В.* Нарушение распознавания юмора у больных шизофренией // Психологический журнал. 2008.
9. *Иванова Т.В.* Обучающая программа «Восприятие комического» // Журнал практического психолога. 1998; 5: 57–61.
10. *Иванова Т.В*. Остроумие и креативность // Вопросы психологии. 2002; 1–2: 76–87.
11. *Лук А.Н.* О чувстве юмора и остроумии. М., 1968.
12. *Лук А.Н.* Юмор, остроумие, творчество. М.: Искусство, 1977.
13. *Мартин Р.* Психология юмора. СПб.: Питер, 2008.
14. *Фрейд З.* Остроумие и его отношение к бессознательному // «Я» и «Оно». Тбилиси, 1991.
15. *Asperger H*. Autistic Psychopathy in Childhood / Frith U. (ed.) Autism and Asperger Syndrome. Cambrige: Cambrige University Press. 1992; 37–92.
16. *Barry R.R.* Recognizing Unconscious Humor in Psychoanalysis / Strean H. S. (ed.) The Use of Humor in Psychotherapy. Northvale. NJ: Jason Aronson, 1994.
17. *Deaner S.L., McConatha J.T*. Relationship of humor to depression and personality // Psychological Reports. 1993; 72: 755–763.
18. *Derks P., Leichtman H.M., Carroll P.J.* Production and judgement of «humor» by schizophrenics and college students // Bulletin of the Psychonomic Society. 1975; 6: 300–302.
19. *Doris J., Fierman E.* Humor and Enxiety / Levine J. (ed.) Motivation in Humor. New York, 1969.
20. *Forabosco G.* The ill side of humor: Pathological conditions and sense of humor. The Sense of Humor: explorations of a personality characteristic / Ed. W. Ruch. N.Y.: Mouton de Gruyter, 2007; 271–292.
21. *Forabosco G., Ruch W., & Nucera P.* (in press). The fear of being laughed at among psychiatric patients. Humor: International Journal of Humor Research.
22. *Gelkopf M., Kreitler S., Sigal M*. Laughter in a psychiatric ward: Somatic, emotional, social and clinical influences on schizophrenic patients // Journal of Neurvous and Mental Diseases. 1993; 181: 283–295.
23. *Goldsmith L.A.* «The capacity for adaptive regression and humor and its relation to suicide lethality» in: L. Bellak, L. A. Goldsmith (eds.) The Broad Scope of Ego Function Assessment. New York: Wiley, 1984; 362–375.
24. *Haig R.A.* The anatomy of humor: Biopsychosocial and therapeutic perspectives. Springfield, IL: Thomas. 1988.
25. *Ivanova A., Stefanenko E., Enikolopov S.* Gelotophobia in structure of mental illness. Paper presented at the 20th annual conference of the International Society for Humor Studies. Alcal3 de Henares, Spain, July 7–11, 2008.

26. *Kantor M.* The human dimension of depression: A practical guide to diagnosis, understanding, and treatment. New York: Praeger, 1992.
27. *Kirsh G.A., Kuiper N.A.* Individualism and relatedness themes in the context of gender, depression, and a self-schema model of emotion // Canadian Psychology. 2002; 43: 76–90.
28. *Kirsh G.A., Kuiper N.A.* Positive and negative aspects of sense of humor: Associations with the constructs of individualism and relatedness // Humor: International Journal of Humor Research. 2003; 16–1: 33–62.
29. *Kubie L.S.* The Destructive Potential of Humor in Psychotherapy / Strean H. S. (ed.) The Use of Humor in Psychotherapy. Northvale N.J. 1994.
30. *Kuhlman T.L.* Humor and psychotherapy. Homewood, III.: Dow Jones- Irwin. 1984.
31. *Kuiper N.A., Martin R.A.* Is sense of humor a positive personality characteristic? // W. Ruch (ed.) The sense of humor: Explorations of a personality characteristic. Berlin; New York: Mouton de Gruyter. 1998; 179–202.
32. *Kuiper N., Martin R., Olinger J., Kazarian S. and Jett O J.* Sense of humor, self-concept, and psychological well-being in psychiatric inpatients // Humor: International Journal of Humor Research. 1998; 11: 4: 357–381.
33. *Kuiper N., Olinger J.* Humor and mental health / Friedman H. (ed.) Encyclopedia of Mental Health 2. San Diego CA: Academic Press. 1998; 445–457.
34. *Levine J., Abelson R.* Humor as a Disturbing Stimulus / J. Levine (ed.) Motivation in Humor. New York: Atherton Press. 1969.
35. *Levine J., Redlich F.C.* Intellectual and emotional factors in the appreciation of humor // Journal of General Psychology. 1960; 62: 25–35.
36. *Marcus N.N.* Treating Those Who Fail to Take Themselves Seriously: Pathological Aspects of Humor / Strean H.S. (ed.) The Use of Humor in Psychotherapy. Northvale NJ: Jason Aronson. 1994.
37. *Marjoram D., Tansley H., MacIntyre D., Miller P., Owens D., Johnstone E., Lawire S.* Mind Reading Cartoons: a Pictorial Theory of Mind Study in People with Schizophrenia // Schizophrenia Research. Abstracts of the XIIth biennial winter workshop on schizophrenia. Davos. Switzerland. 7–13 Feb. 2004.
38. *Martin R.A.* Humor, Laughter, and Physical Health. Methodological Issues and Research Findings. // Psychological Bulletin. July 2001; 127: 4: 504–519.
39. *Martin R.A., Puhlik-Doris P., Larsen G., Gray J., Weir K.* Individual differences in uses of humor and their relation to psychological well-being: Development of the Humor Styles Questionnaire // Journal of Research in Personality. 2003; 37: 48–75.
40. *Moody R.A.J.* (1978) Laugh after laugh: The healing power of humor. Jacksonville, FL: Headwater Press.
41. *Nevo O., Aharonson H., Klingman A.* The development and evaluation of a systematic program for improving sense of humor / W. Ruch (ed.) The Sense of Humor: Explorations of a Personality Characteristic. Berlin–New York: Mouton de Gruyter. 1998; 384–404.
42. *Poland W.S.* The gift of laughter / Strean H. S. (ed.) The Use of Humor in Psychotherapy. Northvale NJ: Jason Aronson, 1994.
43. Polimeni J., Reiss J.P. Humor perception deficits in schizophrenia // Psychiatry Research. 2006; 141: 229–232.

44. *Prerost F.J.* Humor as an Intervention Strategy / Strean H.S. (ed.) The Use of Humor in Psychotherapy. Northvale NJ: Jason Aronson, 1994.
45. *Rosin S.A., Cerbus G.* Schizophrenics' and college students' preference for and jadgement of schizophrenic versus normal humorous captions // Journal of Psychology. 1984; 118: 189–195.
46. *Ruch W.* Assessment of appreciation of humor: Studies with the 3 WD humor test // Butcher J.N., Spielberger C.D. (eds.) Advances in Personality Assessment. Hillsdale. NJ: Erlbaum, 1992; 9: 27–75.
47. *Ruch W., Altfreder O., & Proyer, R.T.* (in press). How do gelotophobes interpret laughter in ambiguous situations? An experimental validation of the concept. Humor: International Journal of Humor Research.
48. *Ruch W., Proyer R.T.* The fear of being laughed at: Individual and group differences in Gelotophobia. Humor // International Journal of Humor Research. 2008; 21: 1: 47–67.
49. Ruch W., Proyer R.T. Who is gelotophobic? Assessment criteria for the fear of being laughed at // Swiss Journal of Psychology 2008; 67: 1: 19–27.
50. *Ruch W., Proyer R.T.* (in press). Extending the study of gelotophobia: On gelotophiles and katagelasticists. Humor: International Journal of Humor Research.
51. *Senf R., Huston P.E., Cohen B.D.* The use of comic cartoons fro the study of social comprehension in schizophrenia // American Journal of Psychiatry. 1956; 113: 45–51.
52. *Spiegel D., Brodkin S.G., Keith-Spiegel P.* Unacceptable impulses, anxiety and the appreciation of cartoons // Journal of Projective Techniques and Personality Assessment. 1969; 33; 154–159.
53. *Titze M.* The Pinocchio Complex: overcoming the fear of laughter. // Humor&Health Journal. 1996; 5: 1–11.
54. *Thorson J., Powell F.* Development and validation of multidimensional sense of humor scale // Journal of Clinical Psychology. 1993; 49: 13–23.
55. *Werth A., Perkins M., Boucher J.* Here's the weavery looming up // Autism. 2001; 5: 2: 111–125.
56. *Wing L.* The Autistic Spectrum: A Guide for Parents and Professionals. London. 1996.
57. *Wyer R.S., Collins J.E.* A Theory of Humor Elicitation // Psychological Review. October 1992; 99: 4: 663–688.

Н.К. Корсакова, И.Ф. Рощина

Регуляция когнитивных функций при нормальном старении и ее нарушение при болезни Альцгеймера

Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты / под ред. акад. М.В. Угрюмова. М.: Наука, 2010. Ч. 2. Гл. 4. С. 304–312.

1. Когнитивные функции при нормальном старении

Современное состояние взглядов на психическое старение характеризуется отказом от понимания его исключительно как времени «утрат и потерь». На смену приходят представления о сложности, противоречивости и нелинейности изменений, происходящих в системах жизнедеятельности, в том числе и в психике [Корсакова Н.К., 1996; Шахматов Н.Ф.,1996; Клиническая психология, 2003].

Психическое старение характеризуется не нарушениями, а особенностями когнитивной сферы. В ней представлены так называемые возрастные симптомы, причиной возникновения которых в первую очередь являются естественные морфофункциональные изменения в нервной системе от периферии до головного мозга. В наиболее общем виде эти изменения характеризуются в целом уменьшением массы мозга. По мере старения постепенно происходит гибель нейронов, демиэлинизация проводящих путей, сглаживание борозд и извилин, расширение субарахноидальных пространств и мозговых желудочков при заполнении их спинномозговой жидкостью. Имеются данные о снижении числа нейронов в некоторых зонах мозга к 90-летнему возрасту на 45% [Amenta F. et al., 1998; Courtney S.M. et al., 1998; Raz N. et al., 1998; Raz N. et al., 1999; Dolman R. et al., 2000].

В результате наступают ограничения в ряде психических процессов и их составляющих, обеспечивающих сохранение динамического равновесия (гомеостаза) между человеком и внешней средой, между прежними представлениями о себе и иными собственными возможностями.

Наряду с возрастными симптомами ограничений в адаптивных возможностях имеются компенсаторные позитивные феномены регуляции психической активности в изменившихся условиях жизнедеятельности. В пользу такого заключения свидетельствует адаптационно-регуляторная концепция [В.В. Фролькис], согласно которой естественные компенсаторные механизмы имеются во всех физиологических системах [Фролькис В.В., 1970; Старение мозга, 1991].

Немаловажно отметить, что актуализация компенсаторных ресурсов становится возможной, поскольку и в позднем возрасте действуют главные законы развития, характерные для более ранних периодов онтогенеза: гетерохронность,

гетеротопность, гетеродинамичность изменений в психике. Речь идет о том, что составляющие психики изменяются в разное время, разные психические функции характеризуются различной чувствительностью к влиянию дезадаптирующих факторов и различной скоростью изменений. Именно наличие сохранных звеньев в структуре психике и поведения создает условия для встраивания новых компенсаторных стратегий и способов психического отражения [Корсакова Н.К. и др., 1995; Корсакова Н.К., 1997; Загянская Н.А. и др., 1997; Корсакова Н.К. и др., 2003; Голдберг Э., 2007; Корсакова Н.К. и др., 2009].

Вследствие названных выше изменений и компенсаторных перестроек видоизменяются практически все когнитивные процессы. При старении ограничения в той или иной степени затрагивают все процессы (когнитивные функции): память, внимание, речь, мышление, восприятие, переработку зрительно-пространственной информации. Поскольку изначально они имеют сложную структурную организацию, происходящие изменения могут быть неравномерными [Греков Б.А., 1968; Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых, 2000; Courtney S.M. et al., 1998; Wingfield A. et al., 1998; Dolman R. et al., 2000; Schretlen D. et al., 2000; Cabeza R. et al., 2000].

Анализ и описание структурно-функциональных особенностей познавательной сферы при старении в последнее время осуществляется в рамках так называемого нейрокогнитивного подхода, центральной составляющей которого является рассмотрение психических функций в связи с работой нервной системы. Многочисленные исследования показали, что реализация нейрокогнитивного подхода наиболее эффективно обеспечивается применением к анализу и описанию когнитивных особенностей при старении концепции А.Р. Лурии о трех функциональных блоках мозга (ФБМ) [Лурия А.Р., 1973; Корсакова Н.К., 1996; Корсакова Н.К., 1997; Рощина И.Ф. и др., 2007]. С работой первого ФБМ связано энергетическое обеспечение оптимального уровня психической деятельности и баланс процессов возбуждения и торможения, благодаря интегративной работе всей «вертикали» мозговых структур — от ствола мозга до медиобазальных отделов лобных долей (глубинные неспецифические отделы мозга). Второй ФБМ, включающий все мозговые центры анализаторных систем — височные, затылочные, теменные структуры — и ассоциативную зону перекрытия этих структур, реализует прием, переработку и хранение информации различных модальностей. Роль третьего ФБМ — произвольная организация и регуляция психической активности (целеобразование, построение программ и выбор способов действий, прогнозирование результата, контроль над деятельностью и ее критическая оценка, самооценка). Эти составляющие психики реализуются в результате активности лобных долей мозга.

Каждый из трех ФБМ представлен симметрично в левом и правом полушариях мозга, которые специфичны по ведущей роли в познавательных процессах. При этом оптимум реализации последних требует совместной работы полушарий и обеспечивается мозговыми комиссурами (в частности, мозолистым телом).

К числу наиболее часто встречающихся и отмеченных практически всеми исследователями возрастных симптомов относится прежде всего замедление

темпа деятельности (латентность), особенно на этапе ее инициации (наиболее отчетливо это проявляется при извлечении информации из систем хранения в памяти). Несколько позднее наступает сужение объема психической активности в виде ограничения присущих молодому возрасту возможностей одновременного многоканального параллельного выполнения различных действий (трудности переключения и распределения внимания). Эти симптомы могут сопровождаться замедлением скорости переработки информации, в частности при восприятии речи, произносимой в быстром темпе.

Одним из ведущих возрастных симптомов являются ограничения в текущем запоминании, обусловленные повышенной тормозимостью следов памяти под влиянием вновь поступающей информации, снижение помехоустойчивости текущего запоминания к отвлекающим факторам.

Многие специалисты отмечают снижение с возрастом способности к обучению новому, к постановке креативных задач. Однако это может быть следствием скорее снижения уровня активности субъекта, а не собственно интеллектуальной потенции.

Практически все перечисленные когнитивные ограничения в соответствии с нейрокогнитивными представлениями связаны с функциональной дефицитарностью первого блока мозга. Снижается уровень энергетического обеспечения психической деятельности и преобладают тормозные процессы, то есть изменяются общие фоновые составляющие активности человека.

Вторая составляющая нормального старения связана с ограничениями в переработке пространственных характеристик информации. Достоверно верифицированы затруднения стареющих людей в актуализации зрительно-пространственных представлений при выполнении простого рисунка (дом, стол, куб), в расстановке стрелок на часах без циферблата, в зрительно-пространственной памяти при запоминании последовательности контурных фигур и др. Многочисленные данные об ограничениях в зрительно-пространственной сфере свидетельствуют о снижении степени участия правого полушария в когнитивных процессах. При этом наиболее отчетливо представлена дисфункция височно-теменно-затылочной ассоциативной области.

Одновременно возникают проблемы и с параллельной многоканальной переработкой информации, поскольку интегрированное во времени выполнение различных задач не только требует распределения и переключения внимания (первый ФБМ), но и опирается на присущий правому полушарию принцип симультанности. Таким образом, одной из составляющих когнитивного старения является изменение вектора активности полушарий мозга в сторону доминирования левого полушария [Корсакова Н.К. и др., 2002; Корсакова Н.К. и др., 2003; Корсакова Н.К. и др., 2009).

В настоящее время формируются представления о компенсаторных функциях левого полушария в отношении возрастной дезадаптации, а его функциональная сохранность рассматривается как фактор-протектор от возможного развития ослабоумливающих процессов [Корсакова Н.К. и др., 2002; Корсакова Н.К. и др., 2003].

2. Когнитивные функции при болезни Альцгеймера

1. Нейропсихологический синдром **при пресенильном типе болезни Альцгеймера** (БА) складывается из двух основных составляющих. К первой относится нарушение фоновых компонентов психической активности. При заметном ограничении объема доступных одновременному выполнению психических действий и операций в пределах даже одной задачи имеет место выраженное нарушение динамических параметров активности (замедленность, истощаемость, отчетливо выраженное проактивное торможение, представленное феноменом преимущественного припоминания первых элементов стимульной последовательности, в сочетании с патологическим негативным влиянием гетерогенной и гомогенной интерферирующей деятельности на последующее воспроизведение при запоминании любых стимулов). Сочетание всех названных симптомов характерно для существенного снижения уровня активности глубинных структур, т. е. первого функционального блока мозга.

Расстройства памяти в большинстве случаев являются ведущими в структуре синдрома уже на начальном этапе болезни. У пациентов выявляются неэффективность заучивания словесных последовательностей, часто застойное воспроизведение одних и тех же слов, контаминации (припоминание слов из предыдущих заданий). Дополнительная нагрузка в виде гетеро- и гомогенной интерференции может приводить к полному забыванию стимульного материала. Смысловая организация последнего (запоминание фраз) может способствовать улучшению воспроизведения, но только в отношении коротких (три-четыре слова) фраз. Такие же особенности запоминания наблюдаются и в отношении зрительных и других стимулов. Это свидетельствует о том, что расстройства памяти носят модально-неспецифический характер и приближаются по своим механизмам к амнестическому синдрому, описанному в работах А.Р. Лурии [Лурия А.Р., 1973].

Вторая составляющая синдрома включает такие симптомы, как нарушение оптико-пространственных функций, номинативной функции речи, кинетической, кинестетической и пространственной организации движений, а также зрительного гнозиса в задачах на выделение фигуры из фона. К этим расстройствам присоединяются трудности в понимании речи (при сохранности фонематического слуха), которые возникают либо при увеличении объема речевого задания, либо в случае использования в качестве стимульных редко встречающихся или грамматически усложненных слов, либо в случае нестандартного логико-грамматического построения фразы. При этом могут иметь место отчуждение смысла слова, неправильное понимание смысла сложной фразы. В экспрессивной речи больных при сохранности артикуляции наблюдаются парафазии, нарушение номинации, замедленность, бедность по содержанию и оформлению при сохранности установки на коммуникацию. На основании оценки речи и связанных с ней процессов письма, чтения и счета можно говорить о вовлеченности

в патологический процесс широкой зоны левого полушария мозга в той части его структурно-функциональных составляющих, которые входят во второй блок мозга.

На это указывают и нарушения праксиса, который характеризуется дефицитарностью всех его составляющих. Нарушения кинетической составляющей движений в двуручных и одноручных пробах по степени выраженности часто близки к динамической апраксии. Отчетливые затруднения наблюдаются у больных при повторении пространственно ориентированных положений рук. У многих пациентов наблюдаются трудности при непосредственном воспроизведении по образцу позы пальцев рук, которые усугубляются при исключении зрительной афферентации.

Больные с пресенильным типом БА часто ошибаются при выполнении счетных операций в устной и письменной формах (ошибки при переходе через десяток, пространственные ошибки). Операции сложения и умножения относительно более сохранны, чем вычитания и деления, хотя при этом наблюдаются трудности припоминания таблицы умножения.

Расстройства оптико-пространственной сферы при ранних формах БА выражены в очень развернутой форме. Они представлены в жалобах больных на нарушения непосредственной ориентировки в реальном пространстве, в трудностях различения римских и прочтения арабских многозначных чисел, при определении времени на «немых» часах, при расстановке стрелок на условном циферблате. Самостоятельный и копированный рисунок фигур и предметов грубо нарушен, в нем доминируют схематичность изображения, пространственные ошибки, фрагментарность. Однако стратегия больных при выполнении рисунка вполне целенаправленна и характеризуется вектором выполнения от целого к части (сначала делается попытка изобразить общий контур заданного объекта, а затем в общий контур добавляются детали). Все перечисленное позволяет сделать заключение о дисфункции теменно-височно-затылочных отделов обоих гемисфер мозга при большей дефицитарности задних отделов левого полушария мозга по сравнению с симметричными отделами правой гемисферы.

Исследование акустического неречевого гнозиса показывает, что больные правильно оценивают число ударов при восприятии ритмических структур и могут воспроизводить простые и акцентированные ритмы как по слуховому образцу, так и по словесной инструкции. Выполнение этих действий осложняется при увеличении объема задания, могут иметь место трудности переключения с одной ритмической структуры на другую. Таким образом, в акустическом гнозисе доминируют нейродинамические параметры, а не первичные расстройства перцепции, что указывает на достаточную сохранность функций височной области правого полушария мозга.

Обобщение данных, касающихся второй составляющей нейропсихологического синдрома при пресенильном типе БА, указывает на особую выраженность симптомов, характерных для патологии теменных, теменно-затылочных, премоторных отделов, а также внеядерных отделов левой височной доли мозга. Речь

идет о выраженном и распространенном поражении второго блока мозга, в значительно большей степени затрагивающем включенные в него левополушарные структуры. На наш взгляд, именно это препятствует актуализации компенсаторных механизмов в сфере психической деятельности, что обусловливает высокую степень выраженности расстройств психических функций.

Третий блок мозга (лобные префронтальные отделы) на начальном этапе пресенильного типа БА остается более функционально сохранным, чем первый и особенно второй. Такая гетерохронность приводит к достаточно длительному сохранению «фасада личности», некоторых регуляторных функций, эмоциональной реакции на заболевание и доступность ряда хорошо автоматизированных, закрепленных в прошлом опыте навыков [Корсакова Н.К. и др., 1992; Рощина И.Ф. и др., 1998; Гаврилова С.И., 2003;; Корсакова Н.К. и др., 2003].

2. Иную структуру имеет нейропсихологический синдром **при сенильном типе БА.**

Первая составляющая синдрома свидетельствует о дисфункции первого энергетического блока мозга (сужение объема психической деятельности или ограничения в ее многоканальности, нарушения памяти в связи с патологической тормозимостью следов интерферирующими воздействиями, нарушение нейродинамических составляющих в моторной сфере).

Вторая составляющая синдрома представлена комплексом симптомов, свидетельствующих о снижении функции произвольного контроля в различных высших психических функциях (ВПФ): эхопраксии, сокращение или потеря программы начатого действия, наличие контаминаций, парафазий и конфабуляций в задачах на запоминание и воспроизведение, замена целостного и обобщенного понимания сюжетной картинки фрагментарным перечислением ее деталей, парагнозии, импульсивность при выполнении проб «Реакция выбора», снижение контролирующей и регулирующей роли речи в построении программ движений и действий. Названные симптомы связаны с нарушениями в работе префронтальных отделов (третий блок) мозга.

С описанными расстройствами сочетаются такие специфические симптомы, как лицевая агнозия, негрубо выраженные акустико-мнестическая и амнестическая афазии, трудности определения времени на «немых» часах, дефицитарность в оптико-пространственной деятельности в виде плоскостного рисунка и неточного расположения деталей относительно друг друга..

Перечисленные симптомы указывают на диффузную церебральную патологию с преимущественным вовлечением третьего и первого блоков мозга при относительной сохранности второго. Симптомы дисфункции последнего имеют в основном правополушарную локализацию [Корсакова Н.К. и др., 1992; Рощина И.Ф. и др., 1998; Гаврилова С.И., 2003;; Корсакова Н.К. и др., 2003].

Сопоставление описанных синдромов позволяет выделить общее и специфическое в нарушении психических функций и функционировании мозговых структур при пресенильном и сенильном типах БА. К общим расстройствам относятся дефекты фоновых компонентов психической активности, обусловленные снижением уровня ее энергетического обеспечения и изменением ней-

родинамических параметров работы мозга. Это проявляется в сужении объема всех видов психической деятельности, замедленности, застревании на отдельных фрагментах выполняемых заданий, патологической тормозимости следов памяти в условиях интерференции, в непродуктивности заучивания стимульного материала. Все эти симптомы при сенильном типе БА выражены в меньшей степени, чем у больных с пресенильным типом БА. Противоположная картина наблюдается в отношении произвольной регуляции деятельности, которая нарушена у обеих групп больных. Однако у больных с сенильным типом БА обнаруживается более высокая степень ее дефицитарности и более широкий спектр соответствующих симптомов. У больных с сенильным типом БА при репродукции следов памяти наблюдается значительное число контаминаций и в ряде случаев конфабуляций, что указывает на нарушение контроля за деятельностью. Для этой группы больных характерно нарушение регулирующей роли речи, снижение критичности, отсутствует переживание своей несостоятельности. Все перечисленное означает, что симптомы, обусловленные нарушением в работе третьего блока мозга, представлены при сенильном типе БА в значительно более развернутой форме.

Таким образом, в картине когнитивных расстройств при БА можно выделить, с одной стороны, симптомы, характерные для нормального старения (снижение функций первого ФБМ). Они представлены в наиболее выраженной степени и претерпевают дальнейшее развитие в ходе болезни, становясь все менее доступными компенсации. С другой стороны, существенно отличающим БА от нормы является нарушение функций, обеспечиваемых левой гемисферой мозга. Можно видеть, что при нарастании клинической симптоматики сильно снижаются возможности регуляции деятельности (3-й ФБМ), что приводит практически к полной несостоятельности больных.

Литература

1. *Гаврилова С.И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера. М.: Пульс 2003. 319 с.
2. *Голдберг Э.* Парадоксы мудрости. М.: Поколение, 2007. 384 с.
3. *Греков Б.А.* Некоторые закономерности изменения памяти в старческом возрасте // Вопросы психологии. 1968. № 2. С. 67–79.
4. *Загянская Н.А., Зуева Ю.В., Корсакова Н.К.* Нейропсихологический анализ вариантов нормального старения // 1 Международная конференция памяти А.Р. Лурия, 24–26 сентября 1997 г.: Тезисы докладов. М.: РПО, 1997. С. 37.
5. Клиническая психология / ред. М. Перре, У. Бауман. СПб.: Изд-во «Питер», 2003. 568 с.
6. *Корсакова Н.К.* Нейрогеронтопсихология: развитие идей А.Р. Лурия // 1 Международная конференция памяти А.Р. Лурия, 24–26 сентября 1997 г.: Тезисы докладов. М.: РПО, 1997. С. 50.
7. *Корсакова Н.К.* Нейропсихология позднего возраста: обоснование концепции и прикладные аспекты // Вестник Моск. ун-та. Сер.14: Психология. 1996. № 2. С. 32–37.
8. *Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю.* Опосредование как компонент саморегуляции

психической деятельности в позднем возрасте // Вестник Моск. ун-та. Сер.14: Психология. 1995. № 1. С. 18–23.
9. *Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф.* Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии. 2009. № 2. С. 44–50.
10. *Корсакова Н.К., Дыбовская Н.Р., Рощина И.Ф., Гаврилова С.И.* Учебно-методическое пособие по нейропсихологической диагностике деменций альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера и сенильная деменция). М: НЦПЗ РАМН, 1992. 30 с.
11. *Корсакова Н.К., Московичюте Л.И.* Клиническая психология. М.: ИЦ «Академия», 2003. 14 с.
12. *Корсакова Н.К., Прахт Н.Ю.* О принципе динамичности в концепции А.Р. Лурия (модель нормального старения) // Вопросы психологии. 2002. № 4. С. 96–100.
13. *Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1973. 376 с.
14. *Рощина И.Ф., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б.* Нейропсихологическая структура и прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения в позднем возрасте // Психиатрия. 2007. № 2. С. 42–49.
15. *Рощина И.Ф., Жариков Г.А.* Нейропсихологический метод в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. № 2. С. 34–39.
16. Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых / под ред. Л.И. Дворецкого, Л.Б.Лазебника. М.: Новая волна; Оникс, 2000. 543 с.
17. Старение мозга / под ред. В.В.Фролькиса. Л.: Наука, 1991. 276 с.
18. *Фролькис В.В.* Регулирование, приспособление, старение. Л.: Наука, 1970. 432 с.
19. *Шахматов Н.Ф.* Психическое старение: счастливое и болезненное. М.: Медицина, 1996. 304 с.
20. *Amenta F., Bronzetti E., Sabbatini M., Vega J.A.* Astrocyte changes in aging cerebral cortex and hippocampus: a quantitative immunohistochemical study // Microsc. Res. Tech. 1998. Vol. 43. P. 29–33.
21. *Cabeza R., Anderson N.D., Houle S., Mangels J.A., Nyberg L.* Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: a positron emission tomography study // J. Cogn. Neurosci. 2000. Vol. 12. P. 197–206.
22. *Courtney S.M., Petit L., Maisog J.M., Ungerleider L.G., Haxby J.V.* An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex // Science. 1998. Vol. 279. P. 1347–1351.
23. *Dolman R., Roy E.A., Dimeck P.T., Hall C.R.* Age, gesture span, and dissociations among component subsystems of working memory // Brain Cogn. 2000. Vol. 43. P. 164–168.
24. *Rance N.E., Uswandi S.V., McMullen N.T.* Neuronal hypertrophy in the hypothalamus of older men // Neurobiol. Aging. 1993. Vol. 14. P. 337–342.
25. *Raz N., Gunning-Dixon F.M., Head D., Dupuis J.H., Acker J.D.* Neuro-anatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging // Neuropsychology. 1998. Vol. 12. P. 95–114.

26. *Raz N., Briggs S.D., Marks W., Acker J.D.* Age-related deficits in generation and manipulation of mental images: II. The role of dorsolateral prefrontal cortex // Psychol. Aging. 1999. Vol. 14. P. 436–444.
27. *Schretlen D., Pearson G.D., Anthony J.C., Aylward E.H., Augustine A.M., Davis A., Barta P.* Elucidating the contributions of processing speed, executive ability, and frontal lobe volume to normal age-related differences in fluid intelligence // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2000. Vol. 6. P. 52–61.
28. *Wingfield A., Stine E.A., Lahar C.J., Aberdeen J.S.* (1998) Does the capacity of working memory change with age? // Exp. Aging Res. 1998. Vol. 14. P. 103–107.

О.М. Бойко, О.Ю. Казьмина

Соответствие характера восприятия социальной поддержки качеству ядра социальной сети

Социальная психология и общество. 2014. Т. 5. № 1. С. 129–137.

Рассматривая личность одновременно как продукт и творца социальных связей, невозможно игнорировать выстраиваемые ею отношения с другими людьми, называемые В.Н. Мясищевым «психологическими отношениями личности» [6], которые в совокупности составляют ее социальную сеть. Данный термин до повсеместного проникновения интернета был закреплен за кругом общения человека и включал в себя не только всех входящих в него людей, но и совокупность отношений с ними. Ядро системы межличностных взаимодействий состоит из людей, отношения с которыми для респондента наиболее важны [3]. Характер отношений с людьми, образующими социальную сеть респондента, определяет ее способность к продуцированию социальной поддержки. Под социальной поддержкой понимается помощь, которую предоставляют или готовы предоставить члены социальной сети респондента. Дискуссия о количестве значимых видов социальной поддержки еще продолжается, но основная масса исследователей едина в оказании эмоциональной (моральная помощь, утешение, сопереживание) и инструментальной (помощь деньгами и делом, информацией) поддержки. Иногда информационную поддержку рассматривают как отдельный вид [14]. Наибольшую часть социальной поддержки человек получает от людей, составляющих ядро его социальной сети. В оптимальном случае социальная поддержка играет буферную по отношению к стрессу роль [10], сглаживая субъективные последствия трудных жизненных ситуаций [5]. В то же время действие социальной поддержки существенно варьируется в соответствии с ее восприятием реципиентом, обусловленным, в свою очередь, многими факторами. К ним относятся история отношений с донором [14; 15; 2], текущее психическое состояние реципиента [5], контекст ситуации взаимодействия [2], личностные особенности реципиента [5; 12; 11] и т. д. M. Mikulincer и P.R. Shaver утверждают, что изменение личностных черт в процессе психотерапии приводит к трансформации в восприятии и использовании социальной поддержки [12]. Значимость характера восприятия социальной поддержки определяется его ключевой ролью в процессе опознания возможных ресурсов и их дальнейшего применения в нужной ситуации.

Вопрос о восприятии социальной поддержки частично затрагивается в контексте обсуждения перцептивной стороны общения на микросоциальном уровне. Так, важные объяснительные конструкты по вопросу интерпретации поведения партнера по общению разработаны в рамках исследований каузальной атрибуции, процесса, включающего интерпретацию своего и чужого поведения. Доказа-

но, что он испытывает влияние со стороны особенностей субъекта восприятия, таких как его установка, предшествующий опыт оценки объектов восприятия, а также эффектов ореола, новизны и стереотипизации [1]. В то же время остается не до конца понятным влияние характера восприятия социальной поддержки на качественные характеристики ядра социальной сети. В связи с этим, **целью** нашего **исследования** стало изучение влияния характера восприятия социальной поддержки на качество ядра социальной сети у взрослых.

Характеристика выборки

Экспериментальную выборку составил 51 человек (8 мужчин и 43 женщины). Критериями отбора стали возраст от 25 до 40 лет (средний возраст 30 лет 5 месяцев) и отсутствие обращения за психиатрической помощью в анамнезе. Возрастная специфика связана с тем, что данная когорта входит в выделяемую группу «молодых взрослых» (young adult), т. е. относится к возрасту, для которого характерна максимальная продуктивность в плане профессиональной, семейной и личностной самореализации, когда оптимально функционирующая социальная сеть оказывает существенное влияние на все сферы жизни человека [4].

Методическое обеспечение

Для реализации поставленной цели был подобран следующий инструментарий.

Калифорнийский опросник социальной сети переведен и адаптирован на русскоязычной выборке О.Ю. Казьминой. Данная методика позволяет выявить состав ядра социальной сети респондента [3].

Опросник к рисунку социальной сети разработан О.Ю. Казьминой для оценки субъективной степени близости отношений с каждым человеком, входящим в ядро социальной сети, и характера обмена инструментальной и эмоциональной поддержкой. Используется как совместно с методикой «Рисунок социальной сети», так и самостоятельно [Там же].

Опросник «Восприятие социальной поддержки» разработан О.М. Бойко и О.Ю. Казьминой для решения задач данного исследования. В ходе подготовки к исследованию на основании проведенного анализа литературных и методических материалов было выявлено отсутствие необходимого для количественной оценки характера восприятия социальной поддержки инструментария. В рамках данного опросника респонденту предлагается описать свои эмоциональные и когнитивные реакции на предложенные ситуации, являющиеся частными случаями инструментальной, информационной и эмоциональной поддержки. На основании выделенных четырех типов характера восприятия социальной поддержки (положительная, отрицательная, нейтральная, амбивалентная) сформирован список из 48 относительно универсальных для российской культуры ситуаций

получения социальной поддержки разных видов (эмоциональной, информационной, инструментальной) [2].

Для проведения статистической обработки данных полученные количественные показатели характера реакции на социальную поддержку соотносятся с характеристиками ядра социальной сети респондента с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена в статпакете SPSS.

Результаты исследования

Корреляционный анализ, проведенный с применением коэффициента корреляции Спирмена показал наличие следующих связей.

Позитивное восприятие социальной поддержки положительно коррелирует с числом людей, которым респондент с максимальной частотой (очень часто) оказывает инструментальную поддержку, и отрицательно — с числом людей, редко оказывающих респонденту эмоциональную поддержку (-0,401 при $p \leq 0,01$) и получающих эмоциональную поддержку от него (-0,288 при $p \leq 0,05$).

Нейтральное восприятие социальной поддержки отрицательно коррелирует с числом людей в ядре социальной сети респондента, с которыми он проводит 5–6 часов в день и более (-0,305 при $p \leq 0,05$).

Отрицательное восприятие социальной поддержки отрицательно коррелирует с числом людей, с которыми респондент видится 5–6 часов и более в день (-0,299 при $p \leq 0,05$), и положительно — с числом людей в ядре социальной сети респондента:

— стаж знакомства с которыми не превышает 6 месяцев (0,315 при $p < 0,05$);

— с которыми респондент может обсудить только посторонние и текущие события (0, 329 при $p \leq 0,05$);

— оказывающих респонденту инструментальную поддержку с частотой «редко» (0,300 при $p \leq 0,01$);

— оказывающих эмоциональную поддержку с частотой «редко» (0,286 при $p \leq 0,05$);

— у кого респондент может взять в долг большую сумму (0,285 при $p \leq 0,05$).

Амбивалентное восприятие социальной поддержки отрицательно коррелирует с числом людей в ядре социальной сети респондента, которым он очень часто оказывает инструментальную поддержку (-0,322 при $p \leq 0,05$), и положительно с числом людей в социальной сети респондента:

— которым он оказывает инструментальную поддержку с частотой «редко» (0,430 при $p \leq 0,05$);

— которые с частотой «редко» оказывают ему эмоциональную поддержку (0,284 при $p \leq 0,05$);

— с которыми респондент советуется по поводу решения учебных и профессиональных проблем (0,314 при $p \leq 0,05$);

— с которыми респондент проводит свое свободное время (0,321 при $p \leq 0,05$),

— с которыми есть общность на профессиональной почве (0,290 при $p \leq 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Приступая к объяснению полученных корреляционных взаимосвязей, начнем с рассмотрения статистических данных, полученных относительно положительного восприятия социальной поддержки. Во-первых, преобладание положительного восприятия социальной поддержки может повышать способность донора к оказанию поддержки окружающим, о чем и свидетельствуют положительные корреляции данного показателя с числом людей, которым респондент с максимальной частотой оказывает инструментальную помощь. Кроме того, данная зависимость может быть отражением и другой закономерности — человек, положительно воспринимающий поддержку со стороны других людей, способен без «обесценивания» относиться и к собственному вкладу в отношения. Последнее можно объяснить таким механизмом, обеспечивающим взаимопонимание в процессе общения, как идентификация [1].

Отрицательные корреляции с числом людей, «редко» оказывающих респонденту и получающих от него эмоциональную поддержку, указывают на то, что положительно воспринимающие социальную поддержку люди не включают в свой самый близкий круг общения малознакомых людей, а также тех, отношения с кем не характеризуются желаемой степенью эмоциональной близости. Это можно расценивать как нормативные проявления избирательности в общении, а также умение оценивать и классифицировать отношения в соответствии со степенью их личностной значимости, в противовес включениям малознакомых и, зачастую, единожды встреченных людей (что свойственно для ядра социальной сети людей с социальной дезадаптацией) [3]. Последнее не свидетельствует о том, что в кругу общения человека, склонного к положительному восприятию социальной поддержки, отсутствуют люди, отношения с которыми носят отдаленный, формальный, малоподдерживающий характер. Речь идет о субъективной оценке, сниженной личностной значимости отношений с ними, вследствие чего эти люди не включаются в самый близкий круг. Последнее должно также повышать стрессоустойчивость респондента за счет формирования поддерживающего окружения, к чьей помощи можно прибегнуть в случае осознаваемой необходимости. Именно это является источником воспринимаемой социальной поддержки (к которой человек не прибегнул, но знает, что она имеется) [13].

Прежде чем приступать к анализу оставшихся видов восприятия социальной поддержки, остановимся на общей для них отрицательной корреляционной взаимосвязи с числом людей, включенных в ядро социальной сети, с которыми респондент проводит 5–6 часов и более. Ее можно объяснить увеличением дистанции и повышением избирательности в отношениях с людьми при восприятии социальной поддержки, отличном по своему характеру от положительного. Столь интенсивное ежедневное взаимодействие характерно для отношений с членами семьи и коллегами. Если поддерживающие интеракции с их стороны воспринимаются нейтрально, амбивалентно или отрицательно, их положительное влияние на взаимоотношения нивелируется и, напротив, приводит к ухудшению взаимодействия, что и отразится на включении их в число значимых других,

составляющих ядро социальной сети респондента. Последнее подтверждается многочисленными зарубежными исследованиями, продемонстрировавшими неоднозначность действия социальной поддержки, с выделением негативного влияния на самооценку [2], статус [15] и эмоциональное состояние [9] реципиента. Таким образом, можно предположить, что характер восприятия социальной поддержки является опосредующим звеном в ее действии на взаимоотношения, в том числе и на такой показатель их качества, как дистанция.

Анализ корреляционных взаимосвязей показателя «отрицательное восприятие социальной поддержки» демонстрирует поверхностность имеющихся отношений реципиента. Этот вывод следует из положительных взаимосвязей с числом людей в ядре социальной сети респондента, стаж знакомства с которыми не превышает 6 месяцев. Последнее может быть следствием трудностей поддержания длительного общения, в нормативную динамику которого входят эпизоды прояснения сложных, конфликтных ситуаций, поиск компромиссов между интересами и потребностями каждого из участников. Кроме того, по мере сближения происходит переход от идеализированных установок к более реалистичному взгляду на партнера по взаимодействию. Терпимость к «инаковости», отличиям другого человека, способность сохранять нерасщепленное представление о нем, включающее в себе как вызывающие одобрение и расположение характерологические особенности, так и нейтральные, и те, что не нравятся респонденту, позволяет продолжать отношения, углублять их и сохранять реалистичный взгляд на них. Так как это один из факторов, который может помочь человеку положительно интерпретировать предоставляемую ему поддержку, то его отсутствие не дает возможности максимально безболезненно пережить разочарования, неизменно возникающие при более близком знакомстве. Кроме того, связь трудностей поддержания длительных отношений с отрицательным восприятием социальной поддержки может объясняться большей выраженностью склонности к самонаблюдению [5], например, вследствие эгоцентризма [7]. Наличие последнего вполне эвристично объясняет трудности с принятием даже незначительно отличающейся от собственных фантазий формы предоставления социальной поддержки и закономерно приводит к выраженному сужению числа приемлемых вариантов.

Другой механизм, с помощью которого можно объяснить пагубную роль отрицательного восприятия социальной поддержки, — отрицательная обратная связь, снижающая интенсивность предоставления социальной поддержки реципиенту, что, в свою очередь, мешает поддержанию длительных отношений, так как способствует накоплению отрицательного эмоционального опыта в каждых взаимоотношениях и подкрепляет усиливающееся со временем отдаление людей друг от друга.

Поверхностность отношений внутри ядра социальной сети при отрицательном восприятии социальной поддержки подтверждается и положительными корреляциями с такими показателями, как число людей с очень низкой степенью эмоциональной близости (с которыми респондент может обсудить только посторонние и текущие события) и скудностью оказываемой респонденту эмоциональной и инструментальной поддержки (отмечаемая частота «редко»).

Положительные корреляции с последними двумя показателями можно считать закономерными, так как отрицательная реакция на получаемую социальную поддержку приводит к ухудшению отношений с теми, кто оказывает или делает попытки оказать ее, и их постепенному вымыванию из ядра социальной сети респондента. Всё это снижает защитные по отношению к стрессу свойства, которыми обладает социальная сеть при ее оптимальном функционировании.

Объяснение положительной корреляции отрицательного восприятия социальной поддержки с числом мужчин, у кого респондент, с его точки зрения, может взять в долг большую сумму, требует привлечения дополнительных переменных. Реалистичное понимание имеющихся ресурсов складывается при обращении к ним. Отрицательное восприятие социальной поддержки приводит к гипотетичности знания о доступных ресурсах. Более того, в сочетании с обилием малознакомых людей (со стажем знакомства менее 6 месяцев) в ядре социальной сети можно предполагать, что данный показатель отражает скорее фантазии респондента, нежели реальное наличие ресурсов.

Переходя к анализу корреляционных взаимосвязей параметра «амбивалентное восприятие социальной поддержки», обратим внимание на то, что при ближайшем рассмотрении они представляют собой смягченный вариант параметра «отрицательное восприятие социальной поддержки». Так, отрицательные корреляции с числом людей, которым респондент «очень часто» оказывает инструментальную поддержку, могут быть объяснены следующими тенденциями. Во-первых, наличием некоторой дистанции в отношениях, снижающей интенсивность запросов по отношению к респонденту. С другой стороны, амбивалентность в отношении воспринимаемой социальной поддержки может сопровождаться амбивалентностью в оценке собственной помощи, предоставляемой другим людям. Косвенным подтверждением справедливости обоих предположений является положительная корреляция с числом людей в ядре социальной сети респондента, которым он оказывает инструментальную поддержку с частотой «редко» и которые оказывают ему эмоциональную поддержку с частотой «редко». В то же время большая по сравнению с отрицательным восприятием социальной поддержки близость с людьми, составляющими социальную сеть респондента, следует из положительной корреляции с числом людей, с кем респондент проводит свое свободное время и с кем советуется по поводу учебных и рабочих проблем.

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о высокой значимости перцептивных процессов в межличностном общении и дают возможность утверждать, что они играют определяющую роль в формировании поддерживающего потенциала ядра социальной сети. Это становится возможным за счет опосредующей роли характера восприятия социальной поддержки в ее действии на такие характеристики межличностных отношений, как соотношение близости и дистанции, стаж знакомства, уровень обмена поддерживающими интеракциями.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов можно предположить, что характер восприятия социальной поддержки определяет структуру ядра социальной сети и, тем самым, оказывает влияние на развитие ее поддерживающего потенциала. Это открывает новые возможности в коррекционной работе, помогая обозначить характер восприятия социальной поддержки как одну из ее существенных мишеней.

Литература

1. *Андреева Г.М.* Социальная психология: Учебник для высших учебных заведений. М., 1999.
2. *Бойко О.М., Казьмина О.Ю.* Разработка опросника «Восприятие социальной поддержки» // Экспериментальный метод в структуре психологического знания / под ред. В. Барабанщикова. М., 2012.
3. *Казьмина О.Ю.* Структурно-динамические особенности систем межличностных взаимодействий у больных юношеской малопрогредиентной шизофренией: Дис. ... канд. психол. наук. М., 1997.
4. *Крайг Г., Бокум Д.* Психология развития. СПб., 2008.
5. *Майерс Д.* Социальная психология. СПб., 2002.
6. *Мясищев В.Н.* Личность и неврозы. М., 1949.
7. *Тинигина А.А.* Современные исследования эгоцентризма в контексте социального восприятия и общения // Социальная психология и общество. 2013. № 1.
8. *Dunkel-Schetter C., Skokan L.A.* Determinants of Social Support Provision in Personal Relationships. Journal of Social and Personal Relationships. 1990. № 7.
9. *Lehto-Jarnstedt U., Ojanen M., Kellokumpu-lehtinen P.* Cancer-specific social support received by newly diagnosed cancer patients: validating the new Structural-Functional Social Support Scale (SFSS) measurement tool // Supportive Care in Cancer. 2004. № 12.
10. *Lowe S.R., Chan C.S., Rhodes J.E.* Pre-hurricane perceived social support protects against psychological distress: A longitudinal analysis of low-income mothers // Journal of Consulting and Clinical Psychology. 2010. № 78(4).
11. *Maddi S.R., Harvey R.H., Khoshaba D.M., Fazel M., Resurrection N.* The Personality Construct of Hardiness, IV. Expressed in Positive Cognitions and Emotions Concerning Oneself and Developmentally Relevant Activities // Journal of Humanistic Psychology. 2009. № 49(3).
12. *Mikulincer M., Shaver P.R.* An attachment and behavioral systems perspective on social support. Journal of Social and Personal Relationships. 2009. № 26(1).
13. *Reinhardt J.P., Boerner K., Horowitz A.* Good to have but not to use: Differential impact of perceived and received support on well-being // Journal of Social and Personal Relationships. 2006. № 23(1).
14. *Sarason I.G., Sarason B.R.* Social support: Mapping the construct // Journal of Social and Personal Relationships. 2009. №26(1).
15. *Vangelisti A.L.* Challenges in conceptualizing social support // Journal of Social and Personal Relationships. 2009. №26(1).

В.П. Критская, Т.К. Мелешко

Патопсихологический синдром шизофренического дефекта

Из монографии: Критская В.П., Мелешко Т.К. Патопсихология шизофрении. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2015. С. 242–269.

Реализация системного подхода в исследовании психической патологии с позиций патопсихологического синдрома

Несмотря на длительную историю изучения шизофренического дефекта и большое число исследований на эту тему, как клинических, так и экспериментальных, данная проблема в настоящее время остается открытой. На сегодняшний день основная масса исследований посвящена изучению отдельных психических функций как элементов психического функционирования, а не целостных психопатологических образований, вследствие чего шизофренический дефект распадается на отдельные фрагменты. Об этом свидетельствует большое число работ, посвященных нейрокогнитивному дефициту в виде снижения уровня памяти, внимания, интеллекта и т. п. [Корсакова, Сидорова, 2005; Cohen et al., 2006]. Однако снижение уровня когнитивного функционирования не отражает специфики шизофренической патологии, а попытки привязать когнитивный дефицит к определенным морфологическим структурам мозга до настоящего времени остаются малопродуктивными: так и не удалось выделить специфичный для шизофрении нейропсихологический синдром. Такая фрагментарность исследования шизофренического дефекта представляется даже некоторым шагом назад по отношению к тому периоду развития учения о шизофрении, когда исследователи имели дело с целостной личностью [Морозова, Бениашвили, 2007; Mohamed, Paulsen, O'Leary et al., 1999; O'Leary, Flaum, Kesler et al., 2000]. Так, например, аутистические черты личности не могут интерпретироваться как механическое выпадение отдельных функций. Анализ таких сложных психических новообразований, как аутизм, изменение самосознания, самоидентификации, механизмов психологической защиты — невозможен без привлечения данных патопсихологического исследования, наиболее близко соприкасающегося с клиническим уровнем анализа.

Однако следует отметить, что в последние годы осуществляются исследования, в которых реализуется личностный подход к анализу шизофренического дефекта, — например, систематика ремиссий при шизофрении строится с учетом уровня самосознания и отношения пациентов к своей болезни [Смулевич, Дубницкая, Павлова, 2008].

Современная экспериментальная патопсихология решает свои специфические задачи на основе теоретических положений и методологических принципов общей психологии. В настоящее время все большее место приобретает системный подход при изучении человека как целостного активного субъекта [Рубин-

штейн, 1987; Брушлинский, 2003; Ломов, 1996]. Задача психологического исследования — раскрыть структурные взаимосвязи внутри этого единства. Один из основателей гуманистической психологии А.Г. Маслоу [Маслоу, 1999] использовал при определении личности как целостной системы, в которой все элементы неразрывно связаны, клиническое понятие «синдром». В качестве основных компонентов этой системы он выделил мотивацию и личностную направленность. Отмечая принципиальные трудности на пути формализации «личностного синдрома», особое значение он придавал его качественному анализу.

В патопсихологии личностный подход осуществлялся прежде всего в трудах Б.В. Зейгарник [Зейгарник, 1976] и ее учеников [Братусь, 1988; Коченов, Николаева, 1978]. Для Б.В. Зейгарник важнейшим являлся вопрос об основополагающих принципах анализа нарушений психики. Она вплотную подошла к мысли о необходимости выделения особого патопсихологического синдрома, не тождественного клиническому. Однако в ее работах не содержится этого понятия, хотя, по свидетельству ее учеников [см.: Николаева, 2003], данная тема обсуждалась ею с коллегами.

В течение длительного времени в лаборатории медицинской психологии Научного центра психического здоровья РАМН разрабатывается и реализуется системный подход к изучению психических заболеваний. Исследование проводится в тесном контакте с сотрудниками клинических отделений центра, все пациенты были проконсультированы проф. М.Я. Цуцульковской, проф. Г.П. Пантелеевой, ведущими научными сотрудниками Л.И. Абрамовой, П.В. Бологовым, В.Г. Каледой, Г.И. Копейко, И.В. Олейчиком и др.

Проведенный в Научном центре психического здоровья РАМН цикл экспериментально-психологических исследований позволил рассматривать патопсихологический синдром при шизофрении как «сплав» предиспозиционных, конституционально детерминированных типологических особенностей психики и факторов, обусловленных самим болезненным процессом. Это положение раскрывается в контексте «патоса» и «нозоса» [Снежневский, 1972], где «патос» — это патологические факторы, предшествующие заболеванию, а «нозос» — сам болезненный процесс.

В качестве ведущего фактора в структуре патопсихологического синдрома, специфичного для шизофренической патологии, было выделено снижение социальной направленности и социальной регуляции деятельности и поведения. Основу такого снижения составляет недостаточность потребности в общении, что находит свое выражение в аутизме [Критская, Мелешко, Поляков, 1991].

На уровне психологического анализа аутизм рассматривается как патология личности со стороны одного из ее значимых качеств — социальной направленности, что обнаруживается в первую очередь в нарушении самого процесса общения. Однако даже выраженный аутизм не означает полной асоциальности. Сам по себе он является признаком заболевания лишь в сочетании с другими клиническими проявлениями.

Снижение потребности в общении выступает как фактор, тесно связанный с рядом особенностей психики, входящих в систему патопсихологического синдро-

ма. К ним относится недостаточность социальной направленности и регуляции деятельности и поведения, включающая эмоциональные и волевые компоненты, а также особый познавательный стиль как важная системная когнитивная и личностная характеристика, определяющая избирательность познавательной деятельности, стиль общения и поведения. Познавательный стиль больных шизофренией в первую очередь характеризуется снижением избирательности и социальной направленности, обусловленным недостаточной опорой на факторы социального опыта, обобщенного в общепринятых понятиях, категориях, знаниях. Природа такого снижения избирательности уходит корнями в ранний дизонтогенез.

На основании цикла экспериментально-психологических исследований было установлено, что факторы «патоса» в структуре патопсихологического синдрома представлены своеобразием познавательного стиля, присущего людям шизоидного круга. Эта особенность проявляется в актуализации латентных, оригинальных свойств и отношений предметов, нестандартных перцептивных образов и речевых связей, в способности выходить за рамки стереотипных ассоциаций, что выражается в показателях снижения избирательности познавательной деятельности и социальной перцепции.

В литературе существуют данные о сходстве «общего познавательного стиля» больных шизофренией и их родственников [Erlenmeyer-Kimling et al., 1984; Lidz, 1962; Schopler, Loftin, 1969; Wynne, Singer, 1965, 1972]. Некоторые психологические особенности при этом рассматриваются как факторы предрасположенности («уязвимости»), на основе которых вследствие стрессов могут возникать шизофренические эпизоды [Mohamed, Paulsen, O'Leary et al., 1999].

Данные экспериментально-психологического исследования свидетельствуют о том, что среди родственников больных шизофренией имеется существенное накопление лиц с разной степенью выраженности снижения избирательности познавательной деятельности, особенно в тех случаях, если они характеризуются сходными с пробандами личностными особенностями. Общим итогом этих исследований является вывод о том, что ряд особенностей психических процессов и поведенческих реакций характеризует как самих больных шизофренией, так и лиц с повышенным риском развития этого заболевания, т. е. соответствующие особенности могут рассматриваться как предикторы шизофрении.

Выявленная у больных шизофренией особенность познавательной деятельности, заключающаяся в снижении избирательности знаний, не является следствием развития заболевания. Она формируется до его манифестации, предиспозиционно. Данные проведенного лонгитюдного исследования свидетельствуют об отсутствии прямой связи между выраженностью этой аномалии и основными показателями движения шизофренического процесса.

Лонгитюдное исследование больных шизофренией, проведенное с интервалом от трех и более лет, выявило, что наиболее устойчивыми оказались стилевые характеристики познавательной деятельности, к которым относятся показатели избирательности, социальной перцепции и полезависимости/поленезависимости как индивидуальные способы познания: восприятия, структурирования материала, категоризации, понимания и интерпретации происходящего. Они остают-

ся относительно неизменными на протяжении длительного времени, независимо от факторов движения болезненного процесса.

Данные об устойчивости стилевых характеристик когнитивных процессов подтверждают факты, полученные другими авторами, свидетельствующие о существенной роли конституциональных факторов в их детерминации [Айзенк, 1999; Голубева, 2005; Русалов, 2000]. Это позволяет рассматривать стилевые характеристики когнитивных процессов в системе типологических особенностей личности.

Текущий шизофренический процесс («нозос») вносит в структуру патопсихологического синдрома ряд изменений: снижение уровней мотивации и общения, психической активности и саморегуляции деятельности, нарушение адекватности самооценок, сужение круга интересов, эмоциональное снижение и т. д. Такие изменения не могут не оказывать влияния на основные компоненты патопсихологического синдрома, формируя шизофренический дефект.

Типология шизофренического дефекта

В большинстве клинических исследований отмечается сложность структуры шизофренического дефекта, включающей разнородные ее составляющие. Однако, несмотря на многообразие выделяемых типов, они имеют тенденцию к оформлению двух основных — диссоциированного и тотального, или псевдоорганического [Воробьев, 1988]. Психологический анализ указанных типов шизофренического дефекта и их сопоставление показали, что структура каждого из них определяется разными ведущими компонентами патопсихологического синдрома [Критская, Мелешко, Поляков, 1991].

Ведущим компонентом в формировании *парциального, диссоциированного типа дефекта* является снижение потребностно-мотивационных характеристик социальной регуляции деятельности и поведения. Недостаточность этого компонента психической деятельности приводит к снижению социальной направленности и активности личности, к дефициту общения, социальных эмоций, адресованных другим людям, ограничивает опору на социальные нормативы и снижает уровень деятельности преимущественно в тех областях, которые требуют опоры на прошлый социальный опыт и социальные критерии. Уровень регуляции остается у этих больных относительно высоким в тех видах деятельности и в тех ситуациях, где роль данного социального фактора относительно невелика. Это и создает картину диссоциации и парциальности проявления нарушений психической деятельности у таких больных.

При формировании типа дефекта, который обозначается как тотальный, псевдоорганический, на первый план выступает снижение потребностно-мотивационного компонента психической активности, проявляющееся глобально и охватывающее все или большинство видов психической деятельности, что характеризует поведение больного в целом. Такой тотальный дефицит психической активности приводит к резкому снижению инициативы во всех сферах психической деятельности, сужению круга интересов, снижению произвольной регуляции и творческой активности. Наряду с этим ухудшаются и формально-динамические показатели деятельности, снижается уровень обобщения. Следует

подчеркнуть, что ряд специфических характеристик шизофренического дефекта, столь ярко выступающих при диссоциированном типе последнего, имеет тенденцию к сглаживанию вследствие глобального снижения психической активности. Знаменательно, что это снижение не является следствием истощаемости, а обусловлено недостаточностью потребностно-мотивационных компонентов социальной регуляции психической деятельности.

В патопсихологических синдромах, характеризующих разные типы дефекта, можно выделить как общие, так и различные черты. Общей их чертой является снижение потребностно-мотивационных компонентов социальной регуляции психической деятельности. Эта недостаточность проявляется нарушением основных составляющих ведущего компонента патопсихологического синдрома: в снижении уровня общения, социальных эмоций, уровня самосознания, избирательности познавательной деятельности. Наиболее выражены эти особенности при дефекте парциального типа — возникает своеобразная диссоциация нарушений психической деятельности.

Ведущим компонентом второго типа дефекта, псевдоорганического, является нарушение потребностно-мотивационных характеристик психической деятельности, приводящее к тотальному снижению преимущественно всех ее видов и параметров. В этой картине общего снижения уровня психической деятельности можно отметить лишь отдельные «островки» сохранной психической активности, связанной с интересами больных. Такое тотальное снижение сглаживает проявление диссоциации психической деятельности.

У больных прослеживается тесная связь негативных изменений, характеризующих парциальный дефект, с конституционально обусловленными преморбидными личностными особенностями. В ходе болезненного процесса эти особенности видоизменяются: часть из них еще более усугубляется, а некоторые сглаживаются. Не случайно, что у ряда авторов данный тип дефекта получил название дефекта шизоидной структуры. В формировании второго типа дефекта (с преобладанием псевдоорганических расстройств) наряду с влиянием конституциональных факторов выявляется выраженная связь с движением шизофренического процесса, в первую очередь с его прогредиентностью.

Для выяснения вопроса о связи снижения уровня мотивации и регуляции деятельности с типологией шизофренического дефекта нами были сопоставлены две группы больных шизофренией, уравненных по степени выраженности дефекта (с нерезко выраженным дефектом), различающихся по его типологии: больные с парциальным типом дефекта (75 человек) и больные с тотальным типом (42 человека). Больные этих групп сравнивались по показателям избирательности познавательной деятельности, а также по характеристикам уровня регуляции совместной и индивидуальной деятельности. Анализировалась их возможность построить свою деятельность с учетом действий партнера. В индивидуальной деятельности больные обеих групп сопоставлялись по показателю интеллектуальной активности при выполнении задания «Логический поиск объекта», а также по показателям произвольного внимания и памяти. Эти данные приводятся в табл. 1.

Таблица 1. Показатели избирательности познавательной деятельности (средний коэффициент стандартности, в %)

Группы испытуемых	Речевая деятельность	Мыслительная деятельность
Здоровые	73	73
Больные шизофренией с парциальным дефектом	52	54
Больные шизофренией с тотальным дефектом	57	59

Данные, приведенные в таблице, показывают, что различия между сопоставляемыми группами больных по показателю избирательности (коэффициенту стандартности) как речевой, так и мыслительной деятельности выражены слабо и не достигают уровня значимости. Обе группы по этому показателю значимо отличаются от контрольной группы здоровых ($p<0,01$ по критерию Колмогорова–Смирнова). Выраженность этой недостаточности избирательности, как отмечалось выше, отражает снижение основного компонента патопсихологического синдрома, характерного для всех больных шизофренией, — потребностно-мотивационных характеристик социальной регуляции деятельности. Вместе с тем больные шизофренией с разными типами дефекта по ряду показателей регуляции как совместной, так и индивидуальной деятельности существенно различаются между собой.

В ситуации совместной деятельности лишь 18% больных с тотальным типом дефекта оказались способны построить свою деятельность с учетом действий партнера. В группе с парциальным дефектом таких больных оказалось 55%. По уровню осознания задачи общения, т. е. по проявлению рефлексивных способностей, сопоставляемые группы больных существенно не различались между собой.

Второй из анализируемых показателей — показатель перестройки деятельности в условиях общения, отражающий направленность испытуемого на согласование его действий с действиями партнера, более тесно связан с негативными изменениями, отражающими тип шизофренического дефекта. Этот показатель существенно обусловлен мотивационными факторами, в то время как показатель осознания в большей степени непосредственно определяется интеллектуальными возможностями больного, ибо для того, чтобы совместная деятельность достигла своей цели, недостаточно, чтобы задача была понята, она должна быть принята, т. е. должна сформироваться соответствующая мотивация для ее осуществления. Как видно из приведенных данных, у больных с обоими типами дефекта в первую очередь страдает мотивационный компонент регуляции деятельности, но у больных с тотальным типом дефекта эта недостаточность более выражена.

Интеллектуальная активность оценивалась нами по показателям уровня

регуляции деятельности при выполнении задания «Логический поиск объекта». Хотя ситуация этой задачи в полной мере не соответствовала ситуации совместной деятельности, поскольку задача решалась в основном испытуемым индивидуально, однако его деятельность должна была строиться с учетом замечаний и реакций партнера. Таким образом, деятельность испытуемого имела черты как совместной, так и индивидуальной деятельности. Она отражала уровень деятельности испытуемых после введения мотивирующих стимулов, направленных на коррекцию их действий.

Таблица 2. Показатели регуляции психической деятельности

Группы испытуемых	**Совместная деятельность**		**Индивидуальная деятельность**			
	Процент использовавших оптимальную стратегию		Интеллектуальная активность (процент оптимальных стратегий)	Произвольное внимание (среднее число операций в секунду)	Произвольная память (среднее число воспроизведений)	
	Осознание	Перестройка	«Логический поиск»	«Счет с переключением»	«Десять слов»	«Сложные ассоциативные пары»
Здоровые	93	93	82	20	6,7	6,6
Больные шизофренией с парциальным дефектом	56	55	59	12	6,5	5,0
Больные шизофренией с тотальным дефектом	52	18	21	8	4,3	3,6

Результаты обеих сопоставляемых групп больных существенно отличались от контрольной группы здоровых ($p<0,05$ по критерию x^2 Пирсона). Эти данные отражают в первую очередь снижение мотивационного компонента регуляции интеллектуальной деятельности, наиболее сильно проявившегося в результатах больных с тотальным типом дефекта.

Результаты выполнения индивидуальной деятельности оценивались тремя показателями. Первый отражает уровень регуляции деятельности при выполнении арифметических операций сложения, при необходимости длительного сосредоточения внимания и произвольного переключения с одного способа действий на другой и достаточно высокого уровня контроля деятельности. Это

задание представляло определенные трудности для больных обеих групп, однако больные с тотальным типом дефекта справлялись с ним хуже.

При выполнении менее сложной работы — произвольного запоминания — результаты больных с парциальным типом дефекта приближались к результатам здоровых, в то время как результаты больных с тотальным типом дефекта были значимо ниже, чем результаты больных другой группы и здоровых.

Таким образом, больные с парциальным типом дефекта обнаружили значимо более низкий уровень регуляции в тех видах деятельности, когда ее выполнение включало социальные факторы, а также в заданиях, требующих длительного сосредоточения внимания. В других видах умственной деятельности они не отличались существенно от здоровых (произвольное запоминание). Группа больных с тотальным типом дефекта обнаружила выраженное снижение по всем анализируемым показателям.

Приведенные данные характеризуют больных шизофренией, относимых к разным типам дефекта, с точки зрения анализа ряда основных компонентов патопсихологического синдрома: показателей избирательности познавательной деятельности, характеристик общения при выполнении совместной деятельности, характеристик психической активности, выражающихся в уровне регуляции разных по сложности видов деятельности. Как видно из приведенных данных, сопоставляемые группы больных значимо различаются по всем анализируемым показателям, за исключением показателя избирательности познавательной деятельности. Отсутствие различия по этому параметру отражает то общее, что характеризует обе сопоставляемые группы больных, как и всю шизофреническую патологию в целом. Снижение избирательности, как отмечалось выше, связано с нарушением ведущего потребностно-мотивационного компонента патопсихологического синдрома. Дефицит избирательности отражает недостаточность социальной направленности личности и социальной регуляции деятельности, опоры на прошлый опыт и социальные нормати Приведенный анализ показывает, что изменение степени различий (в сторону возрастания) между сопоставляемыми группами больных, различающихся по типу дефекта, зависит как от включенности в структуру деятельности социальных факторов, так и от ее сложности.

Наиболее ярко характерные черты шизофренического дефекта проявляются у пациентов, относимых к клиническому варианту «фершробен». Этот термин в переводе на русский язык означает «чудаковатый», «манерный». При изменениях личности типа «фершробен» в качестве одного из глобальных признаков негативных проявлений шизоидной структуры выступает аутизм: утрата связи с реальностью, формальность контактов, патологическая аутистическая активность. Аутизм проявляется в вычурных нелепых поступках, которые отражают отрыв от реальности и жизненного опыта. Страдает ориентировка на будущее: поступки часто определяются сиюминутными побуждениями, пациенты не задумываются о последствиях своей деятельности. Среди личностных нарушений, характерных для этого варианта дефекта, особо отмечаются снижение критичности и эмоциональное огрубление: редуцируются черты сензитивности и ранимости, исчезает склонность к внутреннему конфликту, еще более угасают родственные чувства.

Углубляются нарушения межличностных отношений: исчезает чувство такта, дистанции, чувство юмора. Больные не к месту шутят, они склонны к пустой патетике, самодовольству. Снижаются прежние творческие способности, появляется склонность к банальности и трафаретности суждений, обессмысливаются сверхценные увлечения. Таким образом, по мере углубления дефекта наряду со специфическими его чертами все больше начинают проявляться черты изменения личности по псевдоорганическому типу.

Мы исследовали экспериментально-психологическими методами группу больных с дефектом типа «фершробен» (20 человек) с характерными глубокими личностными изменениями, свидетельствующими о нарушении формирования самосознания. У большинства больных отмечалась склонность к пустым, бесплодным, основанным на поверхностных, внешних аналогиях, рассуждениям, к использованию при этом вычурных формулировок. Лишь некоторые из них проявляли интерес к результатам своей деятельности, у остальных он не возникал.

Исследование выявило снижение критичности, нарушение самооценки больных и оценки ими результатов своей деятельности. Отмечалось снижение самоконтроля и уровня произвольной регуляции собственной деятельности, что свидетельствовало о снижении рефлексивных способностей испытуемых.

Для всех исследованных больных было характерно отсутствие выраженных эмоциональных реакций на ситуацию эксперимента: она не являлась для них стрессогенной, они не реагировали на неуспех, но давали положительную реакцию на похвалу. У всех больных в процессе эксперимента не обнаруживалось истощаемости и утомляемости.

Общей чертой исследованных больных являлось нарушение общения, что отчетливо проявилось при включении их в ситуацию совместной деятельности с партнером. Следует подчеркнуть, что больные (11 из 20) не осознали задачу общения, хотя она отчетливо формулировалась в инструкции, и не следовали ей в ходе совместной деятельности. Эти данные, наряду с формальным характером общения в ходе всего эксперимента, могут быть расценены как проявления выраженного аутизма.

Черты диссоциации больных проявились прежде всего в их познавательной деятельности: относительная сохранность операционной стороны мышления сочеталась с грубым нарушением ее социальной регуляции, что проявлялось в резком снижении избирательности познавательных процессов (мышления, восприятия, речи). Так, в частности, коэффициент стандартности актуализированных речевых связей в среднем по группе больных составил 46% (в норме — 73%). С этой особенностью познавательной деятельности связаны ярко выраженная склонность к использованию практически малозначимых, латентных свойств и отношений предметов, к рассмотрению их в необычных аспектах и связях, употребление редких слов, неологизмов, склонность к вычурным выражениям. Эти данные можно расценивать не как проявление нарушения мышления, а скорее как мышление измененное, необычное, функционирующее в ином плане.

Наряду с этим выявилась неоднородность исследованной группы больных. Для первой подгруппы, личностно более сохранных, была характерна парциаль-

ность нарушения самосознания и критики, критичность была больше нарушена в области житейских, практических проблем. По сравнению с пациентами второй подгруппы интеллектуально больные этой подгруппы были более сохранны, у них была больше выражена склонность к рефлексии. Они характеризовались более высоким уровнем психической активности, произвольной регуляции деятельности, были более продуктивны. Это сочеталось с относительно высоким уровнем их социальной адаптации.

Вторая подгруппа (11 человек) характеризовалась более грубым нарушением самосознания, самоконтроля, критичности, сниженной способностью к рефлексии и произвольной регуляции деятельности. У них выявилось интеллектуальное снижение, снижение способности к обобщению. У больных данной подгруппы было грубо нарушено общение, они были несостоятельны в ситуации совместной деятельности, характеризовались склонностью к отвлеченным рассуждениям и более низким уровнем социальной адаптации. […]

Второй тип дефекта — *дефект с преобладанием псевдоорганических расстройств.* Он в первую очередь характеризуется тотальным, охватывающим все стороны психической деятельности снижением активности. Еще на начальных этапах формирования дефекта у больных преобладает ощущение непроходящей усталости, сопровождающееся отказом от всякого рода деятельности, требующей целенаправленных усилий. При дальнейшем развитии процесса падение спонтанности, ослабление побуждений, замедление психических процессов нарастает. Наряду со снижением активности для этого типа дефекта характерен астенический аутизм. У больных еще больше ослабляются контакты с окружающими. Вместе с упадком сил, постоянным ощущением усталости, непереносимостью физических и особенно умственных нагрузок пропадает и стремление к общению. Ссылаясь на утомление, больные избегают прежних компаний, все реже встречаются со знакомыми, мотивируя это экономией сил. В семейных отношениях нарастает зависимость, усиливаются черты ведомости, симбиотические формы контактов.

Нарушения эмоциональности у этих больных ближе всего стоят к негативным расстройствам шизоидной структуры. Большинство лишены истинных чувств, искренности, способности к сопереживанию. Привязанности к отдельным членам семьи рациональны и носят характер симбиотического сосуществования.

Этим больным свойственно падение побуждений, проявляющееся в утрате интереса к окружающему, безразличия, бездеятельности, в отсутствии спонтанности и инициативы, целеустремленности и честолюбия. При малейших трудностях у них преобладает реакция избегания — они бросают вуз, работу, легко примиряются со статусом инвалидности. […]

Приведенные результаты экспериментальных исследований, наряду с клиническими данными, свидетельствуют о двух тенденциях в формировании шизофренического дефекта — парциального, диссоциированного, и тотального, псевдоорганического. В структуре патопсихологических синдромов, характеризующих эти разные типы дефекта, как было показано, прослеживаются как общие, так и различные качества.

Те же закономерности нарушений психической деятельности, характерные для двух вышеуказанных типов дефекта — парциального и тотального, — выявляются при анализе других клинических групп больных шизофренией.

При изучении характера негативных расстройств у больных с приступообразной шизофренией, находящихся в состоянии длительной стойкой ремиссии (от 5 до 20 лет), были выделены два основных типа негативных расстройств — астенический и стенический [Абрамова, Критская, Мелешко, Савина, 1987].

Астенический тип (24 человека) характеризовался в первую очередь снижением психической активности, носящим, как правило, тотальный характер, а также грубым снижением уровня трудоспособности и социально-трудовой адаптации.

У больных со *стеническим типом* ремиссии (31 человек) активность была достаточно высокой, что и определяло сохранность трудоспособности и более высокий уровень их социально-трудовой адаптации, хотя у многих отмечались сложности в регуляции межличностных и семейных отношений. Это было связано с выраженным аутизмом, дефицитарностью эмоций и недостаточной критичностью больных.

Исследование было комплексным: наряду с клиническими задачами (изучение особенностей дефекта при астеническом и стеническом типах ремиссии, исследование факторов, определяющих их формирование, выявление особенностей социально-трудовой адаптации больных) экспериментально исследовались разные параметры психической деятельности, которые позволяли определить ведущие компоненты патопсихологического синдрома, характерные для каждого из сопоставляемых типов дефекта.

Приведем более подробные клинические характеристики больных с анализируемыми типами ремиссий.

Общими для группы больных с *астеническим типом* ремиссий были жалобы на снижение трудоспособности, слабость, повышенную утомляемость, «появление чувства разбитости», «отсутствие тонуса», «общую расслабленность». Темп деятельности их заметно снижался даже в условиях привычного труда. Но особенно ярко снижение трудоспособности проявлялось в непривычной ситуации, при освоении новых видов труда, при повышенных нагрузках, в видах деятельности, требующих творческой инициативы. Заинтересованность лишь на некоторое время стимулировала их работоспособность. У таких больных страдали спонтанность и инициативность, проявлялась нерешительность, они не выдерживали длительного напряжения. Они прерывали учебу, переходили на менее квалифицированную работу, почти половина из них инвалидизировалась. В качестве компенсаторных механизмов в связи со снижением работоспособности больные стереотипизировали свой жизненный уклад, ограничивали трудовую деятельность, избегали перенапряжения, чередовали режим труда и отдыха.

О снижении психической активности у этих больных свидетельствовало и сужение круга интересов. Пациенты заполняли свой досуг занятиями, не требующими значительных усилий с их стороны, обосновывая это физической и умственной утомляемостью. Большую же часть своего свободного времени они

уделяли отдыху, который имел пассивный характер и выражался в стремлении полежать. Однако при жалобах на повышенную утомляемость уловить признаки истощаемости, астенизации в процессе беседы у больных не удавалось. В большинстве случаев они выдерживали длительную двух-трехчасовую беседу, не выявляя признаков утомления, переключались с одной темы на другую, не меняя интонации и манеры поведения.

Обращали на себя внимание и эмоциональные изменения: при общем дефиците эмоциональных реакций заметным было отсутствие адекватного эмоционального реагирования на события, не имеющие к больным непосредственного отношения. Пациенты сами отмечали, что стали равнодушны к беде окружающих. В то же время больные в ходе развития заболевания становились чувствительными, ранимыми, неуверенными в себе. У них легко возникало чувство тревоги, беспокойства, сомнений, они с трудом принимали решения, не стремились получить совет близких людей.

Пациенты вели довольно замкнутый и однообразный образ жизни, поддерживая отношения лишь с наиболее близкими людьми. Взаимоотношения с сотрудниками по работе складывались формально. Сами больные свою замкнутость объясняли прежде всего отсутствием интереса к общению, а также возникающими в процессе общения трудностями мышления и раздражительностью.

Лишь в единичных случаях пациенты обнаруживали достаточно критическое отношение к перенесенным психотическим состояниям. Большинство соглашалось, что, «наверное, болели», «что-то было», при этом стремились психологически понятным образом объяснить возникновение болезни неблагоприятными условиями жизни, наличием психотравмы, соматическими заболеваниями и другими причинами. Болезненные проявления во время приступов описывались ими в целом неохотно, со ссылкой на забывчивость или нежелание «ворошить старое».

При недостаточно критической оценке психотических расстройств больные тем не менее довольно четко констатировали изменения, которые с ними произошли. Они отмечали, что потеряли прежнюю трудоспособность, лишились ловкости и сообразительности, стали нерешительными, а иногда и беспомощными.

Резюмируя данные клинического исследования, дефект у описанной группы больных можно назвать астеническим в широком смысле этого слова: по своим проявлениям он тотален и охватывает все стороны личности. В основе этого типа дефекта лежит снижение психической активности. Сопоставление с преморбидными чертами личности показывает, что в описанной группе больных формирование дефекта идет как за счет заострения и углубления отдельных качеств преморбида, так и в результате проявления особенностей, привнесенных болезнью.

Как уже отмечалось выше, длительность астенических ремиссий у большинства больных превышала 7 лет, что позволило проследить особенности их формирования и динамики. Больные исследовались на этапе стабилизации состояния.

Вторая группа больных — со *стеническим типом* ремиссии — характеризовалась несколько повышенной психической активностью, относительно высоким

уровнем социально-трудовой адаптации, отсутствием продуктивной психопатологической симптоматики, за исключением сверхценных образований. Общим для всех пациентов этой группы была хорошая работоспособность, которая на клиническом уровне производила впечатление даже несколько повышенной. Работа занимала в жизни больных основное место, причем работали они много и с увлечением, были неутомимы, не нуждались в отдыхе. Некоторые из них были склонны к рационализаторству, изобретательству; проявляли достаточную инициативность, обладали широкой профессиональной эрудицией. Высокой работоспособности способствовали большая организованность, определенная стереотипизация рабочего дня, предварительное планирование. Повышенные нагрузки не оказывали существенного влияния на трудоспособность пациентов.

У части больных отмечался профессиональный рост. Тем не менее они, как правило, не достигали того уровня, который соответствовал бы их склонностям и способностям в преморбиде.

Уровень социально-трудовой адаптации больных этой группы был достаточно высок. Большинство из них имели высшее образование, часть их были заняты творческим трудом высокой квалификации: работали старшими или ведущими инженерами, выполняли работы повышенной сложности. На фоне относительно сохранного круга интересов наибольшее предпочтение они отдавали одному из увлечений, которое носило сверхценный характер. Можно было отметить общее эмоциональное «побледнение» больных, что выражалось в недостатке эмоционального резонанса, умения сочувствовать и сопереживать, в сухости и сдержанности эмоциональных проявлений. Больных характеризовали стойкость к фрустрациям и отсутствие реактивной лабильности. Свое настроение они определяли как ровное. Им были свойственны завышенная самооценка и не всегда адекватный оптимизм.

В то же время данной группе больных (со стеническим типом ремиссии) были присущи определенные аутистические установки. При внешней общительности и широте контактов они не имели среди окружающих людей по-настоящему им близких. Эмоциональная дефицитарность сказывалась и в семейных отношениях. Супруги отмечали их негибкость и отстраненность от решения семейных проблем.

Критическое отношение к перенесенному болезненному состоянию было явно недостаточным. Они рационалистически объясняли психоз переутомлением, психотравмами, возрастными трудностями и другими причинами.

Сопоставление настоящего статуса больных с их преморбидными характеристиками показывает, что личность пациентов претерпела определенные изменения, являющиеся результатом влияния болезненного процесса. По мнению Р.А. Наджарова [Наджаров, 1972], формирование такой постпроцессуальной личности, структура которой ограничивается кругом шизоидных проявлений, может расцениваться в рамках «псевдопсихопатий». Аналогичные наблюдения были сделаны в клинике малопрогредиентных форм, сотрудники которой отмечали формирование стенических личностей по типу псевдопсихопатий экспансивно-шизоидного полюса [Смулевич, 2007].

В экспериментально-психологическом исследовании больных указанных групп анализировались различные виды их психической деятельности на разных ее уровнях. Исследовались уровни произвольной регуляции и мотивации различных видов деятельности, а также их динамические показатели. Изучались личностные характеристики: параметры самосознания, самоконтроля и эмоционального отношения к исследованию.

При астеническом типе ремиссии на первый план отчетливо выступает снижение психической активности и ее ведущего компонента — потребностно-мотивационных характеристик психической деятельности, что проявляется тотально в большинстве анализируемых параметров. Прежде всего это обнаруживалось при включении больных в совместную деятельность, требующую учета поведения и действий партнера. В этих условиях для больных был характерен низкий уровень осознания задачи совместной деятельности, в связи с чем у них, как правило, не формировалась соответствующая мотивация, вследствие чего не достигался общий положительный результат (см. табл. 43).

В индивидуальной деятельности отчетливо проявлялось снижение интеллектуальной активности, продуктивности и уровня обобщения, прежде всего в заданиях, требующих творческой инициативы, высокого уровня произвольной регуляции. Это наиболее ярко выступило в заданиях с «глухой» инструкцией, которая служит только как бы пусковым механизмом для самостоятельного определения границ и рамок задания, проявления инициативы и высокого уровня саморегуляции (в методике «Сравнение предметов»). В табл. 43 представлены показатели каждой группы испытуемых, отражающие среднее число актуализированных признаков и количество вариантов сравнений, в которых использовались обобщенные категории.

С заданиями, выполняемыми на уровне автоматизированных навыков по усвоенным алгоритмам, больные справлялись более успешно, хотя по целому ряду динамических показателей они уступали испытуемым группы больных со стенической ремиссией (снижен темп деятельности, затруднена переключаемость на новый ее вид).

В то же время исследование не выявило признаков истощаемости психической деятельности, хотя по ходу исследования больные жаловались на усталость.

Включение лиц с астенической ремиссией в ситуации повышенной мотивации, специально создаваемые в эксперименте, в разных видах деятельности приводило к неоднозначным результатам. Лишь у части больных улучшались динамические показатели произвольной регуляции. В целом дополнительная мотивирующая стимуляция не оказывала заметного положительного влияния на уровень выполнения ими совместной и индивидуальной деятельности.

При астеническом типе ремиссии у больных либо отмечалась тенденция к занижению самооценок, либо имела место адекватная оценка своих низких результатов. По данным соответствующего опросника, оценка собственной личности у больных этой группы была значительно ниже, чем у здоровых. Выраженного интереса к исследованию больные, как правило, не проявляли.

Таблица 3. Показатели уровня регуляции психической деятельности

Группы испытуемых	Совместная деятельность		Интеллектуальная деятельность			Индивидуальная деятельность				
	Испытуемые, осознавшие задачу (в %)	Испытуемые с оптимальной стратегией (в %)	«Логический поиск»	«Сравнение предметов»		Произвольное внимание		Произвольная память		
			Испытуемые с оптимальной стратегией	Среднее число признаков	Процент обобщенных категорий	«Счет с переключением»		«Десять слов»	«Ассоциативные пары»	
						Число операций в минуту	Ошибки переключения (% испытуемых)		Простые	Сложные
Здоровые (N=40)	93	93	80	22,0	74	20,0	28	6,7	9,2	6,6
Больные шизофренией со стеническим типом ремиссии (N=36)	61	74	64	28,0	80	17,1	50	6,2	9,3	5,8
Больные шизофренией с астеническим типом ремиссии (N=22)	28	20	25	16,5	50	11,3	75	5,2	7,8	3,8

Таким образом, в системе нарушения психической деятельности у лиц, составляющих эту группу, на первый план выступает *снижение психической активности,* которое в первую очередь обусловлено снижением ее *потребностно-*

мотивационного компонента. В пользу такого предположения говорят отсутствие истощаемости деятельности и улучшение результатов отдельных ее видов в условиях повышенной мотивации у некоторых больных. Следует особо отметить, что снижение потребностно-мотивационного компонента активности было характерно для указанных больных в преморбиде. Это не могло не повлиять на общий уровень их развития (интеллектуального, эмоционального, коммуникативного), что значительно усугубилось текущим болезненным процессом. Ограниченные возможности больных, выявленные в условиях эксперимента, определяют низкий уровень их социальной адаптации.

В группе больных *со стеническим типом ремиссии* снижение психической активности, по данным экспериментального исследования, было выражено значительно меньше, и, как правило, носило парциальный характер. Коммуникативные процессы этих больных характеризовались нарушением спонтанного общения. Однако если больные включались в ситуацию совместной деятельности, где инициативу брал на себя экспериментатор, то они оказывались в состоянии осознать задачу общения и перестроить свою деятельность с учетом действий партнера, что приводило к достижению положительного результата.

В отличие от больных с астеническим типом ремиссии, для пациентов со стеническим типом ремиссии не было характерно снижение уровня обобщения при решении мыслительных задач.

При достаточно высоком интеллектуальном уровне у них наблюдалась необычность, нестандартность мышления, что отразилось в снижении показателей избирательности в речевой и мыслительной деятельности. В табл. 44 видно, что показатель избирательности (коэффициент стандартности ответов, выраженный в процентах) в этой группе больных ниже, чем в группе здоровых.

Группа больных с астеническим типом ремиссии по данному показателю занимает промежуточное место. Можно полагать, что снижение показателей избирательности в обеих группах больных отражает общую тенденцию к актуализации нестандартных признаков предметов и речевых связей, а меньшая выраженность этой особенности у больных с астеническим типом ремиссии определяется их меньшей активностью и, соответственно, более низкой продуктивностью.

Выполнение заданий, требующих достаточно высокого уровня произвольной регуляции деятельности, но не предполагающих творческой инициативы, осуществлялось больными со стеническим типом ремиссии на более высоком уровне, чем больными другой группы. Из табл. 44 видно, что больные со стеническим типом ремиссии по всем показателям произвольной регуляции деятельности, как динамическим, отражающим темп деятельности, так и качественным (по числу испытуемых, допустивших ошибки, по продуктивности запоминания) превосходят больных группы с астенической ремиссией, хотя и уступают по этим показателям здоровым. Признаков истощаемости психической деятельности у этих больных в исследовании не обнаружено, жалоб на утомляемость по ходу эксперимента они также не предъявляли. Ситуация эксперимента не оказывала на лиц данной группы стрессогенного воздействия, они оценивали исследование достаточно рационально, считая его для себя полезным. Выраженных эмоциональных

реакций на ситуации успеха и неуспеха у них не отмечалось. Самооценка больных имела тенденцию к завышению и лишь в некоторых случаях была адекватной.

Таблица 4. Показатели избирательности познавательной деятельности (коэффициент стандартности, в %)

Группы больных	Речевая деятельность	Мыслительная деятельность
Здоровые	73	73
Больные шизофренией со стеническим типом ремиссии	56	52
Больные шизофренией с астеническим типом ремиссии	61	62

Таким образом, при *стеническом типе* ремиссии снижение потребностно-мотивационного компонента психической деятельности проявляется не тотально, т. е. во всех видах и на всех уровнях деятельности, как у больных с астеническим типом дефекта, а парциально. Прежде всего это обнаруживается в снижении потребности в установлении эмоциональных контактов, следствием чего является недостаточная сформированность социальных эмоций, в первую очередь, эмпатических свойств личности (сочувствия, сопереживания и т. д.). Дефицит указанной потребности приводит к ограничению опосредования познавательной деятельности этих больных социальным опытом, что проявляется в снижении избирательности. Аутистические установки ведут к недоучету мнений окружающих, что сказывается в неадекватной, как правило, завышенной самооценке.

По сравнению с первой группой (астенический тип дефекта), у этих больных не выявляется черт снижения психической активности. Более высокий уровень их социально-трудовой адаптации определяется достаточно высокой психической активностью во многих видах деятельности, относительно сохранным интеллектом, способностью к сотрудничеству в условиях специально организованной деятельности. В то же время дефицит эмпатических свойств может ограничивать возможности их социальной адаптации.

Повышение психической активности, отмечаемое на клиническом уровне у больных со стенической ремиссией, отражает прежде всего энергетический аспект активности, что проявляется в динамических характеристиках деятельности, например, в темпе, напряженности, отсутствии истощаемости, в увеличении речевой продукции, двигательной активности. Но эта характеристика не является определяющей для уровня произвольной регуляции деятельности. Анализируемый нами побудительно-мотивационный, личностный компонент активности обусловливает именно произвольный уровень регуляции деятельности, направленный на достижение поставленной цели, с учетом собственных интересов и возможностей, наличной ситуации, социальных детерминант. Таким об-

разом, при стеническом типе ремиссии изменения личности носят парциальный характер и проявляются прежде всего в эмоциональной сфере, в нарушении самосознания и самооценок, в снижении произвольной регуляции сложных видов психической деятельности.

При астеническом типе ремиссии личностный дефект проявляется тотально, страдают все основные компоненты личности, в основе его лежит снижение психической активности и в первую очередь — ее личностно-мотивационного компонента. Следует отметить, что в ходе исследования у больных с астеническим типом ремиссии не было выявлено психической истощаемости, раздражительной слабости, вегетативной симптоматики, т. е. признаков астении, свойственных астеническому синдрому при сосудистых, соматических и прочих заболеваниях.

Приведенные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о связи негативных изменений, характеризующих шизофренический дефект, как с факторами «патоса» — конституционально обусловленными личностными особенностями, так и с факторами «нозоса» — факторами движения болезненного процесса.

И.Ф. Рощина, Н.В. Зверева

Научное наследие А.Р. Лурии и современная отечественная клиническая психология развития

Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2015. № 7(30). С. 1.

В истории отечественной психологии есть несколько имен, к которым мы обращаемся не только в связи с юбилейными событиями, но и в каждодневной научной и практической работе. Несомненно, к таким личностям относится Александр Романович Лурия (1902–1977) — выдающийся психолог нашего Отечества в XX столетии. В 2014 году исполнилось 112 лет со дня его рождения и 37 лет со дня кончины, однако его идеи, научная деятельность и влияние на современную психологию сохраняются и даже возрастают. Особенно это влияние заметно в различных направлениях клинической (медицинской) психологии [23; 28].

А.Р. Лурия (16 июля 1902 — 14 августа 1977) родился в г. Казани, в семье известного врача-терапевта Романа Альбертовича Лурии. Как хорошо известно, Роман Альбертович Лурия является автором термина «внутренняя картина болезни» (ВКБ), который в дальнейшем получил подробную психологическую квалификацию в работах клинических психологов.

Александр Романович имел два высших образования: окончил факультет общественных наук Казанского университета в 1921 г. и в 1937 г. — 1-й Московский медицинский институт. В начале профессиональной деятельности А.Р. Лурия проявил интерес к психоанализу, создал в Казани первое в СССР психоаналитическое общество, переписывался с З. Фрейдом. В 20-х гг. совместно с Л.С. Выготским он участвовал в создании отечественной психологической науки, в разработке теории культурно-исторического развития психических процессов. Его ранние работы по объективному изучению аффективных состояний с помощью «сопряженной моторной методики» положили начало целому ряду аналогичных исследований как в России, так и за рубежом, послужили базисом для создания современного детектора лжи. В области генетической психологии, изучая на близнецах роль генетических и социальных факторов в развитии психических процессов, он показал значение речи в организации психической деятельности у детей. Этому была посвящена работа «Речь и интеллект в развитии ребенка» (М., 1927). Совместно с Л.С. Выготским А.Р. Лурия написал известную работу «Этюды по истории поведения» (1930). В ней рассматривалось и сопоставлялось своеобразие поведения человекообразных обезьян, примитивного человека и ребенка. В этом труде отражен филогенетический и онтогенетический подход к развитию психики человека. В 1931–1932 гг. А.Р. Лурия руководил двумя научными психологическими экспедициями в Среднюю Азию, в которых проводил сравнитель-

ное изучение познавательных процессов в культурно-историческом контексте. Результаты экспериментальной работы показали влияние социальных факторов (в том числе обучения) на структуру познавательных процессов (памяти и мышления). Материалы этой работы, к сожалению, стали доступны научному сообществу только в конце жизни А.Р. Лурии (1974). Первая докторская диссертация А.Р. Лурии (по педагогически наукам), подготовленная и защищенная в 1936 г., была посвящена проблеме конфликтов, аффективным состояниям человека и называлась «Психофизиология аффективных процессов» [20; 33; 35; 40].

В связи с невозможностью работать по тематике педологии и культурно-исторической психологии, А.Р. Лурия обратился к медицине и в 1937 г. получил медицинское образование. С начала 40-х годов А.Р. Лурия проводил исследования, посвященные анализу мозговых механизмов психических процессов на модели локальной патологии мозга. Он работал в научно-исследовательских институтах нейрохирургии и неврологии, где подробно разрабатывал проблемы афазиологии. Именно нарушениям речи в рамках афазии посвящена его вторая (медицинская) докторская диссертация, защищенная в 1942 г.

В годы Великой Отечественной войны вместе с другими отечественными психологами (Б.В. Зейгарник, С.Я. Рубинштейн и др.). А.Р. Лурия проводил исследования нарушений психических процессов при различных органических поражениях мозга, прежде всего ранениях, а также опухолях головного мозга. Эта работа велась в восстановительном госпитале клиники нервных болезней ВНИИ экспериментальной медицины в г. Кисегаче Челябинской области. В настоящее время (2008 г.) там открыта мемориальная доска, посвященная этим событиям.

После войны исследования были продолжены в Московском институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко АМН СССР. Эта работа способствовала созданию нового направления в психологии — нейропсихологии, которая имеет важное теоретическое и практическое значение для клинической психологии. Александром Романовичем Лурией была разработана новая теория системно-динамической локализации высших психических функций, представлявшая существенный шаг вперед по сравнению с прежними взглядами на мозг и психику, внесен важный вклад в понимание природы речевых нарушений и создана новая классификация афазий. Специальная серия работ А.Р. Лурии и его сотрудников (Е.Д. Хомская, Л.С. Цветкова) посвящена изучению роли лобных долей мозга в регуляции психической деятельности. А.Р. Лурия и его ученики (Н.К. Корсакова, Л.И. Московичюте и др.) исследовали различные формы нарушений памяти при локальных поражениях мозга. На основании системных исследований мозговых коррелятов высших психических функций А.Р. Лурия разработал методы нейропсихологической диагностики локальных поражений головного мозга и основные принципы восстановления нарушенных психических процессов. В настоящее время многие разработки А.Р. Лурии и его учеников используются в нейрореабилитационной работе с больными в Московском Центре реабилитации и патологии речи под руководством академика В.М. Шкловского. Среди научного наследия А.Р. Лурии большое место занимает структурно-функциональная модель мозга (концепция о трех блоках мозга), которая используется в разных разделах нейропсихологии

для анализа нормального развития и функционирования психики, а также для квалификации симптомов и синдромов нарушений психических функций при локальной и диффузной патологии мозга [13; 18; 21; 28; 30].

А.Р. Лурия был выдающимся педагогом. С 1923 г. он проводил большую педагогическую работу: преподавал в Академии Коммунистического воспитания им. Н.К. Крупской, в Московском педагогическом дефектологическом институте (в 1938 году его аспиранткой стала С.Я. Рубинштейн), а с 1945 г. и до конца жизни — в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова. Сначала педагогическая деятельность велась на кафедре психологии философского факультета, а с 1968 по 1977 г. профессор А.Р. Лурия заведовал кафедрой нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова. В течение многих лет он читал курс общей психологии, создал новый курс нейропсихологии, ряд спецкурсов. Под руководством А.Р. Лурии было защищено более 50 кандидатских диссертаций, многие из его учеников стали докторами наук. Среди них такие известные специалисты как Е.Д. Хомская, Л.С. Цветкова, Э.Г. Симерницкая, Т.В. Ахутина, Н.К. Корсакова, Ю.В. Микадзе и другие [28].

А.Р. Лурия — автор свыше 600 научных работ, значительная часть которых переведена на иностранные языки, а некоторые работы были написаны сначала на английском языке и затем уже переведены на русский и изданы в нашей стране. Среди его научных работ важное место занимают две замечательные научно-популярные повести, написанные в жанре «история одного случая»: «Потерянный и возвращенный мир» и «Маленькая книжка о большой памяти» [19; 20; 36]. Александр Романович Лурия был академиком АПН СССР и являлся почетным профессором ряда зарубежных университетов. За свою плодотворную научно-педагогическую деятельность А.Р. Лурия был награжден орденом В.И. Ленина, орденом «Знак почета» и медалями Советского Союза.

Научные интересы А.Р. Лурии были чрезвычайно широкими. Среди них заметное место занимают проблемы нарушенного психического развития на разных этапах онтогенеза. В данной работе авторы рассматривают базисные понятия, введенные в клиническую (медицинскую) психологию научной школой Л.С. Выготского — А.Р. Лурии — Б.В. Зейгарник, применительно к современным проблемам клинической психологии развития [9; 42; 43].

В отечественной клинической психологии развития одним из ключевых понятий было и остается понятие «дизонтогенез». В зарубежной психологии в данном контексте используется понятие «development psychopathology».

Первоначально понятие «дизонтогенеза» относилось к нарушениям внутриутробного развития, врожденным аномалиям развития (по Й. Швальбе). Данные нарушения могли затрагивать разные системы организма, (опорно-двигательная, эндокринная, нервная и др.). Со второй половины XX века по настоящее время под дизонтогенезом понимается нарушение развития с момента зачатия до окончания жизни (М.Ш. Вроно, 1986; В.В. Ковалев, 1995; Н.В. Зверева, И.Ф. Рощина, 2008 и др.) [2; 5; 6]. Это обусловлено тем, что развитие индивида, прежде всего человеческой личности и индивидуальности, продолжается на протяжении всего жизненного пути. Психический дизонтогенез, связанный с нарушениями разви-

тия нервной системы и психики, является одним из важнейших типов дизонтогенеза.

Расширенное понимание границ дизонтогенеза (возможно, на протяжении всей жизни человека) предлагалось психиатрами (М.Ш. Вроно и др.) и клиническими психологами (Н.К. Корсакова) [2; 10; 11; 24; 29]. Авторы предлагают использовать понятие дизонтогенеза как отклонение в психическом развитии на разных возрастных этапах применительно ко всем этапам онтогенеза: детству, подростничеству, юности, зрелости, пожилому и старческому возрасту. Начало нарушения психического развития может приходиться на различные возрастные периоды жизни человека. Дизонтогенез как нарушение развития определенного типа может иметь длительность, равную жизни пациента, а в иных случаях иметь ограниченные хронологические рамки (например, до выздоровления) (Зверева, Рощина, 2008, 2011) [5; 6; 38; 44]. В отечественной клинической психологии развития представлена психология дизонтогенеза как одно из направлений научно-практической и образовательной деятельности клинического психолога.

Психология дизонтогенеза имеет тесную связь с клинической и возрастной психологией и в этом смысле опирается на научное наследие А.Р. Лурии.

Рассмотрим базисные понятия отечественной психологической школы, которые лежат в основе анализа нарушений психической деятельности в психологии дизонтогенеза. В.М. Бехтерев, С.С. Корсаков и другие классики отечественной медицины и психологии выдвигали качественный анализ нарушения психики больного как важнейший принцип работы в клинической психологии. Этот принцип был положен А.Р. Лурией в основу анализа структуры нарушений психических функций при создании нейропсихологии. Согласно позиции А.Р. Лурии, в нейропсихологическом исследовании первым этапом синдромного анализа симптомов нарушений (изменений) психических функций является именно их качественная характеристика, которая предполагает оценку не только результатов деятельности пациента, но и всего процесса его деятельности, тщательный анализ ошибок для выявления механизма нарушений психических функций.

Важнейшими понятиями подхода Лурии в нейропсихологии являются понятия нейропсихологического фактора и нейропсихологического синдрома. Как известно, нейропсихологический синдром — закономерное сочетание нейропсихологических симптомов, возникающее вследствие нарушения нейропсихологического фактора. Нейропсихологический фактор представляет собой одновременно и специфику физиологической деятельности определенных мозговых структур, и компонент психической деятельности. В отечественной нейропсихологии рассматриваются такие нейропсихологические факторы, как кинетический, кинестетический, зрительный, слуховой и слухоречевой, пространственный и квазипространственный, нейродинамический и произвольной регуляции деятельности. Особую группу составляют полушарные факторы и факторы межполушарного взаимодействия [10; 21; 28].

Для описания структуры дефекта необходимо выявление первичных симптомов, непосредственно связанных с нарушенным фактором, и вторичных симптомов, возникающих по законам системной организации психики. Кроме того,

существенной стороной синдромного анализа является оценка компенсаторных механизмов, которые могут наблюдаться в деятельности пациента при клинико-психологическом обследовании, а также выявление как нарушенных, так и сохранных звеньев психики. Все вышеуказанные компоненты анализа нарушенной психики представляют собой синдромный нейропсихологический анализ, являющийся основой луриевской нейропсихологической школы [18; 21].

Качественный анализ нарушений психической деятельности пациента дополняется количественной оценкой результатов выполнения отдельных методик и проб в комплексном исследовании пациента. К настоящему времени в отечественной клинической психологии разработаны шкалы количественной оценки применительно к разным задачам нейро- и патопсихологии [1; 11; 14; 24; 26; 30].

Синдромный анализ нарушений психической деятельности, предложенный А.Р. Лурией, интенсивно развивается и в других направлениях клинической психологии развития. Б.В. Зейгарник в своих классических работах по патопсихологии, анализируя нарушения психической деятельности у больных шизофренией, выделила фактор мотивационно-личностного снижения, который определяет структуру личностного дефекта при этом заболевании [8; 9]. В работах Б.В. Зейгарник, Ю.Ф. Полякова и его коллег ставился вопрос о необходимости определении понятия «патопсихологический синдром» и дальнейшей разработки патопсихологических факторов для квалификации специфики нарушений психической деятельности при различных психических заболеваниях у больных разного возраста [9; 15; 16].

В работах Ю.Ф. Полякова и его коллег описаны варианты патопсихологического синдрома при шизофрении с выделением факторов, характеризующих структуру дефекта. В начале исследований Ю.Ф. Поляков и его коллеги (В.П. Критская, Т.К. Мелешко, Е.И. Богданов и др.) в качестве одного из патопсихологических факторов отмечали «снижение избирательности психической деятельности» (прежде всего познавательной), которое существенно определяет своеобразие нарушений когнитивной сферы при данном заболевании (Поляков Ю.Ф., 1974) [16; 25]. В последующих работах сотрудников лаборатории патопсихологии НЦПЗ РАМН под руководством Ю.Ф. Полякова в развитие идеи патопсихологического синдрома при шизофрении был предложен фактор «мотивационно-личностного снижения» (сходный с тем, что ранее описывала Б.В. Зейгарник), который характеризует своеобразие изменений всех сфер психики пациентов. В качестве ведущего компонента (фактора) предлагалось рассматривать потребностно-мотивационную сферу и регуляцию деятельности и поведения. Структура нарушений эмоциональных, волевых характеристик психической деятельности и самосознания связывалась с особенностями потребностно-мотивационной сферы. Выявленный ранее фактор «снижения избирательности познавательной деятельности» рассматривается в контексте снижения уровня ее социальной регуляции, т.е. снижения личностных характеристик при относительной сохранности процессуально-операционных характеристик психической деятельности. Нарушение операциональных или исполнительных компонентов деятельности (операций, навыков, умений) вторично и зависит от фактора «мотивационно-личностного снижения» [15].

В работах последних 15 лет в центре внимания были проблемы регуляции психической деятельности у больных шизофренией. Проведенные В.П. Критской и Т.К. Мелешко исследования, носящие системный характер, привели к формулированию понятия «патопсихологического синдрома шизофренического дефекта» [15; 16]. В последние годы Т.К. Мелешко и В.П. Критская изучают динамику патопсихологического синдрома при эндогенной патологии в рамках лонгитюдного исследования. Они выделяют разные варианты динамики патопсихологического синдрома в связи с клиническими параметрами и такими особенностями когнитивного стиля как полезависимость/поленезависимость [15].

Представленный выше подход позволяет рассматривать нарушение психической деятельности при шизофрении в разные возрастные периоды жизни пациентов (детство, подростничество, юность, зрелость, пожилой возраст). Сочетание факторов «мотивационно-личностного снижения» и «снижения избирательности психической деятельности» определяет специфику структуры нарушений психической деятельности для разных форм шизофрении у больных разного возраста.

Луриевские принципы анализа нарушений развития психики использованы учеником А.Р. Лурии В.В. Лебединским при создании классификации типов дизонтогенеза. В.В. Лебединский опирался на системный анализ нарушений психического развития в детском возрасте и описывал структуру дефекта при разных вариантах аномального развития (дизонтогенеза). Для выделения типов дизонтогенеза им предложены следующие основания (параметры): локализация поражения, время поражения, наличие первичного дефекта и вторичных симптомов, тотальность или парциальность поражения ЦНС. Кроме того, В.В. Лебединский, развивая эту типологию, выделяет механизмы дизонтогенеза — отставание в развитии, поломка развития и асинхрония развития [17]. Очевидна перекличка с понятиями «нейропсихологический фактор» А.Р. Лурии (соответственно, отставание, поломка и асинхрония развития) и «нейропсихологический синдром» (собственно типы дизонтогенеза и их сочетания).

Современные исследования нарушений психического развития детей и подростков при эндогенной психической патологии опираются на методологические принципы А.Р. Лурии и В.В. Лебединского и посвящены преимущественно анализу структуры нарушений когнитивной сферы. Анализ результатов исследования психической деятельности с применением комплекса современных психометрических и традиционных отечественных патопсихологических методик показал, что дети с эндогенными психическими заболеваниями, протекающими с расстройствами аутистического спектра, не представляют собой единую группу по уровню когнитивного развития. При указанной психической патологии имеют место разные варианты когнитивного развития: искаженный, дефицитарный и дефектный с регрессом [3; 4; 41; 45].

Анализ динамики когнитивного развития в норме и при эндогенной психической патологии, проведенный А.И. Хромовым и Н.В. Зверевой, показал расхождение линий развития (возрастной динамики) процессов памяти, внимания и мышления в норме и при эндогенной психической патологии у детей и подрост-

ков. В норме период развития сменяется небольшой задержкой или регрессом в пубертатном возрасте; при эндогенной психической патологии преимущественно наблюдается поступательный характер динамики (развитие) этих процессов [7; 29].

В клинической психологии развития с начала 80-х гг. XX века в рамках отечественной традиции начало формироваться новое направление нейропсихологии — нейрогеронтопсихология. Анализ и описание структурно-функциональных особенностей познавательной сферы при нормальном и патологическом старении эффективно осуществлялись с использованием концепции А.Р. Лурии о трех структурно-функциональных блоках мозга [10; 11; 14]. Применение указанной концепции позволяет рассматривать возрастные изменения в рамках единой методологии и связанного с ней клинико-экспериментального комплекса оценки состояния высших психических функций. Этот подход позволил выделить и описать структуры четырех вариантов нормального старения («энергетический», «пространственный», «регуляторный» и «смешанный») [12; 14].

В течение последних 20 лет проведены клинико-психологические исследования и описаны нейропсихологические синдромы при различных вариантах патологического старения, а именно при болезни Альцгеймера, смешанной сосудисто-атрофической деменции, сосудистой деменции, при синдроме мягкого когнитивного снижения (MCI). Анализ индивидуально-типологических возрастных изменений, разработка дифференциально-диагностического подхода к мнестико-интеллектуальному снижению в позднем возрасте подтверждает современность и актуальность концепции А.Р. Лурии о трех блоках мозга для оценки структуры изменений (нарушений) психической деятельности при диффузной органической патологии в позднем возрасте и при нормальном старении [10; 11; 12; 26; 31]. Учет особенностей нормального и патологического старения позволяет формировать стратегии психологической поддержки стареющих людей в зависимости от варианта и структуры когнитивного статуса с применением коррекционных программ (когнитивного тренинга), направленных на оптимизацию когнитивного функционирования в позднем онтогенезе.

Сопоставление вариантов аномального развития (дизонтогенеза) на разных возрастных этапах показывает, что в детском возрасте нарушения возникают на фоне незавершенного морфогенеза, при этом патологический фактор в первую очередь «взаимодействует» с потенциальной пластичностью ЦНС. При старении психическая патология, во-первых, соотносится с процессами инволюции в разных системах организма, а во-вторых, проявляется на фоне всего опыта жизни человека, таким образом, «взаимодействует» преимущественно с психосоциальной сферой человека. Индивидуальные проявления человека могут выступать на разных уровнях: биологическом, психологическом, социальном. Биопсихосоциальная модель человека дает возможность сочетать анализ разных аспектов индивидуальности в условиях нормального онтогенеза и нарушенного развития. Таким образом, при разных нервно-психических заболеваниях на различных этапах онтогенеза можно наблюдать многообразие соотношений и иерархии компонентов модели психики в их влиянии на проявления нарушений психической сферы.

В данном контексте необходимо вспомнить классические работы А.Р. Лурии — «Потерянный и возвращенный мир» и «Маленькая книжка о большой памяти», в которых особое внимание уделено психологическому анализу индивидуальности при описании нарушений и особенностей психики главных героев и осуществлен индивидуальный качественный анализ историй жизни обоих [19; 20; 37].

Вопрос о соотношении развития и распада психики при разных психических заболеваниях и органической патологии мозга — базисная теоретическая проблема клинической психологии развития. В контексте клинической психологии развития можно оперировать понятиями «асинхрония развития» и «асинхрония распада» с опорой на традиции отечественной школы клинической психологии А.Р. Лурии, Б.В. Зейгарник [9; 18; 42; 44].

Плодотворное применение идей А.Р. Лурии и его школы в нейро- и патопсихологии в клинической психологии развития показывает их высокую креативность для научной и практической деятельности психологов. Они продолжают эффективно использоваться в современной отечественной клинической психологии при изучении традиционных и новых вариантов психической патологии на разных этапах онтогенеза.

Литература

1. *Ахутина Т.В., Пылаева Н.М.* Диагностика развития зрительно-пространственных функций. М.: Академия. 2003.
2. *Вроно М.Ш.* Детская шизофрения и дизонтогенез (клинический аспект) // Психиатрия. 2003. № 3.
3. *Зверева Н.В.* Когнитивные нарушения и особенности познавательного развития при эндогенной психической патологии у детей и подростков // Психиатрия. 2013. № 3(59). С. 10–15.
4. *Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А.* Диагностика когнитивного дизонтогенеза при расстройствах шизофренического спектра в детском возрасте // Мир психологии. 2010. № 1.
5. *Зверева Н.В., Рощина И.Ф.* Проблемы дизонтогенеза в клинической психологии // Культурно-историческая психология. 2008. № 3.
6. *Зверева Н.В., Рощина И.Ф.* Клиническая психология развития: современные проблемы дизонтогенеза // Экспериментальные методики патопсихологии и опыт их применения. Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. Москва, 23 сентября 2011. М., 2011. С. 69–75.
7. *Зверева Н.В., Хромов А.И.* Возрастная динамика мыслительной деятельности детей и подростков с эндогенной психической патологией на примере методик «Малая предметная классификация» и «Конструирование объектов» // Психологическая наука и образование: электронный журнал. 2011. № 4.
8. *Зейгарник Б.В.* Патология мышления. М., 1962.
9. *Зейгарник Б.В.* Патопсихология. М.: МГУ, 1986.
10. *Корсакова Н.К.* Нейропсихология позднего возраста: обоснование концепции и прикладные аспекты // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. 1996. № 2. С. 32–37.

11. *Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф.* Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 2. С. 44–50.
12. *Корсакова Н.К., Микадзе Ю.В., Балашова Е.Ю.* Неуспевающие дети: нейропсихологическая диагностика трудностей в обучении. М.: Рос. пед. агентство, 1997; М.: Педагогическое общество России, 2001.
13. *Корсакова Н.К. Московичюте Л.И.* Клиническая нейропсихология. М.: Изд. центр «Академия», 2003.
14. *Корсакова Н.К., Рощина И.Ф.* Когнитивные функции при нормальном старении и при болезни Альцгеймера // Нейродегенеративные заболевания. Фундаментальные и прикладные аспекты / под ред. М.В. Угрюмова. М.: Наука, 2010. С. 307–312.
15. *Критская В.П., Мелешко Т.К.* Патопсихология эндогенных расстройств шизофренического спектра: поиски, решения, перспективы // Диагностика в медицинской психологии: традиции и перспективы. М.: Московский городской психолого-педагогический университет, 2011. С. 59–73.
16. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Изд-во МГУ, 1991.
17. *Лебединская К.С., Лебединский В.В.* Нарушения психического развития у детей и подростков. М., 2011.
18. *Лурия А.Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. М.,1962.
19. *Лурия А.Р.* Маленькая книжка о большой памяти. Ум мнемониста. М.: МГУ, 1968.
20. *Лурия А.Р.* Потерянный и возвращенный мир (история одного ранения). М.: МГУ, 1971.
21. *Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973.
22. *Лурия А.Р.* Об историческом развитии познавательных процессов: экспериментально-психологическое исследование. М.: Наука, 1974.
23. *Лурия Е.А.* Мой отец — А.Р. Лурия. М.: Гнозис. 1994.
24. *Николаева В.В., Арина Г.А.* От традиционной психосоматики к психологии телесности // Вестник МГУ. Серия 14. Психология. 1996. № 2. С. 8.
25. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательной деятельности при шизофрении. М.: Медицина, 1974.
26. *Рощина И.Ф.* Нейропсихологический подход к исследованию деменций позднего возраста // Психиатрия. 2013. № 3(59). С. 24–29.
27. *Сергиенко А.А.* Нейропсихологический анализ особенностей познавательной сферы у детей с расстройствами шизотипического спектра // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2013. Т. 13, № 1. С. 32–40.
28. *Хомская Е.Д.* Александр Романович Лурия. Научная биография. М.: Воениздат, 1992.
29. *Хромов А.И.* Терапевтическая динамика памяти и внимания у детей и подростков с эндогенными психическими заболеваниями // Психологические исследования: электронный научный журнал. 2011. № 4(18).

30. *Цветкова Л.С.* Методика диагностического нейропсихологического обследования детей. М., 1999.
31. *Шахматов Н.Ф.* Психическое старение: счастливое и болезненное. М.: Медицина, 1996.
32. *Akhutina T.V., Pylaeva N.M.* Overcoming Learning Disabilities. New York: Cambridge University Press, 2012. 305 p.
33. *Cole M., Levitin K., Luria A.* The autobiography of Alexander Luria: A dialogue with the making of mind. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2006.
34. *Lebedinsky V.V.* Autism as a model of abnormal emotional development // Psychology in Russia: State of the Art. Scientific Yearbook / Ed. By Y. Zinchenko, V. Petrenko. Moscow: Russian Psychological Society, 2009. P. 404–412.
35. *Luria A.R.* The nature of human conflicts. New York: Liveright, 1932.
36. *Luria A.R.* Higher cortical functions in man. New York, NY: Basic Books, 1966.
37. *Luria A.R.* The man with a shattered world. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1972.
38. *Roshchina I.F., Zvereva N.V.* Cultural-historical theory and clinical psychology of development // ISCAR Congress 2011 Rome, 6–10 September 2011 (CD).
39. *Sacks O.* The Mind of A.R. Luria // The Listener. 1973, June 28. Vol. 89. № 2309. P. 870–873.
40. *Sacks O.* Luria and «Romantic Science» // Contemporary Neuropsychology and the Legacy of Luria / E. Goldberg (Ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1990. P. 181–194.
41. *Sergienko A., Strogova S., Zvereva N.* Comparison of IQ scores and neuropsychological diagnosis in children and adolescents with schizophrenia nahcent defect // European psychiatry (suppl.) 22nd European congress of Psychiatry 1–4 March 2014. EPA1167.
42. *Vygotsky L.S.* Thought and language. Cambridge: M.I.T. Press, Massachusetts Institute of Technology, 1962.
43. *Zeigarnik B.V., Luria A.R., Polyakov Y.F.* On the use of psychological tests in clinical practice in the USSR // Intelligence. 1977. Vol. 1. № 1. P. 82–93.
44. *Zvereva N., Khromov A., Koval-Zaytsev A.* Degree of cognitive deficit in children and adolescents with schizophrenia / July 2012 «IACAPAP 2012 20th World Congress Paris. Brain Mind and Development» // Neuropsychiatrie de l'enfanceet de l'adolescence. 2012. Vol. 60(5). P. 238–239.
45. *Zvereva N., Roshchina I.* Cognitive disontogenesis as a problem in clinical psychology // Proceedings of the 16th meeting of the European Society for Cognitive Psychology. Krakow, Poland. 2009. September 2–5. P. 52.

А.А. Сергиенко

Нейропсихологический метод в дифференциальной клинико-психологической диагностике когнитивных нарушений у детей и подростков с психической патологией

Электронный журнал «Клиническая и специальная психология». 2017. Т. 6. № 2. С. 141–157.

В статье рассмотрены методы нейропсихологии, применяемые в клинике детской психиатрии, особенности качественной и количественной оценки познавательного дефицита и продуктивности психической деятельности на психологическом уровне. Предлагается система количественных и качественных оценок на топическом и факторном уровнях диагностики. Отражена роль нейропсихологического анализа познавательного дефицита при расстройствах шизофренического спектра у детей и подростков. Утверждается, что метод кластеризации (Hierarchical cluster analysis) данных нейропсихологического исследования позволяет приблизиться к обоснованию сочетанной структуры синдрома, входящего в определенную группу расстройств, и помогает постановке дифференциального психиатрического диагноза.

Постановка проблемы

Нейропсихологический анализ структуры познавательного дефицита при расстройствах шизофренического спектра у детей и подростков, а также особенности применения методов нейропсихологической диагностики в этой нозологической группе нашли отражение в немногочисленных публикациях отечественных и зарубежных специалистов. Данные разнятся [2; 4; 6; 9]. По нашим наблюдениям, больные, относимые к шизофреническому спектру расстройств, представляют собой неоднородную группу (с точки зрения нейропсихологического анализа особенностей формирования познавательной сферы) [9; 13].

Отдельные проблемы, возникающие при изучении когнитивных функций и их динамики в рассматриваемой нозологической подгруппе расстройств, — это проблема метода и методологии исследования, проблема диагностического подхода и взаимосвязанная с ней проблема дифференциальной диагностики в клини-

ке психиатрии. Практическая работа психиатра показывает, что затруднена дифференциальная диагностика органических поражений и эндогенных расстройств психики, а также различных видов эндогенных расстройств. Особенно сложно провести разграничение в раннем детском возрасте. Во многом это происходит из-за определенной терминологической неточности в разграничении психической патологии. Так, в психиатрии по настоящее время используется деление заболеваний на так называемые «эндогенные» (происходящие изнутри) и «экзогенные» (внешние); к последним относят в том числе органическое поражения мозга. Представляется, что такое разделение не совсем корректно, поскольку и в том, и в другом случае мозг страдает, но по-разному, и при обоих типах заболеваний присутствует органическое поражение определенных мозговых структур или их взаимосвязей. Трудность дифференциальной диагностики внутри спектра эндогенных расстройств связана с определенной степенью субъективности методов наблюдения и клинической беседы, с помощью которых в психиатрии в основном и проводится такая диагностика. Это не отрицает возможности того, что опытный психиатр по определенным поведенческим особенностям, их сочетанию, катамнестическим данным может определить «своего больного» и соотнести его с конкретной нозологической группой. Возникает вопрос: возможно ли с помощью нейропсихологических методов диагностики, направленных на исследование познавательных процессов, двигательной и эмоциональной сфер больных детей, с одной стороны, помочь в дифференциальной диагностике, а с другой — выявить структуру дефицитарности и/или недостаточной функциональной сформированности мозговых структур при разных психиатрических диагнозах? Положительный ответ на этот вопрос, во-первых, поможет в выборе стратегии и тактики медикаментозной терапии, во-вторых, укажет пути и методы психологической абилитации и коррекции возникших когнитивных нарушений.

Известно, что при локальных поражениях мозга клинические проявления заболевания могут проявиться в разном возрасте и зачастую только после прохождения сенситивного периода развития [1; 8]. К примеру, только 10% опухолей головного мозга обнаруживают у детей раннего возраста, но порядка 70% у детей школьного возраста [5]. То есть в раннем детском возрасте даже обширные повреждения головного мозга не сопровождаются выраженной неврологической симптоматикой. В случае эндогенной патологии (расстройств круга шизофрении) ситуация еще более сложна. Это происходит, с одной стороны, из-за минимальности и специфичности видимых расстройств ЦНС, что подразумевает использование сенсибилизации проб либо сенсибилизации условий проведения обследования. С другой стороны, в ряде случаев нейропсихолог в клинике детской психиатрии сталкивается с диффузными нарушениями мозговой деятельности. В большей степени здесь страдает внутри- и межфункциональная организация психической деятельности, связанная с нарушениями мозговой деятельности, происходящими на ранних этапах развития ребенка. Нарушение формирования психической функции по принципу системности влечет за собой нарушение формирования связанных с ней функций. Следовательно, диагностика должна быть построена таким образом, чтобы, выявив вторичные расстройства, которые воз-

никают ввиду системных нарушений развития ВПФ и которые наиболее заметны особенно после прохождения сенситивного периода, не упустить первичный механизм нарушения (психофизиологическое ядро, лежащее в основе нарушений психических функций и поведения в целом).

Для определения познавательного развития детей и подростков с расстройствами круга шизофрении, особенно при выявлении вторичных расстройств психики, хорошо подходит термин «нейрокогнитивный дизонтогенез» [7; 8]. Особенности нейрокогнитивного дизонтогенеза в каждом конкретном случае зависят от целого ряда причин: особенностей патологического процесса, возраста начала заболевания, возраста ребенка на момент обследования, психофизиологического ядра нарушения ВПФ и его локализации, сформированности функциональных систем и основанных на них психических функций на момент патологического нарушения, сформированности межсистемных и внутрисистемных связей и их искажения, гендерного аспекта и других. Столь широкое причинное поле подразумевает, во-первых, учет этих составляющих в ходе клинико-психологического обследования, во-вторых, специфику самого обследования с широким охватом различных сфер (двигательной, познавательной, мотивационной, эмоциональной) для возможной дифференциальной диагностики как внутри расстройств шизофренического спектра, так и для разграничения этих расстройств и других эндогенных и экзогенных патологий.

Представляется, что причины психических заболеваний могут быть обнаружены и раскрыты только в условиях комплексного подхода к проблеме. В связи с этим важнейшим отправным пунктом должен стать как можно более точный диагноз, сочетающий в себе данные, полученные с помощью различных методов. В эту группу методов должны входить методы патопсихологического исследования и данные инструментального неврологического исследования (ЭЭГ, РЭГ, функциональной МРТ, ангиографического исследования сосудистой системы). Важное место здесь должны занимать и методы нейропсихологического исследования. Только при объединении всех полученных данных становится возможным с определенной степенью точности ставить клинический патопсихологический, нейропсихологический и, наконец, психиатрический диагнозы.

Нейропсихологические методы исследования детей с расстройствами круга шизофрении

Особая роль отводится нейропсихологическому исследованию. Это связано с тем, что нейропсихологический метод исследования, построенный на принципах качественного синдромного анализа нарушений психической деятельности, позволяет в наибольшей степени раскрыть механизмы, лежащие в основе этих нарушений. И далее предложить пути психологической абилитации и коррекции возникших когнитивных нарушений и/или реабилитации психически больных детей — как при экзогенно-органических, так и при эндогенных источниках патологии.

Нейропсихология и ее методы позволяют рассматривать психические процессы и психические функции на разных уровнях анализа их организации. На психологическом уровне определяющим является выявление сохранных и нарушенных высших психических функций и сложных психических процессов. На психофизиологическом (факторном) уровне определяется сложное внутреннее системное строение каждого из психических процессов и происходит соотнесение их с нейропсихологическими факторами, которые являются структурными составляющими этих процессов и служат психофизиологическими единицами анализа в нейропсихологии. На топическом уровне определяется дефицитарная зона головного мозга, приводящая к дисфункции, ослаблению функции или (в детском возрасте) к функциональной несформированности той или иной сложной психической функции, того или иного психического процесса. Нейропсихологические исследования Л.С. Цветковой и ее учеников [1; 14; 15; 16] позволили сделать вывод о том, что «мультифакторный нейропсихологический синдром (характерный для детского возраста) есть не сумма нарушений каждого входящего в него фактора, но новая целостность более высокого, формирующаяся по принципу "снятой формы"…» [14]. То же, но в еще большей степени может быть характерно для детей с эндогенной патологией, в частности, с расстройствами шизофренического круга. То есть при каждом виде расстройства (нозологической единице) складывается специфичная для данного расстройства устойчивая целостность функциональных систем, на которой будет базироваться дальнейшее возрастное формирование других психических функций, которые, в свою очередь, будут отличаться от «нормально» формирующихся психических процессов.

Эндогенный процесс препятствует нормальному развитию мозга ребенка, провоцируя задержку психического развития, а в ряде случаев — остановку или регресс. Причем чем раньше происходит патологическое воздействие, тем оно грубее. Поэтому двумя важными факторами, которые необходимо учитывать в выборе проб и способов подачи материала для исследования и его анализа, являются возраст ребенка и возраст начала заболевания. Также у детей с аномалией или недоразвитием имеют место компенсаторные процессы. Следовательно, исследование должно давать возможность дифференцировать дефект от компенсации этого дефекта.

Как видно из описанного выше, постановка дифференциального нейропсихологического диагноза в детском возрасте представляет собой сложнейшую проблему, для решения которой необходим подбор валидных методов исследования и адаптированных процедур использования этих методов.

Основой отечественного диагностического подхода в нейропсихологии является качественный (или факторный) анализ. Этот тип анализа в сочетании с принципом «двойной диссоциации» (выделение сохранных и нарушенных звеньев) позволяет раскрыть структуру дефекта и определить механизм и «ядро» нарушения на функциональном и топическом уровнях.

С помощью комплекса специализированных нейропсихологических проб нами был проведен анализ влияния топики нарушения на когнитивные функции у детей с расстройствами круга шизофрении.

Цель исследования — определение вариантов нейрокогнитивной дефицитарности (нейрокогнитивного дизонтогенеза) у больных детей с расстройствами круга шизофрении. Одной из задач исследования стал подбор необходимых методов диагностики.

Эмпирическая база исследования

В клиническую (экспериментальную) группу вошли 85 детей и подростков (возрастной диапазон — 11,0±2,9 лет) с эндогенной патологией, а именно с верифицированными диагнозами расстройств круга шизофрении: шизофрения, детский тип (F20), шизотипическое расстройство (F21), приступообразно-прогредиентная детская шизофрения с нарастающим или стабильным дефектом (F20.K), подгруппа «другие диагнозы» — дети и подростки, у которых на определенном этапе лечения был изменен или уточнен диагноз. Все дети на момент обследования наблюдались или проходили лечение на базе 7-го детского клинического отделения ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» РАМН г. Москвы. Контрольную группу нормотипично развивающихся детей составили 30 детей относительной нормы в возрасте 9,0±2,3 лет.

Методы исследования

Для оценки нейрокогнитивного дефицита в результате значительного количества обследований был подобран ряд нейропсихологических проб, которые, по нашему мнению, наиболее полно и адекватно оценивают когнитивное состояние детей с расстройствами круга шизофрении и дают возможность с определенной степенью достоверности судить о топике функционального дефицита.

Комплекс нейропсихологических проб, с одной стороны, основывался на методике нейропсихологического диагностического обследования детей Л.С. Цветковой [17]. Эта методика хорошо зарекомендовала себя при обследовании детей с минимальными мозговыми дисфункциями органического генеза, а также детей относительной нормы с трудностями обучения, но не использовалась ранее в группе детей с эндогенной патологией. С другой стороны, в комплекс был включен ряд сенсибилизированных нейропсихологических проб, направленных на исследование определенных составляющих психической деятельности: пробы из нейропсихологической батареи А.Р. Лурии для взрослых испытуемых с локальными поражениями мозга; проба с зеркальным переворотом рисунка из методики А.В. Семенович [12]; тест Н.Н. Николаенко, направленный на определение асимметрии зрительного произвольного внимания и др. [3; 10]. Применение сенсибилизированных проб необходимо в связи с патогенезом заболевания, при котором, как правило, отсутствует строго локализованный очаг поражения, отмечается стертая нейропсихологическая симптоматика, присутствуют изменения в функциональной локализации под действием длительности течения болез-

ни, наличествует специфика локализации функций ввиду раннего начала заболевания в период формирования функциональных систем.

Предлагаемый нейропсихологический комплекс подобран для исследования следующих сфер психической деятельности: 1) произвольное и непроизвольное внимание (концентрация, подвижность, переключаемость произвольного внимания, асимметрия зрительного произвольного внимания, конфликтная произвольная деятельность — отвлекаемость на «случайные» стимулы); 2) двигательная сфера (динамический, кинестетический, пространственный и конструктивный праксис); 3) гностическая сфера (зрительно-предметное, зрительно-пространственное, слуховое (речевой и неречевой слух) восприятие); 4) сфера образов-представлений; 5) мнестические функции (зрительная, слухоречевая, двигательная память); 6) речевая деятельность (сформированность экспрессивной и импрессивной речи: номинативная функция речи, автоматизированная и дезавтоматизированная речь, фонематический слух, понимание квазипространственных речевых конструкций); 7) мышление (наглядно-действенное, наглядно-образное, вербально-логическое); 8) эмоциональная сфера (восприятие и воспроизведение эмоций, аффективная устойчивость); 9) латеральные предпочтения по руке, ноге, глазу, уху.

Используемые *нейропсихологические методики:*

1) «Реакция выбора» по А.Р. Лурии: поднятие руки в ответ на определенный звуковой стимул [3]; проба АЗВ («Асимметрия зрительного произвольного внимания») Н.Н. Николаенко [3; 10];

2) «Кулак-ребро-ладонь», «Заборчик», проба Н.И. Озерецкого на реципрокную координацию рук, пробы на праксис позы кисти руки и на перенос поз пальцев с одной руки на другую, «Кубики Коса», проба Г. Хэда;

3) проба с зеркальным переворотом рисунка из методики А.В. Семенович [12]; методика В. Поппельрейтера; пробы «Узнавание реально существующих предметов», «Узнавание предметов с недостающими признаками», «Узнавание наложенных изображений», «Узнавание предметов на зашумленных рисунках»; пробы на восприятие бытовых шумов; пробы на восприятие и воспроизведение ритмов;

4) «Узнавание предметов с недостающими признаками»; «Узнавание конфликтных изображений» («Химеры»);

5) пробы на слухоречевую память: «Две группы по три слова», «Два предложения», «Запоминание короткого рассказа»; «Запоминание шести трудновербализуемых картинок»;

6) пробы на речевые функции: «Номинация», «Фонематический слух», «Бочки-ящики», картиночные пробы на предложные конструкции; пробы А. Бине: «Понимание инвертированных конструкций», «Прямой и обратный счет»;

7) пробы, направленные на обследование мышления: «Четвертый лишний» (картиночный и вербальный), пересказ короткого рассказа («Лев и мышь»), «Решение конфликтной задачи», рассказ по сюжетной картинке «Разбитое окно», составление рассказа из серии сюжетных картинок; проба на синтез образа (складывание разрезанной картинки «Лошадь»); «Кубики Коса»;

8) проба на воспроизведение базовых эмоций на недорисованных картинках лиц; проба на определение эмоционального фона на эмоционально насыщенных сюжетных картинках «В последний путь», «Неравный брак», «Тройка»;

9) пробы на латеральные предпочтения: «Поза Наполеона», «Скрещивание пальцев рук», «Аплодисменты», «Подзорная труба», «Карандаш», «Часы» [12; 17].

Широкий охват психической сферы больного ребенка с учетом многих составляющих необходим и для последующего кластерного анализа, направленного на выявление сочетаемости несформированности корковых и подкорковых структур и базирующихся на них психических функций и степени сформированности нейропсихологических факторов.

Почти все перечисленные пробы многозначны (многосимптомны) и несут информацию, которую можно соотнести с разными сферами. То есть в каждой пробе можно увидеть симптомы, которые соотносятся с нарушением разных нейропсихологических факторов. Эта многосимптомность каждой из проб, с одной стороны, повышает требования к квалификации и опыту нейропсихолога, с другой стороны, позволяет грамотному нейропсихологу выдвигать гипотезы о дефицитарности функций по результатам лишь одной «сложной» пробы, которые затем проверяются в сенсибилизированных пробах.

Для примера рассмотрим не самую сложную для анализа, но значимую для нашего исследования пробу на реципрокную координацию рук. Эта проба позволяет выявить симптомы, которые можно соотнести с недостаточностью нескольких факторов. Во-первых, это симптомы, указывающие на несформированность межполушарного взаимодействия на уровне мозолистого тела. К ним относится невозможность одновременного разнонаправленного движения руками (движения осуществляются только поочередно). Также к нарушениям межполушарного взаимодействия можно отнести специфическое пространственное разведение рук, упрощающее программу выполнения пробы (выбрасывание одной, а затем и другой руки вперед с постепенным открытием). Во-вторых, это симптомы дисфункции подкорковых структур: различные тонические нарушения, проявления гипер- и гипотонуса, «скребущие» движения руками, синкинезии. В-третьих, симптомы, которые связаны с невозможностью удерживать программу деятельности в целом, то есть с регуляторным праксисом. Ребенок начинает выполнять задание правильно, а затем «соскальзывает» на одинаковые движения обеими руками, не держит инструкцию. Кроме того, возможны «запаздывающие» движения одной из рук, что может указывать на функциональную недостаточность контрлатерального полушария головного мозга. Выявить, соотнести с разными факторами и проранжировать и те, и другие симптомы — задачи нейропсихолога. Сенсибилизация условий проведения пробы (например, ускорение темпа) позволяет увидеть проявление конкретных ошибок, ранжировать степень сформированности функции, а также приблизиться к выявлению первичной недостаточности (первичного уровня функциональной несформированности), что задает направление дальнейшему нейропсихологическому исследованию.

Качественный уровень анализа должен отражать не только само нарушение, но и степень этого нарушения и в целом степень продуктивности выполнения

проб. Для этого предусмотрена количественная оценка продуктивности психической деятельности.

Система оценок продуктивности психической деятельности

Наряду с основным, качественным анализом продуктивности психической деятельности в школе А.Р. Лурии — Л.С. Цветковой была разработана четырехбалльная система оценок выполнения проб. Подсчет процентов ошибок по каждому тесту дает возможность построить кривую, отражающую распределение симптомов в синдроме и его ядро [17]. Однако практическое применение этой системы, особенно в детской популяции, затруднено в связи с ограниченным количеством времени для проведения обследования и с проблемой учета зоны ближайшего развития. На наш взгляд, более доступной для исследования продуктивности психической деятельности у детей является следующая система оценки [9; 12; 17]: «0» ставится в тех случаях, когда ребенок без дополнительных разъяснений выполняет предложенную экспериментальную программу; «1» — если отмечается ряд мелких погрешностей, исправляемых самим ребенком без участия экспериментатора (нижняя нормативная граница); «2» — ребенок в состоянии выполнить задание после нескольких попыток, подсказок и наводящих вопросов экспериментатора; «3» — задание недоступно даже после развернутой помощи со стороны экспериментатора. Эта система оценок конгруэнтна «луриевской шкале» и прямо связана с понятием зоны ближайшего развитКроме системы количественных оценок продуктивности психической деятельности на психологическом уровне, предлагается система количественных и качественных оценок на топическом и факторном уровнях.

Нейропсихологические параметры оценки на топическом уровне диагностики: дисфункция подкорковых структур, нарушение/функциональная несформированность межполушарного взаимодействия, функциональная несформированность/дисфункция корковых отделов. В целях углубленного анализа и выявления наличия или отсутствия латеральных и кортикальных особенностей развития были использованы специальные параметры оценки функционирования корковых отделов. Эти параметры перечислены в подписи к рис. 3, на котором изображен профиль функциональной сформированности у ребенка 12 лет с диагнозом F21. Специфика анализа нарушений корковых зон и шкала оценки тяжести этих нарушений представлена в ряде наших публикаций [9; 13].

Здесь нужно отметить, что автор придерживается того мнения, что при отсутствии диффузных разрушений корковых структур (как правило, их нет в клинике детской психиатрии) у детей нейропсихологические факторы локализуются так же, как и у взрослых. Разница в функционировании, приводящая к тому или иному расстройству, не означает изменения формирования локализации самих факторов, а означает *особенность* их формирования и формирования связей (функциональная недостаточность, слабость этих факторов, специфика

внутрифакторного развития, запаздывание их развития относительно сенситивного периода, специфика межфакторных взаимодействий в реализации психической деятельности, особенности корково-подкорковых и межполушарных взаимодействий). Именно в этом заключается специфичность функциональных систем, характерная для определенного расстройства психики в детском возрасте.

Специальным образом выделяются параметры диагностики слабости/дисфункции глубоких структур (стволовых, мезэнцефально-диэнцефальных срединных структур, базальных ядер). Эти параметры соотносятся с симптомами, выявляемыми в основном методом наблюдения, но не только. Также такие симптомы выделяются на основе качественного анализа нейропсихологических проб (в частности, пробы на реципрокную координацию рук и другие).

К симптомам дисфункции глубоких подкорковых структур относились следующие: накопление дизэмбриогенетических и неврологических стигм, неправильный рост зубов, асимметрия глазных щелей, дистонии и их флуктуации, нарушение конвергенции глаз, дизонтогенез ритмики мозга, синкинезии [11], несформированность крупной моторики, трудноуправляемость ребенка, эмоциональная лабильность, капризность, быстрая пресыщаемость, импульсивность (но может и сдерживать себя), ригидность психических процессов, неадекватность поведенческих реакций, нарушение жестомимических актов, истощаемость, тики, неконтролируемые двигательные реакции, вскрикивания, похрюкивания, мышечная дистония, заикание, логоневроз, снижение общей нейродинамики, негативизм в эмоциональной сфере, трудности опознания эмоций, уплощение эмоций, гипомимия, наличие страхов и повышенной тревожности, приступы гневливости.

Для общей оценки тяжести нарушения подкорковых структур использовалась трехбалльная шкала: «0» — нет ни одного симптома; «1» — наличие одного или двух симптомов; «3» — более двух симптомов. Данные нейропсихологического анализа сопоставлялись с данными функциональной диагностики, в частности, с данными электроэнцефалографии. В основном у клинической группы детей в заключениях ЭЭГ-исследования (помимо наличия/отсутствия признаков дисфункции определенных корковых структур) указывались либо «признаки дисфункции на уровне мезэнцефально-диэнцефальных структур», либо «признаки дисфункции стволовых структур», либо и то и другое. На основе сопоставления этих данных выдвигался уточненный топический диагноз в плане функциональной недостаточности или дисфункции определенного нейропсихологического фактора и задействованных зон головного мозга.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования дифференцировалась функциональная несформированность или дисфункция на уровне коры, подкорковых структур и мозолистого тела. В дальнейшем планируется описание «внутрикорковой» фак-

торной несформированности, степени этой несформированности, специфики межфакторного функционирования.

Предложенные количественная и качественная оценки продуктивности психической деятельности и сохранности мозговых структур и основанные на них результаты, позволяют выстраивать структуру познавательного дефицита у конкретного ребенка, что само по себе важно для реабилитационных, абилитационных, формирующих мероприятий.

Кроме этого, они позволяют выявить степень функциональной несостоятельности на топическом уровне как для конкретного ребенка, так и в нозологической группе (рис. 1).

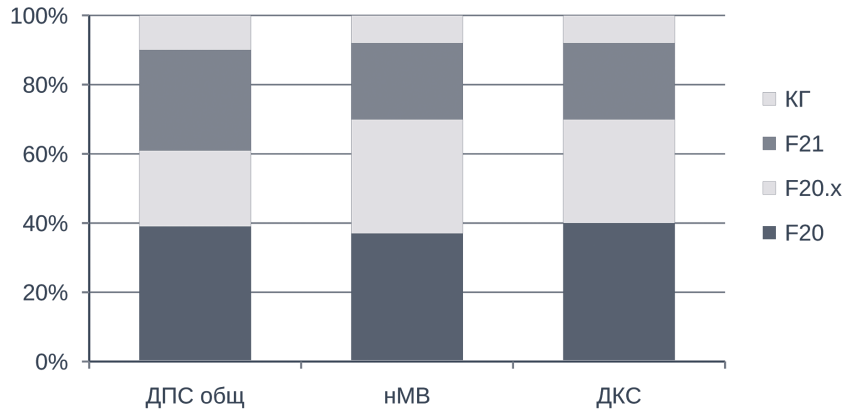


Рис. 1. Усредненные данные степени выраженности дисфункции/функциональной несформированности структур головного мозга у детей экспериментальной и контрольной групп

Примечание. По оси абсцисс: нормированная степень выраженности симптомов функциональной несформированности/дисфункции для детей с различными диагнозами: F20.8, F20.x, F21; КГ — контрольная группа детей с нормотипичным развитием. По оси ординат: ДПС общ — дисфункция подкорковых структур; нМВ — несформированность межполушарного взаимодействия; ДКС — дисфункция/недостаточная функциональная сформированность корковых структур.

Методика кластеризации (Hierarchical cluster analysis) данных нейропсихологической диагностики позволяет приблизиться к обоснованию сочетанной структуры синдрома, входящего в определенную группу расстройств, что помогает объяснить дифференциальный психиатрический диагноз (рис. 2) [11; 13].

На рис. 1 и 2 отражены полученные данные по дифференциации корковых, подкорковых структур и межполушарного взаимодействия. Аналогично дифференцируются данные внутри корковых отделов, предполагается дифференциация внутри подкорковых структур разных уровней (срединных и глубоких).

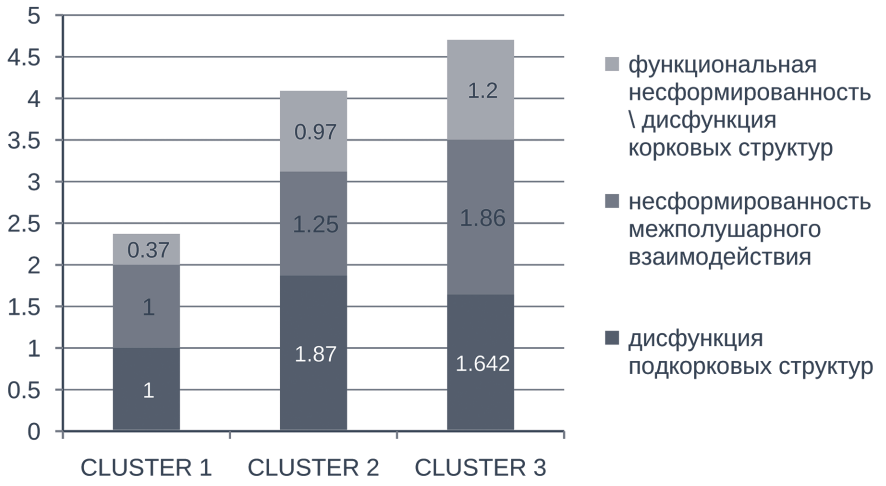


Рис. 2. Усредненные данные степени выраженности дисфункции\функциональной несформированности структур головного мозга у детей экспериментальной группы

Примечание. По оси абсцисс — нормированная степень выраженности симптомов функциональной несформированности/дисфункции для детей с эндогенной патологией; по оси ординат — деление группы детей по кластерам. CLUSTER 1 — в основном дети с другими расстройствами психики и с диагнозом F21; CLUSTER 2 — в основном дети с диагнозом F21; CLUSTER 3 — большинство больных с диагнозом F20.8.

На основе данных, представленных на рис. 2, можно сделать выводы о принципиальной соотносимости кластеризации с диагнозами и о выявляемом на этом уровне анализа различии в структуре дефекта. Так, у детей, входящих в третий кластер (в основном диагноз F20.8), в сравнении с детьми, входящими во второй кластер (в основном диагноз F21), соотносимо большую роль играет дефицитарность межполушарного взаимодействия. В то время как для детей из второго кластера (кора, подкорка, межполушарное взаимодействие) соотносимо большую роль играет дисфункция подкорковых структур.

Для анализа нейрокогнитивного дизонтогенеза у конкретного больного ребенка, в том числе для дифференциальной диагностики, хорошо подходит сравнение индивидуальных профилей функциональной сформированности нейропсихологических факторов или зон головного мозга. Профили основаны на данных нейропсихологической диагностики. Пример варианта такого профиля приведен на рис. 3. Эти же данные используются для кластерного анализа, который позволяет выявить, вокруг каких групп факторов (или дефицитарных структур) и их соотношений происходит кластеризация. Предполагается, что это поможет повысить точность дифференциальной диагностики.

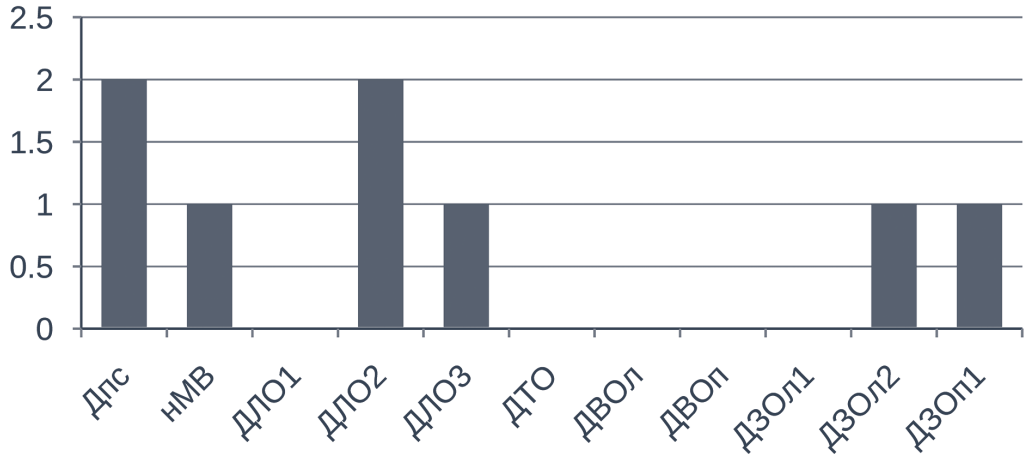


Рис. 3. Профиль функциональной сформированности ребенка 12 лет, диагноз F21

Примечание. По оси абсцисс — нормированная степень выраженности симптомов функциональной несформированности/дисфункции. По оси ординат: Дпс — признаки дисфункции подкорковых структур; нМВ — несформированность межполушарного взаимодействия; ДЛО1 — симптомы несформированности префронтальных лобных отделов (преимущественно левого полушария), ДЛО2 — симптомы несформированности медио-базальных лобных и лобно-височных отделов преимущественно левого полушария, ДЛО3 — симптомы несформированности заднелобных отделов, ДТО — симптомы несформированности верхне- и нижнетеменных отделов, ДВОл — симптомы несформированности височных отделов левого полушария, ДВОп — симптомы несформированности/дисфункции височных отделов правого полушария, ДЗОл1 — симптомы несформированности/дисфункции затылочных отделов левого полушария, ДЗОл2 — симптомы несформированности теменно-височно-затылочной зоны левого полушария, ДЗОп1 — симптомы несформированности/дисфункции затылочных отделов правого полушария.

Формат статьи не позволяет раскрыть особенности качественного анализа и специфику предъявления каждой из предложенных нейропсихологических проб в группе больных с расстройствами круга шизофрении. Такая специфика существует. Мы планируем изложить ее в следующих публикациях.

Выводы

1. Введение нейропсихологического аспекта анализа в программу клинического психодиагностического исследования позволяет более тонко определить

уровень нарушения (корковый, подкорковый) и его структуру, что в сочетании с классическим патопсихологическим анализом, с современным клинико-психодиагностическим подходом и со специальными статистическими методами позволяет приблизиться к решению малоизученной проблемы становления дефекта и верификации диагноза при эндогенных заболеваниях у детей и подростков.

2. Количественная и качественная оценки продуктивности психической деятельности и сохранности мозговых структур и основанные на них результаты позволяют выстраивать структуру познавательного дефицита у конкретного ребенка, выявить ядро (или степень) функциональной несостоятельности на топическом уровне как для конкретного больного ребенка, так и в нозологической группе.

3. Методика кластеризации (Hierarchical cluster analysis) по данным нейропсихологического исследования позволяет приблизиться к обоснованию сочетанной структуры синдрома, входящего в определенную группу расстройств (F20.K, F21). В дальнейшем это может помочь при выборе комплекса «чувствительных» диагностических проб для дифференциальной диагностики определенного психического расстройства.

Литература

1. Актуальные проблемы нейропсихологии детского возраста: Учеб. пособие / под ред. Л.С. Цветковой. М.: Изд-во МПСИ; Воронеж: НПО «МОДЭК», 2006. 296 с.
2. *Буклина С.Б.* Нарушение высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 312 с.
3. *Бизюк А.П.* Компендиум методов нейропсихологического исследования: Методическое пособие. СПб.: Речь, 2005. 400 с.
4. *Вассерман Л.И., Березенцева М.С., Ершов Б.Б., Щелкунова Л.А.* Нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами // Вестник ЮУрГУ. 2012. № 31. С. 92–96.
5. *Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Бурд Г.С.* Неврология и нейрохирургия: Учеб. для студентов мед. вузов. М.: Медицина, 2000. 654 с.
6. *Доброхотова Т.А.* Нейропсихиатрия. Изд. 2-е, испр. М.: БИНОМ, 2013. 304 с.
7. *Зверева Н.В., Казьмина О.Ю., Каримулина Е.Г.* Патопсихология детского и юношеского возраста: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Академия, 2008. 208 с.
8. *Лассан Л.П., Вершинина Е.А.* Психологическая диагностика нейрокогнитивного дизонтогенеза: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во РГПУ, 2012. 30 с.
9. *Сергиенко А.А.* Нейропсихологический анализ особенностей познавательной сферы у детей с расстройствами шизотипического спектра // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2013. Т. 13. № 1. С. 32–39.
10. *Сергиенко А.А.* Применение методики Н.Н. Николаенко «Тест на асимметрию зрительного внимания» в группе детей и взрослых относительной нормы и у

детей с эндогенной патологией // Диагностика в медицинской (клинической) психологии: традиции и перспективы (к 105-летию С.Я. Рубинштейн). Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием / под ред. Н.В. Зверевой, И.Ф. Рощиной. М.: ООО «Сам Полиграфист», 2016. С. 328–330.

11. *Сергиенко А.А., Хромов А.И., Зверева Н.В.* Связь нейрокогнитивных дисфункций с факторами возраста и диагноза у детей и подростков с расстройствами круга шизофрении // Вестник СМУС74. 2016. Т. 3. № 2. С. 122–125.
12. *Семенович А.В.* Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. М.: Академия, 2002. 232 с.
13. *Строгова С.Е., Сергиенко А.А., Зверева Н.В.* Когнитивный дефект при расстройствах шизофренического круга у детей и подростков: психометрический и нейропсихологический подходы к оценке когнитивных нарушений [Электронный ресурс] // Клиническая и специальная психология. 2016. Т. 5. № 1. С. 61–76.
14. *Цветкова Л.С., Цветков А.В.* Проблема фактора в нейропсихологии детского возраста // Вопросы психологии. 2008. № 6. С. 57–65.
15. *Цветкова Л.С.* К вопросу о методах исследования детей с задержкой психического развития в диагностических целях // Дефектология. 1971. № 3. С. 13–17.
16. *Цветкова Л.С.* Мозг и интеллект: нарушение и восстановление интеллектуальной деятельности. М.: Просвещение, 1995. 304 с.
17. *Цветкова Л.С.* Методика диагностического нейропсихологического обследования детей. М.: Когито-центр, 1998. 128 с.

Н.В. Зверева, А.А. Коваль-Зайцев, А.И. Хромов

Диагностика когнитивного дизонтогенеза

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 5 (вып.2). С. 3–11.

В клинической психологии детей и подростков изучение патологии познавательного развития, или когнитивного функционирования (как принято определять это в настоящее время), является ключевым направлением экспериментально-психологических и научно-практических работ [1]. Для Отдела медицинской психологии (лаборатория патопсихологии) Научного центра психического здоровья это направление исследований было заложено такими известными психиатрами, как А.Б. Снежневский и М.Ш. Вроно, и психологами во главе с Ю.Ф. Поляковым еще в 70–80-х годах прошлого века [2–5]. Так, Н.П. Щербакова [3], исследуя мышление у подростков по показателям избирательности и коэффициента стандартности, отметила значительное сходство в картине познавательного статуса подростков в норме и при шизофрении. В дальнейшем Т.К. Мелешко и соавт. [4, 5] теоретически и экспериментально выделили особый тип становления познавательной деятельности у больных шизофренией детей по сравнению со здоровыми. Выявленные изменения соотношения и динамики развития существенных сторон познавательной деятельности (операционной и предметно- содержательной), снижение темпа формирования и особый характер становления избирательности познавательной деятельности, методический инструментарий послужили основой для дальнейших разработок в рассматриваемой области [6–8].

Современное состояние обсуждаемого вопроса требует более детального рассмотрения дифференциальной диагностики отдельных форм заболеваний у детей и подростков, в том числе с учетом времени начала болезни, ее длительности и степени тяжести. При этом необходимо иметь в виду, что исследования в клинической психологии всегда требуют рассмотрения групп сравнения и нормативной выборки. В последнем случае принято опираться на так называемую практическую норму, т. е. на детей и подростков, которые не обращались за лечением к психиатру, успешно обучающихся в общеобразовательных учреждениях [9].

Если обратиться к истории вопроса, то следует отметить, что первоначально исследовательская работа строилась с опорой на представления о видах психического дизонтогенеза при шизофрении, которые были описаны О.П. Юрьевой [10] как дизонтогенез искаженного и задержанного типов. Одной из первых работ по изучению нарушений познавательного развития (мыслительной деятельности) у детей при разных вариантах психического дизонтогенеза при шизофрении (искаженный и задержанный типы по О.П. Юрьевой) была работа С.М. Алейниковой (цит. по: [2]).

С конца 80-х годов исследования в этом направлении были продолжены в соответствии с типологией психического дизонтогенеза В.В. Лебединского [11], отраженной в его концепции, интегрирующей представления психиатров и психологов.

Психический дизонтогенез психологи рассматривают как многоуровневое образование, допускающее гетерохронию и асинхронию таких видов развития, как моторное, познавательное (когнитивное), эмоциональное, личностное. Существенное значение при этом имеют сохранность/дефицитарность или своеобразие развития мотивации и ее аспектов, произвольной регуляции деятельности, социализации. Психический дизонтогенез (как измененный вариант онтогенеза) — наиболее общее понятие, включает совокупность нарушений психического развития при различных вариантах патологии, возникающих под влиянием биологических, социальных и психологических причин. Все это позволяет говорить о проявлениях психического дизонтогенеза в разных сферах психики: когнитивной (сенсорной, перцептивной, интеллектуальной), эмоционально-личностной, социальной [12].

Системный многодисциплинарный подход к диагностике и абилитации детей и подростков, страдающих расстройствами шизофренического (РШС) и аутистического (РАС) спектра, требует четкой и слаженной командной работы различных специалистов — психиатров, неврологов, психологов, нейрофизиологов, дефектологов. Участие клинических психологов в данном процессе является важной и неотъемлемой частью общей работы, направленной на решение клинико-психологической диагностики РАС и РШС. При этом патопсихологическая диагностика не может сводиться только к оценке умственных способностей (например, величина IQ). В отечественной и зарубежной литературе при оценке когнитивных нарушений при шизофрении на разных этапах развития болезни в качестве методического инструментария используются разные психометрические инструменты и экспериментальные методики [13–18]. Их разнообразие не всегда позволяет напрямую соотносить результаты отечественных и зарубежных исследователей [19].

На основе полученных ранее данных о своеобразии познавательного развития детей и подростков при расстройствах круга шизофрении, в том числе при наличии аутистических расстройств и признаков психического дизонтогенеза при разных вариантах психической патологии, по результатам многодисциплинарного исследования детской шизофрении, аутистических расстройств и других форм психической патологии, Н.В. Зверевой [20] был предложен термин «когнитивный дизонтогенез». Первоначально термин возник как необходимое звено в теоретическом осмыслении специфики когнитивного развития детей при шизофрении. Дальнейшие исследования показали эвристичность предложенного термина и позволили провести ряд дополнительных масштабных исследований в направлении выделения вариантов когнитивного дизонтогенеза (первоначально на модели шизофрении, впоследствии и РАС) и изучения возрастной динамики когнитивного развития (в том числе с вариантами когнитивного дизонтогенеза) и типологии дефекта при РШС [6–8, 21, 22]. Эти экспериментально-психологические

исследования позволили разработать и предложить для практического применения в психологии и психиатрии инструментарий психологической диагностики у детей и подростков [23, 24]. Изложению этих методов посвящена основная часть статьи.

Диагностика видов когнитивного дизонтогенеза при шизофрении и других психических расстройствах

Типология когнитивного дизонтогенеза разрабатывалась с 2005 г. [6], и в настоящее время на ее основе проводится патопсихологическое дифференциально-диагностическое исследование РАС и РШС.

На первых этапах работы ценным оказалось применение психолого-образовательного теста (Psychoeducational Profile — PEP) и разработанной в лаборатории патопсихологии Научного центра психического здоровья батареи патопсихологических методик:

«Фигуры Липера», «Идентификация формы», «Конструирование объектов», «Малая предметная классификация». Экспериментальные исследования состояния восприятия, мышления и мелкой моторики больных легли в инструментальную основу алгоритма обследования больных, было получено соответствие результатов PEP и патопсихологических методик в диагностике РАС и РШС.

Алгоритм проведения патопсихологического обследования предполагает определение диагностических патопсихологических маркеров РАС и РШС для потенциального использования в качестве дополнительного дифференциально-диагностического инструмента при клиническом обследовании пациентов.

Клинико-психологическая квалификация видов когнитивного дизонтогенеза позволяет получить необходимые данные и показать особенности возрастной динамики, дать характеристику специфичности когнитивных нарушений у больных с РАС и РШС с учетом ряда параметров (клинических, половозрастных). Данный комплексный подход патопсихологического обследования больных позволяет отслеживать динамику состояния пациентов, определять нормативность-специфичность их психического развития (в отношении тестируемых психических процессов когнитивного развития) на разных этапах течения болезни.

В рамках квалификации когнитивного дизонтогенеза при шизофрении были выделены следующие его виды: искаженный, дефицитарный, регрессивно-дефектирующий.

Выделенные теоретически варианты когнитивного дизонтогенеза оказались связанными с конкретными параметрами выполнения PEP. Так, *искаженный* вид когнитивного дизонтогенеза характеризуется диссоциированным развитием по когнитивным шкалам PEP, отмечаются дезинтегративность когнитивных представлений и вербальной зоны при высоком уровне их развития, близость к норме по шкале «восприятие», отставание от нормы по шкале «мелкая моторика».

Дефицитарный вид когнитивного дизонтогенеза проявляется в выраженной диссоциации в развитии разных сфер психической деятельности, неоднородности отставания по когнитивным шкалам, небольшом отставании от нормы по шкале «восприятие», выраженном отставании от нормы по шкалам «мелкая моторика», «когнитивные представления» и «вербальная зона» (по шкалам PEP). *Регрессивно-дефектирующий* вид когнитивного дизонтогенеза проявляется выраженной диссоциированной ретардацией в развитии разных сфер психической деятельности, грубом отставании от нормы по шкалам «восприятие», «мелкая моторика», «когнитивные представления» и «вербальная зона» (также с опорой на материалы PEP).

На рис. 1 и 2 представлены соответствующие профили, которые для удобства сравнения изображены едиными блоками.

Применение патопсихологических методик показывает, что искаженный когнитивный дизонтогенез, отставая от нормы по уровню развития мышления и мелкой моторики, опережает норму по предметно-содержательному и операционному компонентам зрительного восприятия в отличие от дефицитарного и регрессивно-дефектирующего видов такого дизонтогенеза, которые отстают от нормы по всем оцениваемым психическим функциям. Наибольшее грубое отставание наблюдается в группе с регрессивно-дефектирующим видом, а дефицитарный вид когнитивного дизонтогенеза занимает промежуточное положение между выделенными видами (см. рис. 2).

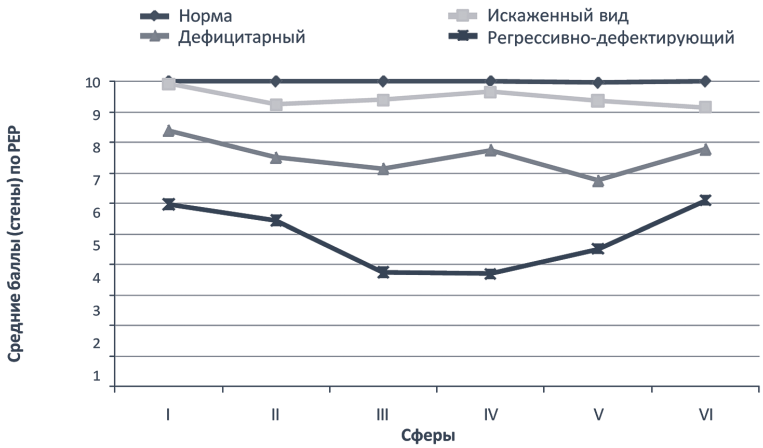


Рис. 1. Профили развития больных с различными видами когнитивного дизонтогенеза по PEP в сравнении с нормой

По оси абсцисс — сферы по PEP: I — восприятие; II — мелкая моторика; III — когнитивные представления; IV — вербальная зона; V — общий балл когнитивных шкал; VI — общий балл аутистических шкал; по оси ординат — средние баллы в стенах (10-балльная шкала).

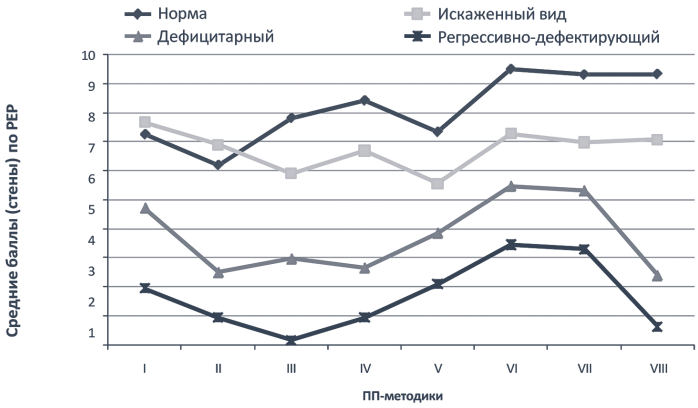


Рис. 2. Профили развития больных с различными видами когнитивного дизонтогенеза по патопсихологическим (ПП) методикам в сравнении с нормой

По оси абсцисс — ПП-методики: I — Липера; II — идентификация формы; III — классификация; IV — конструирование объекта; V — изображение; VI — отклонение; VII — руки; VIII — пространственные нарушения; по оси ординат — интегративные баллы.

Таблица 1. Характеристика выборки больных для оценки видов когнитивного дизонтогенеза и когнитивного дефекта при РАС и РШС

Показатель	Рубрика по МКБ-10	Девочки	Мальчики
Число больных	F20.8 ШДТ	5	13
	F21 ШТР	2	15
	F84.x РАС	4	18
	Всего	11	46
Возраст, годы	F20.8 ШДТ	10,6	10,0
	F21 ШТР	11,0	8,3
	F84.x РАС	9,7	8,6

Имеющиеся в литературе данные и собственные наблюдения, полученные на основе экспериментально-психологических исследований детей и подростков с эндогенной психической патологией (прежде всего разных форм шизофрении), дают основание рассматривать следующие варианты когнитивных нарушений:

— изменение *темпов формирования* и *уровня развития* и/или *функционирования* отдельных высших психических функций по сравнению с нормой (как в сторону отставания, так и в сторону опережения или сложных сочетаний ретардации и акселерации различных психических процессов или их компонентов);

— отдельные изменения мышления, памяти, внимания и т. п. в связи с заболеванием могут проявляться как *когнитивный дефицит*, *когнитивный дизонтогенез* и *дефект в когнитивной сфере*.

Когнитивный дизонтогенез как особый тип развития характеризуется *асинхронией*, *ретардацией* и *сочетанием отклонений темпов развития отдельных компонентов психических функций* (по видам высших психических функций, их структуре и модальности осуществления).

После применения психолого-образовательного профиля были использованы патопсихологические средства оценки, позволяющие сопоставить когнитивное развитие детей с тяжелыми формами РАС и разными вариантами детской шизофрении — шизофрения детского типа (ШДТ) и шизотипическое расстройство (ШТР). Характеристика больных представлена в табл. 1. Из данных табл. 1 видно, что в клинических выборках преобладали мальчики.

При психологическом обследовании детей основной акцент был сделан на изучении трех базовых познавательных процессов — память, внимание, мышление [23, 24], оценивали когнитивный дизонтогенез и когнитивный дефект в сопоставляемых выборках [6, 8, 25, 26].

Таблица 2. Частота отдельных видов когнитивного дизонтогенеза и когнитивного дефекта при РАС и РШС

Когнитивный дефект	РАС		ШДТ		ШТР		Когнитивный дизонтогенез
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отсутствует (норма познавательного развития)	5	22	3	18	9	50	Отсутствует
Парциальный когнитивный дефект	6	27	3	18	4	22	Дефицитарный
Тотальный когнитивный дефект	11**	50	11*	64	5**	27	Регрессивно-дефектирующий

*Примечание. Значимость различий по критерию Фишера: * — $p \le 0{,}05$, $\phi_{эмп}=2{,}241$; ** — $p \le 0{,}01$, $\phi_{эмп}=2{,}459$.*

Распределение вариантов когнитивного дизонтогенеза и когнитивного дефекта представлено табл. 2. Из данных табл. 2 следует, что когнитивное развитие детей и подростков при шизофрении и РАС преимущественно представлено вариантами когнитивного дизонтогенеза (дефицитарный, регрессивно-дефектирующий), а в меньшей степени — вариантами нормального развития в представленной нами выборке пациентов при оценке по трем параметрам базовых психических процессов — без искаженного. Все три выборки значимо различаются по частоте представленности тотального дефекта (в нашей работе соотносится с регрессивно-дефектирующим видом дизонтогенеза). Сопоставление трех выборок детей с расстройствами шизофренического и аутистического спектров, проходивших лечение в психиатрическом стационаре, показывает наличие

общих вариантов нарушенного когнитивного развития, проявляющегося в сходных вариантах когнитивного дизонтогенеза и связанных с ним типах дефекта вследствие заболевания (парциальный и тотальный дефект и соответствующие им дефицитарный и регрессивно-дефектирующий виды дизонтогенеза).

Профили когнитивных нарушений имеют особенности при каждом из сопоставляемых видов психической патологии, при этом дети с РАС имеют сходство с детьми с ШДТ по большинству оцениваемых познавательных параметров (на основании примененных методик диагностики), но значимо отличаются от детей с ШТР по наличию видов когнитивного дизонтогенеза и дефекта [27].

Классические патопсихологические методики, направленные на оценку познавательной сферы, разрабатывались в практике индивидуально-психологической диагностики больного и традиционно были ориентированы на качественный анализ результатов. Этот подход удобен при описании индивидуальной типологической картины нарушенного познавательного развития конкретного больного. Однако в оценке закономерностей нарушения познавательной сферы (выявлении вида когнитивного дизонтогенеза) у детей и подростков с разными формами психических нарушений оказывается удобным и востребованным количественный подход, основанный на соотнесении индивидуальных показателей больного с возрастными нормативами. Наиболее четкие результаты такой подход демонстрирует в отношении произвольной памяти, внимания и мышления — познавательных процессов, для которых существуют традиционные количественные показатели. Не случайно именно эти показатели большинство зарубежных авторов [15, 17] рассматривают в контексте описания когнитивного дефицита.

В практике работы патопсихолога часто требуется оценить нормативность функционирования того или иного психического свойства или функции. Эту задачу можно решать разными путями, но, имея в виду квалификацию структуры нарушенного когнитивного функционирования у конкретного больного, нам представляется удобным подход с опорой на количественную оценку выраженности дефицита когнитивных функций по отношению к возрастной норме. Такой подход был описан нами ранее [21]. Он позволяет оценить степень близости или отклонения функционирования отдельного познавательного процесса у конкретного больного по отношению к среднему нормативному показателю здоровых. Это дает возможность перейти от абсолютных показателей к относительным, в которых отражена степень близости или отдаленности по отношению к соответствующему возрасту (z-шкалы). Явным преимуществом здесь становится возможность сопоставить между собой показатели по разным методикам оценки разных познавательных процессов, а также показатели детей и подростков разного возраста.

Однако оценка дефицитарности/сохранности отдельных познавательных процессов сама по себе представляется недостаточной и малоинформативной для квалификации структуры нарушения когнитивного функционирования больного. Важный шаг — соотнесение этих показателей по нескольким сферам между собой. Полученные результаты отражают варианты нарушенного когнитивного развития. Описанные возможности иллюстрируются на примере трех

показателей когнитивного функционирования: объем непосредственной памяти (показатель памяти, НП), время выполнения таблиц Шульте (показатель внимания, ТШ), коэффициент стандартности в конструировании объектов (показатель мышления, КС). Оценку данных показателей проводили на выборке детей и подростков, госпитализированных в детское клиническое отделение Научного центра психического здоровья: 246 больных в возрасте от 7 до 16 лет. Диагнозы (по МКБ-10) больных были поставлены лечащими врачами: F07 — расстройства личности и поведения вследствие резидуально-органических повреждений или дисфункций головного мозга; F21 — ШТР; F2x.x — больные с уточненными (гебефренная, кататоническая, параноидная) и неуточненными формами шизофрении; F20.8 — ШДТ; F23 — реактивные и другие острые и преходящие психотические расстройства; F25 — шизоаффективное расстройство; F32 — депрессивный эпизод у личности с шизоидными чертами; F42 — обсессивно-компульсивное расстройство; F9x — гиперкинетическое и несоциализированное расстройство поведения. Результаты приведены в табл. 3.

На основе «сырых» показателей НП, ТШ и КС с помощью z-значений для каждого больного относительно его возрастной нормы были вычислены соответствующие показатели дефицита (zНП, zТШ, zКС). Сохранность/выраженность нарушений указанных показателей дефицита оценивали пороговыми z-значениями: нормативным уровнем считали те значения, которые не превышали отклонение в 1 z-балл от среднего (z=0); отклонение от 1 до 2 z-баллов рассматривали как умеренное; выраженными отклонениями от нормы считали отклонения в 2 z-балла и более. На основе изложенной выше оценки были выделены 6 возможных типов когнитивного развития или дизонтогенеза (рис. 3):

Таблица 3. Характеристика выборки по полу и возрасту для оценки видов когнитивного дизонтогенеза

Диагностическая рубрика по МКБ-10	Женский пол		Мужской пол		Итого	
	средний возраст, годы	число больных	средний возраст, годы	число больных	средний возраст, годы	число больных
F07	9,8	1	11,6±2,0	11	11,5±2,0	12
F21	12,5±2,4	33	12,2±2,4	115	12,3±2,4	148
F2x.x	13,6±1,4	12	13,3±2,5	18	13,4±2,1	30
F20.8	12,8±2,9	20	12,2±2,1	36	12,4±2,4	56
F23	13,3±1,9	6	11,7±2,1	6	12,5±2,1	12
F25	14,2±1,6	10	11,6±2,2	3	13,6±2,0	13
F32	15,7±0,8	5	13,2±3,0	6	14,3±2,5	11
F42	13,2±1,9	4	12,8±1,8	4	13,0±1,7	8
F90	—	—	9,9±1,9	8	9,9±1,9	8
F91	13,1±1,2	3	11,9±2,0	8	12,2±1,9	11
F92	12,4±2,3	9	11,0±1,6	10	11,7±2,0	19
Всего	13,1±2,3	103	12,2±2,3	225	12,4±2,3	328

— *дефект* — все показатели когнитивных процессов имеют выраженное отклонение (z< –2);

— *выраженный дефицит* — один из трех вариантов: 1) хотя бы один из показателей имеет выраженное отклонение (z< –2), остальные — умеренное отклонение (–2<z< –1); 2) хотя бы один из показателей имеет выраженное отклонение (z< –2), остальные — в норме (–1<z<l); 3) один из показателей имеет выраженное отклонение (z< –2), один — умеренное отклонение (–2<z< –1), один — в норме (–1<z<1);

— *умеренный дефицит* — хотя бы один из показателей имеет умеренное отклонение (–2<z< –1), остальные — в норме (–1<z<1);

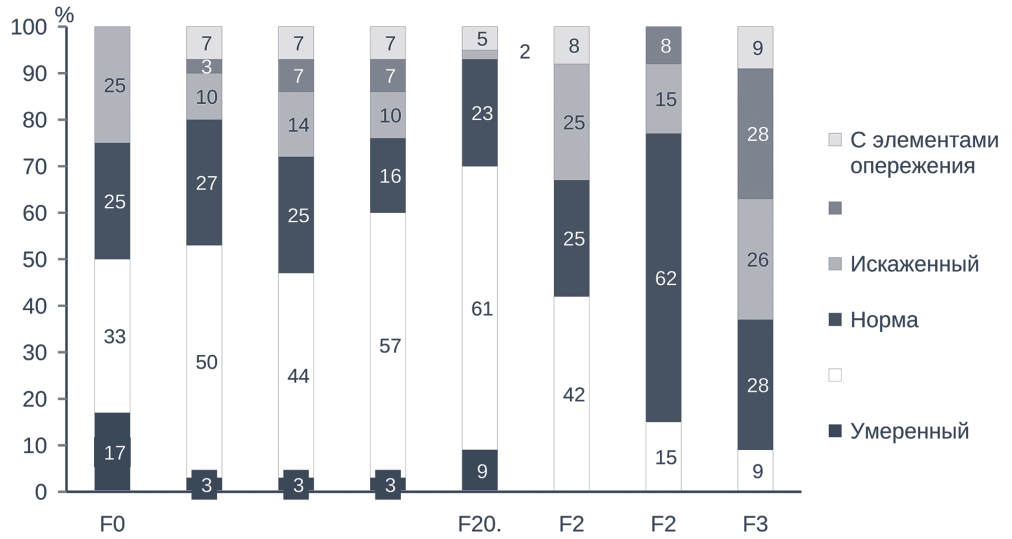


Рис. 3. Шесть типов когнитивного развития при разных диагнозах

— *норма* — все показатели отклоняются от среднего не более чем на 1 z-балл (–1<z<l);

— *искаженное когнитивное развитие* — хотя бы один из показателей ниже нормы (–1<z) и хотя бы один показатель выше нормы (z>1);

— *опережающее развитие* — хотя бы один из по- казателей выше нормы (z>1), остальные — в норме (–1<z<1).

Полученные данные могут быть представлены и в виде профилей когнитивного развития. В этом случае проценты показывают соотношение выделенных нами типов когнитивного развития в каждой диагностической группе. При анализе профилей выявляются черты их сходства и различия между диагностическими группами. Так, группа больных с резидуально-органическими поражениями и дисфункцией головного мозга (F07), даже учитывая ее немногочисленность, демонстрирует наибольшую долю больных с дефектом в когнитивном функцио-

нировании, в этой группе нет больных с элементами опережения или искаженного когнитивного развития.

Группы больных с поведенческими (F9x) и шизотипическими расстройствами (F21) и с уточненными и неуточненными формами шизофрении (F2x.x) показывают сходный профиль когнитивного функционирования: во всех группах минимальный уровень когнитивного дефекта, одинаковые доли больных с элементами опережения в когнитивном развитии и близкие по уровню доли остальных вариантов когнитивного развития/дизонтогенеза. Сравнение распределения профилей в этих трех группах (F9x, F21, F2x.x) также не показало значимых различий (p=0,989).

Профиль когнитивных типов в группе больных с детским типом шизофрении (F20.8) напоминает описанный выше профиль, но отличается значительно большим уровнем дефицитарности: в сумме доля дефекта, выраженного и умеренного дефицитов превышает 90% больных в этой группе. Сравнение профиля этой группы показывает значимые различия с группой F21 (p=0,014), различия на уровне тенденции с группой F2x.x (p=0,119).

Некоторые особенности имеют и профили типов когнитивного развития в группах с реактивными и другими психотическими расстройствами (F23), шизоаффективными расстройствами (F25) и у больных с депрессивным эпизодом (F32). Ни в одной из этих групп нет больных с когнитивным дефектом, что отличает их от групп больных шизофренией. Совокупный уровень дефицита в группе F25 приближается к 80%. Стоит отметить, что эта черта (наличие дефицитарности в когнитивной сфере более чем у 2/3 больных) сближает группы больных шизофренией (F21, F2x.x, F25) с психотической симптоматикой (F23) и поведенческими расстройствами. Напротив, группа F32 демонстрирует невысокий уровень когнитивного дефицита (суммарно выраженный и умеренный дефицит встречается менее чем у 40% таких больных), но показывает самую высокую долю больных с искаженным когнитивным развитием и с элементами опережающего когнитивного развития.

Полученные данные позволяют предположить, что разработанная модель профилей когнитивного развития имеет определенную диагностическую ценность, давая возможность с некоторой долей вероятности сделать заключение о типичной картине когнитивных нарушений при разных вариантах психической патологии. Стоит также отметить, что представленная модель носит отчасти предварительный характер и нуждается в дальнейшей проверке на большем количестве показателей когнитивного функционирования (в данной модели использовано всего 3 показателя). Однако даже на данном этапе можно сделать вывод о применимости данного подхода в психодиагностической деятельности патопсихолога при решении, например, таких задач, как участие в дифференциальной диагностике.

Заключение

В статье обсуждается возможность психологической диагностики когнитивного дизонтогенеза средствами отечественных патопсихологических методик. Использование методик, направленных на оценку состояния различных познавательных процессов (памяти, внимания, мышления), позволяет дать оценку типа нарушенного познавательного развития в терминах когнитивного дизонтогенеза не только для детей и подростков с эндогенной патологией круга шизофрении и аутистического спектра, но и при других вариантах психической патологии детского и подросткового возраста.

Представленные два варианта оценки когнитивного дизонтогенеза (с опорой на психометрические данные внутри одной нозологии и без опоры на психометрические данные с оценкой разных диагностических групп только патопсихологическими методами) достаточно убедительно демонстрируют возможности предлагаемой оценки результатов патопсихологической диагностики. Разработанные в Научном центре психического здоровья диагностические подходы в доступной форме изложены в методических рекомендациях [23], с опорой на которые и проводились все представленные исследования.

Для психиатров квалификация нарушенного развития в терминах когнитивного дизонтогенеза позволяет уточнить прогноз познавательного развития и, возможно, обозначить образовательную траекторию пациентов с разными вариантами психической патологии, а не только эндогенного круга. Для клинических психологов наличие подробно описанного патопсихологического инструментария с возрастными нормативами и примерами ее использования, приведенными в настоящей статье, делает патопсихологическую диагностику когнитивного дизонтогенеза у детей и подростков с разными видами психической патологии более доступной.

Литература

1. *Зверева Н.В.* Когнитивные нарушения и особенности познавательного развития при эндогенной психической патологии у детей и подростков // Психиатрия. 2013;3(59):10–15.
2. Экспериментально-психологические исследования патологии психической деятельности при шизофрении / под ред. Ю.Ф. Полякова. М., 1982.
3. *Щербакова Н.П.* Сравнительное изучение особенностей мышления у подростков, здоровых и больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1976;76:12:1834–1839.
4. *Мелешко Т.К., Алейникова С.М., Захарова Н.В.* Особенности формирования познавательной деятельности у детей, больных шизофренией // Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста / под ред. М.Ш. Вроно. М., 1986.
5. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: МГУ, 1991.
6. *Коваль-Зайцев А.А.* Типология когнитивного дизонтогенеза при аутистических расстройствах процессуального генеза в детском возрасте. [Электронный

ресурс]. Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2011;1.
7. *Хромов А.И.* Динамика памяти и внимания у детей и подростков с эндогенными психическими заболеваниями в процессе фармакотерапии [Электронный ресурс]. Психологические исследования: электронный научный журнал. 2011;4(18).
8. *Строгова С.Е.* Психометрический метод в оценке видов когнитивного дефекта при шизофрении у детей и подростков // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. 2014;7(4):37–43.
9. *Зверева Н.В., Горячева Т.Г.* Клиническая психология детей и подростков. М.: Академия, 2013.
10. *Юрьева О.П.* О типах дизонтогенеза у детей, больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1970;70:8:1129–1235.
11. *Лебединская К.С., Лебединский В.В.* Нарушение психического развития в детском и подростковом возрасте. М.: Академический проект. Трикста, 2011.
12. *Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А.* Когнитивный дизонтогенез при расстройствах аутистического спектра и эндогенной психической патологии у детей и подростков // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016;4(2):12–18.
13. *Fujino H., Sumiyoshi C., Yasuda Y., Yamamori H., Fujimoto M., Fukunaga M., Kawano N.* Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia: a multicenter study // Psychiatry and clinical neurosciences. 2017;71(5):294–300
14. *Fuller R., Nopoulos P., Arndt S., O'Leary D., Ho B.C., Andreasen N.C.* Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance // American Journal of Psychiatry. 2002;159(7):1183–1189.
15. *Gochman P.A., Greenstein D., Sporn A., Gogtay N., Keller B., Shaw P., Rapoport J.L.* IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia // Schizophrenia Research. 2005;77(2):271–277.
16. *Keefe R.S.* Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? // World Psychiatry. 2008;7(l):22–28.
17. *Reichenberg A., Caspi A., Harrington H., Houts R., Keefe R.S., Murray R.M., Moffitt T.E.* Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study // American Journal of Psychiatry. 2009; 167(2):160–169.
18. *Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В.* Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода // Социальная и клиническая психиатрия. 2014; 24(1):90–95.
19. *Алфимова М.В.* Оценка когнитивного дефицита при шизофрении: современные задачи. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт их применения (к 100-летию С.Я. Рубинштейн). М., 2011;25–27.
20. *Зверева Н.В.* Когнитивный дизонтогенез как характеристика познавательного развития при шизофрении в детском возрасте // Другое детство: Сборник научных статей. М.: МГППУ; 2009.
21. *Зверева Н.В., Хромов А.И.* Специфика когнитивного дефицита у детей и под-

ростков при шизофрении: клинические и возрастные факторы // Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2014; 6(1):1–26.
22. *Зверева Н.В., Хромов А.И.* Варианты когнитивного развития при различных формах шизофрении у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(12–1):42–47.
23. *Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Хромов А.И.* Патопсихологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (зрительное восприятие и мышление). Методические рекомендации. М.: Изд-во МБА, 2014.
24. *Зверева Н.В., Хромов А.И., Сергиенко А.А., Коваль-Зайцев А.А.* Клинико-психологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (память и внимание). М.: Сам полиграфист, 2017.
25. *Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А.* Диагностика когнитивного дизонтогенеза при расстройствах шизофренического спектра в детском возрасте // Мир психологии. 2010;1:145–156.
26. *Зверева Н.В.* Психический и когнитивный дизонтогенез в детской клинической психологии. Медицинская (клиническая) психология: традиции и перспективы. Коллективная монография. К 85-летию Юрия Федоровича Полякова. М., 2013:121–131.
27. *Зверева Н.В.* Когнитивный дизонтогенез при расстройствах аутистического и шизофренического спектра (структура, содержание, виды): Сборник «Психическое здоровье детей страны — будущее здоровье нации». Сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии. 2016. Изд-во: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского. М., 2016.

Ю.А. Атаджыкова, С.Н. Ениколопов

Исследование феномена фершробен в клинической психологии: актуальные вопросы

Психологические исследования. 2018. Т. 11. № 57. С. 3.

В современной клинической науке в области исследования расстройств шизофренического спектра с неизбежностью возникает необходимость уточнения и углубления понимания категории шизотипии: как шизотипического расстройства личности, как дименсии нормальной личности, как особенном наборе черт, встречающемся при различных формах процессуального заболевания. Клиническая практика предоставляет свидетельства того, что в широкую категорию, названную зарубежными авторами шизотипией [Lenzenweger, 2006; Meehl, 1990; Rado, 1953], в реальности оказываются включенными отличающиеся по ряду признаков группы пациентов. Гетерогенность этой группы и неоднозначность понимания сущности этого явления в большой степени обусловлены историей исследования, которая берет свое начало в наблюдениях за так называемыми чудаками, чье поведение и эмоциональность характеризовались парадоксальностью, вычурностью, своеобразием [Binswanger, 1954; Kahn, 1928]. Уже тогда клиницисты предлагали различные точки зрения на природу этого феномена (понятие «фершробен» — Verschrobenheit — пришло в науку из обыденной речи и в первый раз было использовано Л. Бинсвангером в 1952 году). Так, ряд психиатров относили этот феномен к кругу эндогенных заболеваний [Binswanger, 1954; Kahn, 1928], в то время как другие исследователи придерживались мнения о конституциональной природе чудаковатости [Birnbaum, 1920; Kraepelin, 1915]. В России впоследствии приобрело широкое распространение понятие «дефект типа фершробен при шизофрении», что подчеркивает принадлежность этого феномена к расстройствам шизофренического спектра [Воробьев, 1988; Смулевич, 2016]. За рубежом, однако, исследование этой категории личностей, характеризующихся странным, чудаковатым, эксцентричным поведением с чертами аутизма и шизоидности, привело к формулированию понятия «шизотипия» — категории гораздо более широкой и, как следствие, гетерогенной. Таким образом, явление фершробен, изначально определяемое как странность и своеобразие всей психической сферы — от эксцентричности поведения до парадоксальности эмоционального мира, оказалось ассимилированным в категорию шизотипии, которая, в свою очередь, включает фактор странности (Oddity) лишь как один среди ряда других [American Psychiatric Association, 2013; Ashton, Lee, 2012; Gooding, 2011]. Такая неоднозначность статуса явлений чудаковатости оставляет актуальными проблемы их дифференциации в зависимости от этиологии, а также их места в структуре нормальной и аномальной психики.

Современное состояние концепта шизотипии

Современная концепция шизотипии представлена в зарубежной литературе в форме трех основных моделей. Категориальная<FootnoteStart:>*Категориальная*, или *таксометрическая* модель в соответствии с названием подразумевает существование отдельной диагностической категории для исследуемого явления и отвергает возможность континуума его выраженности. Подробнее обзор категориальной и дименсиональной моделей в контексте исследования шизотипии представлен в нашей другой статье [Атаджыкова, Ениколопов, 2016], а также в ряде тематических обзоров зарубежных авторов [Green et al., 2008; Montague, 2016].<FootnoteEnd:> — медицинская [Meehl, 1962; Rado, 1953] — модель является наиболее близкой к пониманию феномена чудаковатости в отечественной науке, поскольку располагает шизотипию на континууме психопатологических состояний. В этой модели шизотипия определяется как ряд характерных паттернов поведения, свойственных индивидам с общим «дефектным» генотипом, обладание которым помещает их в группу риска для развития шизофрении [Meehl, 1989; 1990]. Принципиально общим с представлениями отечественных психиатров в модели П. Мила является признание шизотипии явлением психопатологического порядка, а также применение общемедицинской модели «стресс-диатез» при анализе структурных и динамических аспектов болезни. Две другие модели, принятые в зарубежной клинической науке, являются дименсиональными и размещают шизотипию на континууме здоровой личности. Модель Г. Айзенка, в противоположность концепции Мила, основывается на идее существования неразрывной связи между нормальной и аномальной личностью [Eysenck, Barrett, 1993]. Его гипотеза подразумевает существование латентных черт (психотизма, экстраверсии и нейротизма), которые лежат в основе психических явлений и определяют вариативность форм психозов, в том числе и шизотипии [Eysenck, 1992]. Модель Г. Клариджа является интегративной и представляет шизотипию как набор личностных черт, распределенных в общей популяции, который, однако, при определенных условиях может сыграть роль диспозиции для развития психического расстройства [Claridge, 1997].

В то время как дискуссия о качественной квалификации шизотипии и ее формализации в общепринятую теоретическую модель до сих пор продолжается, в зарубежной клинической науке в фокусе внимания исследователей в течение последних десятилетий находится проблема измерения шизотипии. Некоторые авторы даже начинают использовать новое понятие («психометрическая шизотипия»), основанное исключительно на результатах обработки статистических данных [Barragan, 2013; Gooding, 2011], что, на первый взгляд, мало способствует прояснению сущности концепта, однако позволяет ставить практические задачи, накапливать актуальные данные и в перспективе способствовать уточнению теоретических моделей. В отечественной медицине эмпирические исследования шизотипии начали проводиться лишь недавно [Мухорина, Атаджыкова, 2016; Смулевич и др., 2017]. В них ставится задача уточнения явлений странности и чудаковатости, которые в соответствии с историческим контекстом были обо-

значены как «изменения типа фершробен». Исследование феномена фершробен подтверждает дифференцированность группы пациентов, демонстрирующих характерные для дефекта типа фершробен особенности, и способствует разработке новой типологии, основанной на комплексном анализе психопатологических проявлений как в статическом, так и в динамическом аспектах. Предлагаемая модель феномена фершробен является медицинской, и, сужая понятие шизотипии, относит наблюдаемые явления к области расстройств шизофренического спектра, определяя эндогенные факторы в качестве ключевых в формировании синдрома фершробен. Выделенная авторами модели структура феномена фершробен соответствует основным дименсиям шизотипии, концептуализированной в форме категории шизотипического расстройства личности [Смулевич и др., 2017; American Psychiatric Association, 2013].

Психологическое исследование феномена фершробен

Исследование феномена фершробен как самостоятельного феномена является в определенной степени инновационным, поскольку до сегодняшнего дня это понятие использовалось исключительно для описания психопатоподобного дефекта при шизофрении и в других контекстах до недавнего момента не встречалось [Смулевич, 2016]. В отечественной клинической психологии, в свете недостаточного количества публикаций, посвященных шизотипии или явлениям чудачества, обсуждаемый феномен может являться предметом лишь эксплораторного исследования.

Методика исследования

В связи с ограниченностью психологических данных в изучаемой области закономерной является недостаточность соответствующего методического аппарата в отечественной психологии. Единственной переведенной на русский язык методикой для выявления признаков шизотипии является апробированный А.Г. Ефремовым и С.Н .Ениколоповым опросник SPQ-74 [Ефремов, Ениколопов, 2001], оригинал которого [Raine, 1991] был разработан в соответствии с диагностическими критериями шизотипического расстройства личности по DSM-III [American Psychiatric Association, 1980]<FootnoteStart:>Данный опросник описывает дименсии шизотипии с помощью девяти шкал (Идеи отношения, Социальная тревожность, Странные верования и магическое мышление, Необычные ощущения и восприятие, Странное поведение, Отсутствие близких друзей, Странная речь, Ограниченный аффект, Подозрительность), объединенных в три фактора: когнитивно-перцептивного дефицита (включает в себя шкалы: Идеи отношения, Магическое мышление, Необычность восприятия, Параноидные идеи); интерперсональных отношений (шкалы: Социальная тревожность, Отсутствие близ-

ких друзей, Ограниченный аффект, Подозрительность); фактор дезорганизации (шкалы: Странное поведение и Странная речь) и разделенных на два общепризнанных полюса: позитивную и негативную шизотипию [Ефремов, Ениколопов, 2001; Raine, 1991].<FootnoteEnd:>. Использование SPQ-74 в качестве основного метода в эксплораторном психологическом исследовании феномена фершробен также обусловлено историей формулирования критериев шизотипии и феномена фершробен, показывающей взаимосвязанность и концептуальное пересечение этих понятий.

Цели и гипотезы исследования

Проведение психологического исследования имело две основные цели: 1) утверждение явлений круга фершробен в качестве самостоятельных через доказательство их концептуального соответствия дименсиям шизотипии, и 2) подтверждение эффективности методики SPQ-74 для количественной оценки изменений типа фершробен. В соответствии с этими целями в качестве гипотезы исследования мы предположили, что изменения типа фершробен, определяемые в отечественной медицине через ряд признаков, будут соответствовать структуре шизотипии и уточнять ее, а использование SPQ-74 позволит исследователям в дальнейшем диагностировать и количественно оценивать выраженность изменений типа фершробен в российской популяции.

Участники исследования

В исследовании принял участие 51 пациент (18 мужчин и 33 женщины; средний возраст — 44,8±8,5 года; с диагнозами F21, F20.5, F20.6 по МКБ-10). Обследование пациентов проводилось на базе Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель — акад. РАН А.Б. Смулевич) Научного центра психического здоровья и в психотерапевтическом отделении Клинического центра «Психосоматическая медицина» Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Сравнение проводилось с выборкой условно здоровых испытуемых (55 человек: 20 мужчин и 35 женщин; средний возраст 21,5 года). При обработке данных использовался пакет статистических программ SPSS 23.

Результаты

В результате проведенного исследования было обнаружено качественное соответствие выявленной структуры синдрома фершробен дименсиям шизотипии (шизотипического расстройства личности). Однако в аспекте количественной оценки выраженности диагностируемых признаков применение SPQ-74 не обна-

ружило дифференцирующих свойств. В табл. 1 представлены данные, полученные в результате апробации SPQ на русскоязычной выборке [Ефремов, Ениколопов, 2001], и результаты использования опросника SPQ-74 на выборке пациентов с негативными изменениями типа фершробен. При их сравнении можно обнаружить, что баллы, полученные пациентами с синдромом фершробен, оказываются сопоставимыми скорее с показателями SPQ-74, полученными на общепопуляционной выборке, чем на выборке больных шизофренией, хотя последние исследования в сфере психопатологии показывают принадлежность явления фершробен к области эндогенных расстройств.

Таблица 1. Результаты методики SPQ-74, полученные на трех выборках пациентов

	Группа условно здоровых испытуемых	Группа пациентов с шизофренией	Группа пациентов с синдромом фершробен
Идеи отношения	1,50	4,22	1,78
Социальная тревожность	2,58	4,89	2,08
Магическое мышление	1,83	2,89	1,57
Необычные ощущения и восприятие	2,17	2,70	1,67
Эксцентричное поведение	1,50	4,22	2,33
Отсутствие близких друзей	1,92	5,07	2,41
Странная речь	3,33	5,26	3,27
Ограниченный аффект	2,00	4,78	2,16
Подозрительность	1,08	3,67	2,31
Фактор когнитивно-перцептивного дефицита	1,75	3,48	2,04
Фактор межличностных отношений	2,17	5,26	2,71
Фактор дезорганизации	1,25	3,19	1,65
Суммарный балл	23,08	49,63	19,78

В табл. 2 данные апробации SPQ-74 представлены в сравнении с двумя группами пациентов с негативными изменениями типа фершробен: 1) пациентов с так называемым первичным дефект-синдромом, нарушения при котором носят ограниченный характер и сходны с психопатоподобными состояниями (характеризующимися расстройствами эмоциональной и поведенческой сфер), и 2) пациентов с дефектом по типу второй жизни, где явления круга фершробен вторичны по отношению к психическим расстройствам, сопровождающимся, в первую очередь, редукцией энергетического потенциала и когнитивными нарушениями [Смулевич и др., 2017]. Можно видеть, что при учете разработанной типологии типа фершробен результаты сравнения практически не изменились (табл. 2).

Таблица 2. Результаты методики SPQ-74, полученные на трех выборках пациентов с учетом типологии негативных изменений типа фершробен

	Условно здоровые испытуемые	Пациенты с шизофренией	Пациенты с первичным дефект-синдромом	Пациенты с дефектом по типу второй жизни
Идеи отношения	1,50	4,22	1,26	2,09
Социальная тревожность	2,58	4,89	1,21	2,59
Магическое мышление	1,83	2,89	1,16	1,81
Необычные ощущения и восприятие	2,17	2,70	1,21	1,94
Эксцентричное поведение	1,50	4,22	1,32	2,94
Отсутствие близких друзей	1,92	5,07	1,74	2,81
Странная речь	3,33	5,26	2,11	3,97
Ограниченный аффект	2,00	4,78	1,53	2,53
Подозрительность	1,08	3,67	1,58	2,75
Фактор когнитивно-перцептивного дефицита	1,75	3,48	1,47	2,38
Фактор межличностных отношений	2,17	5,26	2,37	2,91
Фактор дезорганизации	1,25	3,19	0,84	2,13
Суммарный балл	23,08	49,63	13,11	23,75

Таким образом, сравнительный анализ данных SPQ-74, полученных на трех экспериментальных группах и контрольной выборке, не позволил обнаружить статистически значимых различий между баллами, полученными по опроснику группой пациентов с синдромом фершробен и условно здоровыми испытуемыми. Эти результаты не позволяют принять гипотезу об эффективности применения SPQ-74 для диагностики и измерения выраженности изменений типа фершробен в российской популяции. Тем не менее в результате проведенного исследования было обнаружено *содержательное* соответствие структуры синдрома фершробен дименсиям шизотипии, что позволяет на настоящем этапе исследования принять гипотезу о структурном соответствии явлений круга фершробен дименсиям шизотипии. Самостоятельность феномена фершробен от расстройств шизофренического спектра, при которых не обнаруживаются явления странностей и чудаковатости, также косвенно подтверждается соответствием баллов, полученных по опроснику SPQ-74 пациентами с шизофренией, данным зарубежных исследователей [Raine, 1991; Vollema et al., 2002].

Обсуждение результатов

Следуя логике полученных результатов, можно предположить, что в области исследования расстройств шизофренического спектра речь идет о различи-

ях в количественной выраженности симптомов, причем пациенты с синдромом фершробен в силу ряда причин обнаруживают выраженность шизотипических черт, соответствующую таковой в общепопуляционной выборке. Такие результаты принципиально лишают SPQ дифференцирующей способности даже при попытке проведения скрининговых тестов с целью выявления индивидов с изменениями типа фершробен в общей популяции. Подобный неуспех применения SPQ-74 может быть связан с рядом проблем.

В первую очередь необходимо обратить внимание на ряд общепризнанных трудностей, характерных для методов самоотчета в целом. Такие факторы, как социальная желательность ответов респондентов, способность пациентов к рефлексии, адекватность самооценки, критичность к болезни, ее эго-синтонность или эго-дистонность и др. оказывают значительное влияние на получаемые респондентами баллы и часто не позволяют испытуемым объективно оценить себя, свое состояние и/или личностные особенности [Атаджыкова, Ениколопов, 2015; Беребин, 2016]. Кроме того, при исследовании клинических выборок уже существующие уязвимости приобретают еще более широкий контекст, поскольку пациенты, больные шизофренией, среди других часто обнаруживают такие психопатологические симптомы, как, например, диспсихофобические тенденции или идеи отношения [Смулевич, 2002; 2016], которые очевидным образом могут усиливать социальную желательность ответов и/или препятствовать адекватной оценке собственного состояния. Наконец, сама форма заполнения опросника делает оценку себя опосредованным процессом, предоставляя время и другие ресурсы на активизацию системы защитных механизмов личности. Как следствие, ряд других симптомов, также характерных для расстройств шизофренического спектра (например, регрессивная синтонность и/или отсутствие критики к своему состоянию), теряют возможность функционирования по компенсаторному принципу (снижая риск социально желательных ответов), по сравнению, например, с ситуацией непосредственного общения с психологом. Таким образом, с учетом признаваемых большинством исследователей недостатков опросниковых методов, последние оказываются еще более уязвимыми при исследовании клинических выборок.

Содержательный анализ формулировок вопросов в SPQ-74 обнаружил, что ряд вопросов носит общий, неуточненный характер — вероятно, в соответствии с идеей о том, что менее конкретные вопросы смогут «охватить» более широкий круг индивидов, у которых хотя бы в какой-либо степени или в какой-либо форме будет проявляться анализируемая черта (например, в вопросе «Другие люди считают меня немного странным» понятие «странности» не уточняется, что дает возможность испытуемому интерпретировать предъявляемое определение в связи — или вне связи — со своим поведением или взглядами). В то время как для большинства опросников, нацеленных на выявление типичных личностных черт, такой подход представляется эффективным [Русалов, Манолова, 2003; Хромов, 2000], в контексте оценки черт и симптомов, характерных для расстройств шизофренического спектра, он оказывается уязвимым — прежде всего для воздействия собственно психопатологических особенностей, таких, как диспсихо-

фобические тенденции, подозрительность, буквальность и др. Другим влияющим фактором может оказаться специфическая коннотация слова «странный», которое является оценочным прилагательным и встречается в опроснике 6 раз. В ходе семантического анализа было высказано предположение, что инвариантным компонентом<FootnoteStart:>*Инвариантный компонент* — здесь: элемент, который всегда обусловливает употребление конкретного прилагательного [Шилова, 2015].<FootnoteEnd:> значения слова «странный» в современном русском литературном языке является «соответствие норме / отклонение от нормы» [Шилова, 2015]. В этом случае не представляется удивительным, что в сознании испытуемых все утверждения, включающие определение «странный», приобретают негативные коннотации и оказываются сцепленными с такими понятиями, как «ненормальный», «не такой, как все», и даже — «сумасшедший». Такое неприятие сближает пациентов с изменениями типа фершробен, особенно первой группы, с испытуемыми из общепопуляционной выборки, поскольку на первый план в клинической картине выходят характерные личностные и поведенческие нарушения, а не яркие психопатологические симптомы по типу когнитивных нарушений или выраженного астенического дефекта. В последнем случае редукция энергетического потенциала в сочетании с выраженной обедненностью, сглаженностью личности в целом не создает условий для формирования критической оценки предлагаемых определений с последующей актуализацией защитных механизмов [Критская, Мелешко, 2015; Gordon, Silverstein, 1982].

Перспективы психологического исследования феномена фершробен

Анализ результатов настоящего исследования приводит к необходимости поиска других методов измерения проявлений феномена фершробен. Ввиду ограничений опросниковых методов, в фокусе внимания оказываются методы исследования, требующие непосредственного участия специалиста в оценке изучаемых особенностей. К таковым относятся, в первую очередь, проективные методы и методы клинической оценки (экспертные методы, симптоматические шкалы) [Беребин, 2016; Joiner, Pettit, 2003].

Проективные методы являются одними из немногих, которые позволяют получить информацию о глубинных процессах психической жизни индивида. При грамотном применении они предоставляют ценные данные о мотивационных факторах, часто скрытых от внешнего наблюдения даже в ситуации эксперимента. К сожалению, несмотря на безусловные преимущества этой группы методов, практические условия психологической диагностики не всегда допускают возможность корректного проведения проективного исследования, особенно ввиду необходимости установления соответствующего сеттинга и контакта психолога с испытуемым, на необходимость создания которого специально указывает Е.Т. Соколова [Соколова, 2011]. Кроме того, проективные методы не всегда позволяют оценить качество и выраженность когнитивных нарушений и ряд личностных

особенностей (в том числе кластерную принадлежность типа личности в соответствии с официальными категориями DSM и МКБ). Наконец, проекции — как испытуемого, так и специалиста — в меньшей степени поддаются контролю и объективной оценке в случае недостаточной квалификации психолога, в связи с чем профессиональные и личностные качества специалиста начинают играть крайне значимую роль как непосредственно во время проведения обследования, так и при анализе результатов. Все это, нисколько не умаляя ценности применения проективных методов в соответствии с их целями и задачами, не допускает — в первую очередь из-за имеющихся ограничений эксплораторного и ориентированного на практический результат исследования — возможности их корректного использования для изучения явлений фершробен на данном этапе.

Другая группа обсуждаемых методов — клинические, включающие (полу) структурированные интервью и симптоматические шкалы — на данный момент представляются наиболее адекватными исследовательским задачам и целям, а также конгруэнтными методам, применимым в отечественной психиатрии, в области которой и ведется разработка теоретической концепции негативных изменений типа фершробен. Во-первых, оценка специалиста по релевантным шкалам является общепризнанным и эффективным методом исследования в клинической науке во всем мире, особенно при оценке личностных и поведенческих особенностей [Hare, Neumann, 2009; Joiner, Pettit, 2003]. Во-вторых, метод полуструктурированного интервью, применимый в условиях стандартного сеттинга, сочетает в себе элементы основных психологических методов качественного исследования — наблюдения, беседы и эксперимента, которые обеспечивают достоверность получаемых данных. Одновременно с этим получаемые данные доступны для обработки, не требующей трудоемких математических процедур, что позволяет в короткие сроки получить количественные показатели по шкалам. Это является особенно актуальным в свете необходимой ориентации отечественной психологии на международные стандарты, требующие не только качественной, но и количественной оценки получаемых результатов [Беребин, 2016]. Кроме того, экспертный метод позволяет естественным образом включить в ход интервью ряд патопсихологических методик, нацеленных на оценку когнитивной сферы, что необходимо при исследовании изменений типа фершробен. Наконец, роль эксперта, хотя и предполагает обладание рядом профессиональных качеств и навыков, не несет дополнительной нагрузки, как это происходит при проведении проективного обследования. Возможные же ошибки при интерпретации данных интервью являются систематическими и в большей степени доступны коррекции или компенсации на различных этапах работы с данными.

Таким образом, проведенное исследование позволило очертить рамки дальнейшего изучения изменений типа фершробен и поставить ряд теоретических и методических задач, решение которых представляется необходимым для уточнения концепции феномена фершробен и интеграции его в концепцию шизотипии.

Выражение признательности

Авторы благодарят за помощь в сборе данных для исследования академика РАН А.Б. Смулевича и коллег — врачей-психиатров Д.В. Романова и А.К. Мухорину.

Литература

1. *Атаджыкова Ю.А., Ениколопов С.Н.* Апробация методики диагностики психопатии К. Патрика на российской выборке // Психологическая наука и образование. 2015. 20(4). 75–85.
2. *Атаджыкова Ю.А., Ениколопов С.Н.* От феномена шизотипии к синдрому «фершробен»: историческая перспектива и актуальные проблемы // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электронный научный журнал. 2016. 4(14).
3. *Беребин М.А.* Клиническая (экспертная) парадигма как основа нового типа методик клинической (медицинской) психодиагностики. В кн.: Н.В. Зверева, И.Ф. Рощина (ред.). Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы. М.: Сам Полиграфист, 2016. С. 23–38.
4. *Воробьев В.Ю.* Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988.
5. *Ефремов А.Г., Ениколопов С.Н.* Апробация методики выявления степени выраженности шизотипических черт (SPQ-74). В кн.: Материалы Первой Международной конференции, посвященной памяти Б.В. Зейгарник. М.: Центр СМИ МГУ, 2001. С. 109–112.
6. *Критская В.П., Мелешко Т.К.* Патопсихология шизофрении. М.: Институт психологии РАН, 2015.
7. *Мухорина А.К., Атаджыкова Ю.А.* Изменения типа «фершробен» при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. В кн.: Материалы III Всероссийской костромской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья. М.: Научный центр психического здоровья, 2016. С. 40–44.
8. *Русалов В.М., Манолова О.Н.* Опросник черт характера взрослого человека (ОЧХ — В). М., 2003.
9. *Смулевич А.Б.* Вялотекущая шизофрения в общемедицинской практике // Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. 4(5). 3–12.
10. *Смулевич А.Б.* Расстройства шизофренического спектра в общемедицинской практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 1. 4–9.
11. *Смулевич А.Б., Романов Д.В., Мухорина А.К., Атаджыкова Ю.А.* Феномен «фершробен» при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра (аспекты типологической дифференциации) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 1. 5–17.
12. *Соколова Е.Т.* Перспективы развития методологии классического патопсихо-

логического обследования в свете проективной парадигмы. В кн.: Н.В. Зверева, И.Ф. Рощина (ред.) Диагностика в медицинской психологии: традиции и перспективы. М.: Московский городской психологопедагогический университет, 2011. С. 74–81.
13. *Хромов А.Б.* Пятифакторный опросник личности: учебно-методическое пособие. Курган: Курганский гос. университет, 2000.
14. *Шилова Е.В.* Прилагательное «странный» в современном русском литературном языке // Вестник МГОУ. Сер.: Русская филология. 2015. № 15, 74–82.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: (Third ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. 1980.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
17. *Ashton M.C., Lee K.* Oddity, Schizotypy/Dissociation, and Personality // Journal of Personality, 2012, 80(1), 113–134.
18. *Barragan J.M.* Psychotic-like experiences and psychometric schizotypy: their relationships with depressive symptoms and theory of mind in adolescents from the general population: Doctorado en psychologia clinica y de la salud. Universidad Autonoma de Barcelona, 2013.
19. *Binswanger L.* Verschrobenheit. Monatsschrift fur Psychiatrie und Neurologie, 1954, Vol. 127. 127–152.
20. *Birnbaum K.* Psychopathologische Dokumente. Selbstbekenntnisse und Fremd zeugnisse aus dem seelischen grenzlande. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1920. P. 171–175.
21. *Claridge G.* Theoretical background and issues. In: G. Claridge (Ed.), Schizotypy — Implications for Illness and Health. Oxford: Oxford University Press, 1997. P. 3–18.
22. *Eysenck H.J.* The definition and measurement of psychoticism // Personality and Individual Differences. 1992. 13(7), 757–785.
23. *Eysenck H.J., Barrett P.* The nature of schizotypy // Psychological Reports. 1993. 73(1), 59–63.
24. *Gooding D.C., Pflum M.J.* Theory of Mind and psychometric schizotypy // Psychiatry Research. 2011. 188(2). 217–223.
25. *Gordon R., Silverstein M., Harrow M.* Associative thinking in schizophrenia: A contextualist approach // Journal of Clinical Psychology. 1982. 38(4). 684–696.
26. *Green M.J., Boyle G.J., Raine A*. Schizotypal personality models. Humanities and Social Sciences papers. Robina QLD: Bond University, 2008. Paper 296.
27. *Hare R.D., Neumann C.S.* Psychopathy: Assessment and forensic implications // Canadian Journal of Psychiatry. 2009. 54(12). 791–802.
28. *Joiner T.E., Pettit J.W.* Adult Clinical Assessment and Diagnosis Research: Current Status and Future Directions. In: M.C. Roberts and S.S. Ilardi (Eds.), Handbook of Research Methods in Clinical Psychology. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2003. P. 284–304.
29. *Kahn E.* Die verschrobenen Psychopathen. In: Handbuch der Geisteskrankheiten. Berlin: Springer, 1928. P. 448–460.
30. *Kraepelin E.* Psychiatrie. Leipzig: Barth Verlag, 1915.

31. *Lenzenweger M.F.* Schizotypy: An Organizing Framework for Schizophrenia Research. Current directions in psychological science. 2006. (15)4. 162–166.
32. *Meehl P.E.* Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia // American Psychologist. 1962. 17(2). 827–838.
33. *Meehl P.E.* Schizotaxia Revisited // Archives of General Psychiatry. 1989. 46(10). 935–944.
34. *Meehl P.E.* Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia // Journal of Personality Disorders. 1990. 4(1). 1–99.
35. *Montague E.* Defining Dimensions. In: Schizotypy: Factor Structure Replication And External Validation Of The Schizotypal Personality Questionnaire — Brief Revised Updated (SPQ-BRU). Thesis, Dissertations, and Student Research: Department of Psychology. Lincoln: University of Nebraska, 2016.
36. *Rado S.* Dynamics and classification of disorders behavior // American Journal of Psychiatry. 1953. 110(6). 406–416.
37. *Raine A.* The SPQ: A Scale for the Assessment of Schizotypal Personality Based on DSM-III-R Criteria // Schizophrenia Bulletin. 1991. 17(4). 555–564.
38. *Vollema M.G., Sitskoorn M.M., Appels M.C.M.* Does the Schizotypal Personality Questionnaire reflect the biological-genetic vulnerability to schizophrenia? // Schizophrenia Research. 2002. 54(1/2). 39–45.

С.Н. Ениколопов, Т.И. Медведева,
О.Ю. Казьмина, О.Ю. Воронцова

Моральные суждения и имплицитное отношение к смерти при суицидальном риске

Научно-практический журнал «Суицидология». 2018. Т. 9. № 1. С. 44–52.

Суицид можно рассматривать как принятие решения, на который оказывают влияние как рациональные рассуждения, так и убеждения, моральные принципы, имплицитные предпочтения.

Цель исследования: изучение связи принятия «морально личностных» решений и имплицитных отношений к «смерти» и «жизни» у здоровых людей и пациентов клиники из группы суицидального риска.

Материалы и методы

Обследовано 60 здоровых испытуемых и 34 пациента клиники с суицидальным риском. Использовались «Моральные дилеммы» (предложенные J.D. Greene и переведенные на русский язык), модифицированный Тест имплицитных ассоциаций (IAT — Implicit associations test), опросник SCL-90.

Результаты

Показана более сильная ассоциативная связь себя самого со «смертью» для группы с суицидальным риском (положительный IAT-эффект в группе нормы — 15%, при суицидальном риске — 32%). Степень выраженности суицидальных намерений (параметр SCL_суицид) значимо коррелирует со сдвигом IAT-эффекта (более выраженная ассоциация себя со смертью) (r=0,499, p<0,05) и одновременно с увеличением «*личностных*» выборов (r=0,504, p<0,05). Показано, что и в группе нормы, и в группе с суицидальным риском положительные ответы в «личностных» дилеммах значимо чаще дают люди, которые имплицитно связывают себя со «смертью» (среднее количество положительных выборов: 5,6 при положительных значениях IAT-эффекта и 3,4 при отрицательных). Испытуемые, которым удалось выйти из морального конфликта, подавив эмоциональную реакцию и принять решение об «убийстве» другого, продемонстрировали субъективное снижение эмоциональной значимости «жизни» для себя лично, имплицитное предпочтение «смерти». При суицидальном риске и при имплицитном

предпочтении «смерти» собственная смерть и смерть другого близки по смыслу и эмоциональной нагрузке. Устойчивость моральных принципов перед лицом рационально понимаемой «выгоды», может быть одним из защитных барьеров при принятии «рационального» решения о суициде.

По данным ВОЗ, суицид является третьей по значимости причиной смерти среди молодежи во всем мире [1]. Россия относится к странам с высоким показателем суицида и сохраняет одно из лидирующих положений по количеству самоубийств среди молодежи [2]. В России отмечается устойчивое снижение среднего возраста суицидентов при одновременном росте числа совершения повторных попыток. Эта тенденция наиболее свойственна для юношеского возраста. По данным Т. Иварссон [3, 4], половина суицидентов среди подростков и молодежи совершали повторный суицид. Причиной тому может быть легко возникающие и закрепляющиеся в этом возрасте стереотипные реакции — «клише» [5, 6].

Суицид можно рассматривать как принятие решения, на который оказывают влияние как рациональные рассуждения, так и убеждения, моральные принципы, имплицитные предпочтения. При суициде и суицидальном поведении всегда является актуальным моральный выбор — обесценивание жизни, рациональные рассуждения о смерти.

Проблема принятия решений и проблема влияния на принятие решений морали и имплицитных предпочтений является одной из самых актуальных, которой сейчас занимаются специалисты разных областей знаний: философии, психологии, экономики, политики. Хотя в течение большей части прошлого века принятие решений трактовалось как рациональный выбор, максимизирующий выигрыш (полезность), и моделировалось математическими методами, исследования Д. Канемана и А. Тверски показали, что при принятии решений важную роль играют эвристики — стратегии, облегчающие выбор в неопределенных условиях, основанные на прошлом опыте, актуальности и доступности информации. Разработанная ими модель, известная под названием «теория перспектив», показывает, что люди могут быть нерациональны при оценке возможных альтернатив. При этом само понятие «полезность» также оценивается людьми субъективно и, очевидно, далеко не всегда совпадает с максимальной объективной выгодой, а определяется различными системами ценностей и смыслов [7].

Моральный выбор — это решение, которое состоит в оценке собственных действий и действий других на основе собственных убеждений и ценностей, а также норм и ценностей социальной группы. Сложность выбора возрастает, когда утилитарное или рациональное решение противоречит решению на основе эмоций. Возрастание степени конфликтности ситуации, предлагаемой для решения, приводит к возрастанию эмоциональной реакции.

Способность людей делать моральный выбор давно и подробно рассматривается в философских работах. В клинических исследованиях таких работ мало, и, как правило, они основаны на том, что при некоторых психических заболеваниях больные хуже понимают социальный контекст, и их решения часто отличаются от общепринятых.

Проблема морального выбора сейчас имеет и важное практическое значение при развитии программ искусственного интеллекта, разработке компьютерных программ, которые должны самостоятельно принимать потенциально опасные для человека решения, например, при управлении автомобилем без водителя, дронами. В разных странах проходят обсуждения в этических комитетах, можно ли давать право компьютерной программе принимать моральное решение. Параллельно встает вопрос, какими качествами должны обладать люди, разрабатывающие эти программы, на какие ценности, убеждения опираться при разработке этих программ?

Одним из инструментов исследования принятий моральных решений являются задачи, в которых испытуемому предлагается представить себя в сложной ситуации и сделать выбор, который может вызвать конфликт между моральными убеждениями, ценностями и представлениями о справедливости, общем благе или выгоде. Такие задачи принято называть «моральными дилеммами». J.D. Greene с соавт. [8] предложили 50 дилемм, которые делились на три группы: «нейтральные» дилеммы (еще их называют «внеморальные»), «морально безличностные» и «морально личностные», испытуемым предлагалось вынести свои суждения по поводу различных воображаемых ситуаций.

Пример «нейтральной» дилеммы, которая не требуют разрешения каких-либо конфликтов между разумом и эмоциями: «*Вы купили в магазине несколько горшков с цветами, но в багажник вашей машины они все не помещаются. Совершите ли вы два рейса, чтобы не испачкать дорогую обивку заднего сиденья?*»

«Морально безличностные» дилеммы затрагивают мораль и эмоции, но не вызывают сильного внутреннего конфликта между утилитарными соображениями (как добиться максимального «совокупного блага») и эмоциональными ограничениями или запретами: «*Вы дежурите в больнице. Из-за аварии в вентиляционную систему попал ядовитый газ. Если вы ничего не предпримете, газ попадет в палату с тремя пациентами и убьет их. Единственный способ их спасти — это повернуть особый рычаг, который направит ядовитый газ в палату, где лежит только один пациент. Он погибнет, зато те трое будут спасены. Повернете ли вы рычаг*?»

«Морально личностные» дилеммы требуют разрешения острого конфликта между утилитарными соображениями о наибольшем общем благе и необходимостью совершить своими руками поступок, против которого восстают эмоции. Например: «*Неуправляемая вагонетка несется по рельсам по направлению к 5 рабочим, которые будут раздавлены, если вагонетка не остановится. Вы находитесь на пешеходном переходе над рельсами, как раз между вагонеткой и рабочими. Рядом с вами стоит незнакомец, очень крупный человек. Единственный способ спасти пятерых рабочих — столкнуть незнакомца на рельсы, и тогда его тело остановит вагонетку. Незнакомец погибнет, но пять человек будут спасены. Вы столкнете незнакомца на рельсы, чтобы спасти пятерых рабочих?*»

Практически во всех «морально личностных» дилеммах испытуемому предлагалось представить себя в ситуации, когда ради спасения некоторого (иногда большого) количества людей требовалось лично убить другого конкретного че-

ловека, иногда очень близкого. Несмотря на то что предлагались гипотетические ситуации, испытуемым, которые выразили готовность «убить», удалось выйти из конфликта, подавив эмоциональную реакцию.

Это возможно при некоторых органических поражениях мозга. В ряде клинических исследований показано, что пациенты с двусторонними повреждениями вентромедиальной префронтальной коры при решении сложных моральных дилемм руководствуются только рассудком, тогда как у здоровых людей важную роль при этом играют эмоции [9]. В воображаемых ситуациях пациенты не видят разницы между убийством, совершаемым заочно (например, путем нажатия кнопки), и собственноручным, тогда как здоровым людям разница представляется огромной.

Другая гипотеза: возможно, некоторым людям удалось выйти из конфликта, подавив эмоциональную реакцию, так как их эмоциональная реакция была не такой сильной из-за субъективного снижения эмоциональной значимости «жизни». Для проверки этой гипотезы в нашем исследовании мы рассматривали, как связаны принятие «морально личностных» решений и имплицитные отношения к «смерти» и «жизни». В наше исследование мы включили, помимо группы здоровых испытуемых, людей из группы суицидального риска, так как они демонстрируют выраженное снижение эмоциональной значимости жизни [10]. Кроме того, очень важной представляется проблема выявления критериев риска суицидального поведения. В ряде исследований рассматривается «антисуицидный барьер». У. Билле-Браге, А.П. Чуприков и др. определяют его как «комплекс социально-психологических факторов личности, препятствующий формированию суицидальной активности или обесценивающий ее значимость как способа разрешения психотравмирующей ситуации» [11]. Устойчивость моральных «запретов» перед лицом рационально понимаемой «выгоды», может быть одним из защитных барьеров при принятии решения о суициде. И напротив, неустойчивость моральных убеждений может рассматриваться как один из факторов риска суицидального поведения.

Не всегда просто оценить имплицитные отношения к тому или иному понятию или явлению. Трудность оценки имплицитных отношений связана с тем, что люди не всегда могут или хотят прямо говорить о своем отношении, предпочитают давать социально одобряемые ответы, а в психодиагностической практике существует дефицит методов, защищенных от влияния преднамеренных и непроизвольных искажений со стороны испытуемого. Такие имплицитные предпочтения оцениваются с помощью проективных методов (тест Роршаха, тест руки, тест Розенцвейга), методов психолингвистики (семантический дифференциал), оценки прайминг эффекта (priming).

«Прайминг» — явление, которое представляет собой изменение скорости или точности решения задачи (перцептивной, мыслительной или мнемической), наблюдаемое после предъявления в ходе решения задачи информации, которая не соотносится прямо с декларируемой целью и требованиями задачи. Прайминг, вне зависимости от намерений человека, может повлиять на решение задачи как положительно, так и отрицательно. Методики прайминга позволяют оценить им-

плицитные отношения — скрытые когнитивные конструкты положительного или отрицательного отношения к различным явлениям, социальным группам, убеждениям, к себе, своему телесному облику.

Для оценки «прайминга» широко используется Тест Имплицитных Предпочтений IAT (implicit associations test) [12], который позволяет оценить силу ассоциативной связи между заданными объектами и атрибутами. Тест состоит в вычислении разницы между скоростью сортировки стимулов (слов или образов, относящихся к категориям объектов и атрибутов) по группам, которые задаются с помощью разных сочетаний категорий объектов с категориями атрибутов. Сочетания категорий и атрибутов для испытуемого могут быть ассоциативно более или менее связаны между собой. Разность латентных периодов реакций при классификации при релевантном и иррелевантном сочетаниях категорий объектов и атрибутов называется IAT-эффектом и указывает на направление и силу ассоциативной связи между объектом и атрибутом. Высокая защищенность от намеренной и непреднамеренной фальсификации позволяет применять IAT в таких сферах, как склонность к насилию, педофилия, гомосексуализм, суицидальный риск, аддиктивное поведение.

Модификация теста для оценки риска суицида была предложены в работе M.K. Nock с соавт. [13], и переведена нами на русский язык. Модификация теста позволяет измерить имплицитные ассоциации, которые люди имеют относительно суицида и смерти. Для оценки склонности к суициду в качестве объектов используются категории «Жизнь» и «Смерть» в сочетании с категориями атрибутов «Я» и «не Я». В данной модификации IAT-эффект — разность латентных периодов реакций при релевантной (в нашем случае «Я» и «Жизнь») и нерелевантной («Я» и «Смерть») задачах — указывает на направление и силу ассоциативной связи между собой и «смертью / суицидом». Предварительные результаты использования модифицированного IAT теста на группе женщин больных депрессией показал сдвиг IAT-эффекта в сторону ассоциации «Я + Смерть» для группы суицидального риска [14].

Целью исследования было изучение связи принятия «морально личностных» решений и имплицитных отношений к «смерти» и «жизни» у здоровых людей и пациентов клиники, которые имели в анамнезе попытку суицида или явно говорили о суицидных мыслях и идеях.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 здоровых испытуемых (27 мужчин и 33 женщины, средний возраст 25,4±5,09 лет), которые составили «группу нормы», и 34 пациента Научного центра психического здоровья (16 мужчин и 18 женщин с депрессией, диагноз F32.0 — F32.2 (МКБ-10) из них 15 человек имели в анамнезе попытку суицида и 19 человек явно заявляли о наличии суицидальных идей (средний возраст 24,3±3,12 года). Группы статистически не различались по демо-

графическим и возрастным показателям. Всего в исследовании приняли участие 94 человека.

Все испытуемые выполнили тест «Моральные дилеммы», который представлял из себя выборку из 30 дилемм, предложенных Greene [8], 10 нейтральных дилемм, 10 «морально безличностных» и 10 «морально личностных».

Все испытуемые выполнили модифицированный Тест имплицитных ассоциаций (IAT) [13]. В тесте испытуемому предлагалось как можно быстрее сортировать слова, которые появлялись в центре экрана компьютера. Сортировать слова нужно было по двум группам, названия групп были обозначены в верхней части экрана, в правом и левом углах. Для отнесения слова к правой группе было необходимо нажать на клавиатуре клавишу правой рукой (клавиша «i»), для отнесения слова к левой группе было необходимо нажать на клавиатуре клавишу левой рукой (клавиша «e»). В модифицированной версии IAT испытуемые сортировали стимульные слова, представляющие объекты из категорий «Смерть» (*смерть, мертвый, умирающий, безжизненный, самоубийство, могила*) и «Жизнь» (*жизнь, живой, выжить, процветать, дыхание, рождение*) и атрибуты, связанные с самим испытуемым — категории «Я» (*я, мое, по-моему, мне, меня*) и «Не Я» (*они, им, другие, другим, чужие*). Классический вариант теста состоит из семи серий, в нашем исследовании при предъявлении испытуемому серии 3 и 4 шли без перерыва, и были объединены в одну. Однако при подсчете они учитывались как две серии, аналогично были объединены серии 6 и 7. Таким образом, процедура состояла из пяти серий:

1. Тренировочная серия, сортируются объекты по группам «Смерть» и «Жизнь».

2. Тренировочная серия, сортируются атрибуты по группам «Я» и «Не Я».

3. Сортируются одновременно и объекты, и атрибуты. В левую группу должны попасть объекты, относящиеся к категории «Смерть», и атрибуты, относящиеся к «Я», в правую группу должны попасть соответственно слова из категорий «Жизнь» и «Не Я».

4. Сортируются объекты по группам «Жизнь» и «Смерть» (в отличие от первой серии группы переставлены местами).

5. Сортируются одновременно и объекты, и атрибуты. В левую группу должны попасть объекты, относящиеся к категории «Жизнь» и атрибуты, относящиеся к «Я», в правую группу должны попасть соответственно слова из категорий «Смерть» и «Не Я».

Время ответов на все ходы записывается и анализируется с помощью стандартной процедуры, описанной в работе A.G. Greenwald [12]. Для каждого испытуемого вычислялся *IAT-эффект* (в работе A.G. Greenwald он называется Dscore). Положительные значения *IAT-эффекта* отражают более сильную ассоциативную связь себя самого со смертью (связь между понятиями «Смерть» и «Я»), что означает, что испытуемый давал более быстрые ответы и делал меньше ошибок при сортировке в серии, где были объединены в одну группу «Я» и «Смерть» по сравнению с серией, где были объединены «Я» и «Жизнь». Отрицательные значения *IAT-эффекта* показывают более сильную ассоциацию себя с жизнью.

Все пациенты клиники из группы суицидального риска заполнили симптоматический опросник SCL-90-R (Simptom Check List-90-Revised) [15, 16] — это клиническая тестовая и скрининговая методика, предназначенная для оценки паттернов психологических признаков у психиатрических пациентов и здоровых лиц. SCL-90-R включает в себя 90 утверждений, сгруппированных в ряд шкал: соматизация, обсессивно-компульсивные расстройства, интерперсональная чувствительность, депрессия, тревожность, враждебность, навязчивые страхи (фобии), параноидность (паранояльность), психотизм, общий индекс тяжести, индекс тяжести наличного дистресса, число утвердительных ответов (число беспокоящих симптомов). Отдельно учитывался ответ на вопрос «Мысли о том, чтобы покончить с собой», который допускает значения от 0 до 4 (параметр SCL_суицид).

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета программ SPSS.

Результаты исследования

В результате выполнения *Теста имплицитных ассоциаций (IAT)* статистически значимые отличия выявлены между контрольной группой и группой больных с суицидальным риском (Chi-Square Tests 4,851; p<0,05). В группе нормы около 15% испытуемых продемонстрировали положительные значения *IAT-эффекта* (что отражает более сильную ассоциативную связь себя самого со «Смертью»). В группе суицидального риска количество испытуемых с положительными значениями *IAT-эффекта* увеличилось до 32% (среди тех, кто не имел в анамнезе попыток суицида, процент с положительными значениями *IAT-эффекта* 26%, а для тех, кто имел попытку суицида, процент с положительными значениями *IAT-эффекта* 40%).

Корреляция патологической симптоматики в *SCL-90-R* и выборов в *«Моральных дилеммах»* и выполнением *IAT.* Корреляционный анализ в группе суицидального риска показал, что при увеличении патологической симптоматики (*количества беспокоящих симптомов* в SCL-90-R) увеличивается сдвиг *IAT-эффекта в* сторону *«Я + Смерть»* (табл. 1). Среди шкал опросника SCL-90-R с увеличением сдвига *IAT-эффекта* в сторону *«Я + Смерть»* связано увеличение показателей «*враждебности*», «*депрессии*» и «*тревожности*». Степень выраженности суицидальных намерений (параметр *8СЬ_суицид*) так же значимо коррелирует со сдвигом *IAT-эффекта.*

Кроме того, при увеличении патологической симптоматики в SCL-90-R увеличивается количество «*личностных*» выборов в «Моральных дилеммах». Увеличение личностных выборов значимо связано с увеличением показателей по шкале «*враждебности*», и на уровне статистической тенденции — «*депрессии*». Выраженность суицидальных намерений (параметр *8СЬ_суицид*) так же значимо связан с увеличением «*личностных*» выборов.

Связь *IAT* с решением «*Моральных дилемм*». Анализ выполнения «Мораль-

ных дилемм» показал, что и в группе нормы, и в группе с суицидальным риском количество положительных выборов в «личностных дилеммах» значимо увеличивается при сдвиге *IAT-эффекта* в сторону ассоциации «Я + Смерть».

Таблица 1. Корреляция SCL-90-R с методикой «Моральные дилеммы» и IAT

Показатель	SCL-90-R					
	Депрессия	Тревожность	Враждебность	Общий индекс тяжести	Число беспокоящих симптомов	SCL_суицид
Морально личностные дилеммы	0,465~	0,297	0,654**	0,452~	0,500*	0,504*
IAT-эффект	0,502*	0,486*	0,565*	0,402	0,567*	0,498*

*Примечание: Уровень статистической значимости: ~ p<0,1; * p<0,05; **p<0,005.*

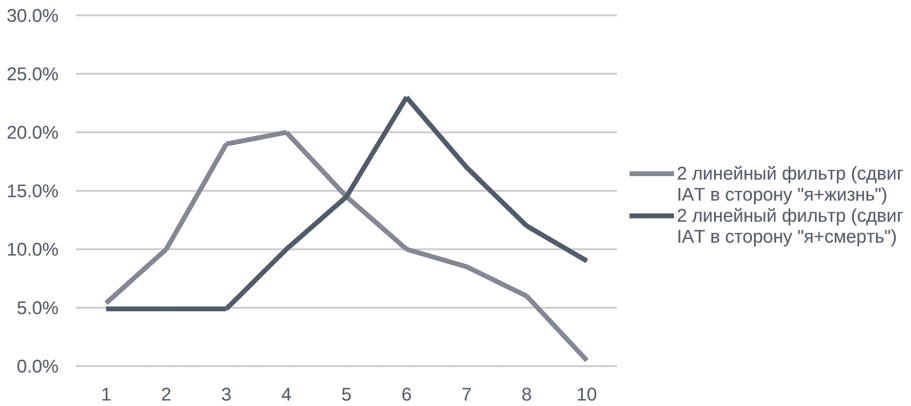


Рис. 1. Распределение положительных выборов отрицательных значениях IAT- эффекта

Среднее количество положительных ответов в «морально личностных» дилеммах для группы нормы с положительным *IAT-эффектом* составило 5,3. В то же время в группе с отрицательными значениями *IAT-эффекта* (показывает более сильную ассоциацию себя с «жизнью») среднее количество положительных ответов в «морально личностных» дилеммах составило 3,6. Аналогичная картина для группы с суицидальным риском (5,6 при положительных значениях *IAT-эффекта* и 3,4 при отрицательных). На рис. 1 показан сдвиг распределения количества положительных выборов в «личностных дилеммах» при положительных и отрицательных значениях *IAT-эффекта.*

Обсуждение

Модифицированный IAT тест показал сдвиг *IAT-эффекта* в сторону «смерти» в группе суицидального риска, что означает снижение эмоциональной значимости жизни в группе с суицидальным риском по сравнению с контрольной группой. Снижение эмоциональной значимости жизни и наделение положительной значимостью смерти на других методиках у больных с суицидальным риском были продемонстрированы в работе О.Ю. Казьминой [2, 3], с помощью метода семантического дифференциала и проективных рисунков было показано, что у большинства здоровых людей без склонности к суициду понятие «смерти», как самостоятельное понятие, недостаточно проработано, они стараются «обезличить» смерть, как бы отдалить ее от себя. В этой же работе показано, что понятие смерти у лиц с суицидальным риском оказывается вписанным в «общую концепцию», в их представления о мире. Понятие «смерти» представлено в рассказах этой группы, прежде всего, как освобождение от страданий. В семантическом поле понятие «смерть» приближено к понятиям «красота», «справедливость» и «польза», что может объяснять наличие сильной ассоциативной связи между собой и «смертью / суицидом».

В группе суицидального риска степень выраженности суицидальных намерений (параметр *SCL_суицид*) значимо коррелирует с величиной *IAT-эффекта* (табл. 1). Чем выше испытуемый оценивает выраженность своих мыслей о том, чтобы покончить с собой, тем более высокое значение *IAT-эффекта* он демонстрирует в IAT тесте.



Рис. 2. Распределение положительных и отрицательных ответов на моральную дилемму о ребенке в зависимости от сдвига IAT-эффекта

Выраженность суицидальных намерений (параметр *SCL_суицид*) так же значимо связан с увеличением *«личностных» выборов* в «Моральных дилеммах» (табл. 1). При этом и в группе нормы, и в группе с суицидальным риском количество положительных выборов в «личностных дилеммах» значимо увеличивается при сдвиге *IAT-эффекта* в сторону ассоциации «Я+Смерть». То есть испытуемые, которым удалось выйти из морального конфликта, подавив эмоциональную реакцию при решении «Моральных дилемм», значимо чаще демонстрировали

имплицитное предпочтение «смерти», субъективное снижение эмоциональной значимости «жизни» для себя лично. Пилотное исследование на группе здоровых испытуемых показывало эту связь [18].

Самым значимым было расхождение в дилемме, в которой предлагалось «убить» собственного ребенка.

Текст этой дилеммы: «*Ваш поселок захватили враги. Они должны убить всех гражданских, кто еще остался в поселке. Вы и некоторые горожане спрятались в подвале большого дома. Вы слышите снаружи голоса солдат, которые собираются обыскивать дом в поиске ценностей. Ваш младенец начинает громко плакать. Вы очень плотно зажимаете его рот рукой, так что он не может дышать. Если вы уберете руку, его крик привлечет внимание солдат, и они убьют Вас, Вашего ребенка и всех остальных, кто находится в подвале. Чтобы спасти себя и остальных, Вы должны продолжать зажимать его рот и тем самым задушить своего ребенка. Вы задушите ребенка, чтобы спастись самому и спасти других жителей города?*»

Все испытуемые кроме одного, которые продемонстрировали положительные значения *IAT-эффекта,* ответили утвердительно на вопрос этой дилеммы. При этом процент положительных ответов на эту дилемму был также значимо выше в группе суицидального риска по сравнению с группой нормы (60% в группе суицидального риска, против 40% в группе нормы). На рисунке 2 показано распределение положительных и отрицательных ответов в зависимости от сдвига *IAT-эффекта.*

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при суицидальном риске и при имплицитном предпочтении «смерти» убийство себя и убийство другого близки по смыслу и эмоциональной нагрузке. Особенно ярко это проявляется в ситуации, когда нужно «убить» собственного ребенка.

Теоретические объяснения этого феномена даются в разных философских и психологических школах. Так, например, в экзистенциальной психотерапии считается, что только смерть других позволяет задуматься о собственной смерти. По мнению И. Ялома, смерть других сталкивает нас лицом к лицу с нашей собственной смертью [19].

В философско-психоаналитических концепциях Ю. Кристевой: ненавидимый объект помещается в себя, и умерщвление себя является трагической маскировкой убийства другого [20].

Психоаналитические концепции нарциссической патологии рассматривают чувство нарциссического всемогущества, при котором и суицид, и убийство другого — способ воздействовать на ситуацию и управлять ей.

Результаты исследования показали, что имплицитное предпочтение «смерти» связано с неустойчивостью моральных предпочтений. В свою очередь устойчивые моральные предпочтения, которые не могут быть поколеблены рациональными рассуждениями, связаны с имплицитным предпочтением жизни. Эта связь устойчивости моральных принципов перед лицом рационально понимаемой «выгоды» может быть одним из защитных барьеров при принятии «рационального» решения о суициде.

Полученные результаты имеют важное значение для более эффективной диагностики суицидального риска у больных с депрессией. Выявление субъективного снижения эмоциональной значимости «жизни» и неустойчивости моральных убеждений у больных с психическими расстройствами позволит увеличить эффективность последующей (профилактической, консультативной, терапевтической) работы с ними.

Следует отметить, что несмотря на то, что в группе нормы, показатель *IAT-эффекта* был значимо сдвинут в сторону «Я + Жизнь» (85% испытуемых), что соответствует данным, полученным в других исследованиях [13, 14], 15% испытуемых из группы нормы продемонстрировали сдвиг *IAT-эффекта* в сторону ассоциации «Я + Смерть». Возможно, у части этих испытуемых бывают суицидальные идеи, о которых они не говорят, и которые не оказалось возможным выявить в ходе нашего исследования. Это может быть направлением дальнейшего исследования.

Выводы

1. Показана более сильная ассоциативная связь себя самого со «смертью» для группы с суицидальным риском (положительный *IAT-эффект* для нормы — 15%, при суицидальном риске — 32%).

2. Показано, что и в группе нормы, и в группе с суицидальным риском количество выборов в «личностных дилеммах» значимо увеличивается при сдвиге *IAT-эффекта* в сторону ассоциации «Я + Смерть». Испытуемые, которым удалось выйти из морального конфликта, подавив эмоциональную реакцию, и принять решение об убийстве, продемонстрировали субъективное снижение эмоциональной значимости «жизни», имплицитное предпочтение «смерти».

3. При суицидальном риске и при имплицитном предпочтении «смерти» собственная смерть и смерть другого близки по смыслу и эмоциональной нагрузке.

4. Устойчивые моральные предпочтения, которые не могут быть поколеблены рациональными рассуждениями, связаны с имплицитным предпочтением жизни. Эта связь устойчивости моральных принципов перед лицом рационально понимаемой «выгоды», может быть одним из защитных барьеров при принятии «рационального» решения о суициде.

Литература

1. IASP Special Interest Group-Suicidal Behaviour in Adolescents (online). International Association for Suicide Prevention. URL: http://iasp.info/suicidal_behaviour_in_adolescents.php (date accessed: 13.02.2018).
2. *Копейко Г.И., Олейчик И.В.* Вклад пубертатных психобиологических процессов в формирование и клинические проявления юношеских депрессий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007; 107(3): 4–17.
3. *Ivarsson T., Larsson B., Gillberg C.* A 2-4 year follow up of depressive symptoms, suicidal ideation, and suicide attempts among adolescent psychiatric inpatients // Eur Child Adolesc Psychiatry. 1998; 7(2): 96–104.

4. *Kielholz P.* Multifactorial treatment of depression // Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr. 1983; 132(2): 215–224.
5. *Личко А.Е.* Психопатии и акцентуации характера у подростков. Л.: Медицина, 1983. 255 с.
6. *Олейчик И.В., Казьмина, О.Ю., Зезюля Т.Н. и др.* Когнитивно-бихевиоральная терапия резидуальных симптомов депрессии юношеского возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002; 102(9): 22–25.
7. *Канеман Д., Словик П., Тверски А.* Принятие решений в неопределенности. Харьков: Гуманитарный центр, 2005. 600 с.
8. *Greene J.D., Nystrom L.E., Engell A.D. et al.* The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment // Neuron. 2004; 44(2): 389–400.
9. *Koenigs M., Young L., Adolphs R. et al.* Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements // Nature. 2007; 446 (7138): 908–911.
10. *Казьмина О.Ю., Ениколопов С.Н., Медведева Т.И. и др.* Прогноз суицида при депрессии // Вопросы психологии. 2015; 3: 38–48.
11. *Билле-Браге У., Чуприков А.П., Пилягина Г.Я. и др.* Глоссарий суицидологических терминов (online). НЦПЗ // URL: http://ncpz.ru/lib/56/book/110 (date accessed: 13.02.2018).
12. *Greenwald A.G., McGhee D.E., Schwartz J.L.* Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test // J Pers Soc Psychol. 1998; 74(6): 1464–1480.
13. *Nock M.K., Park J.M., Finn C.T. et al.* Measuring the suicidal mind: implicit cognition predicts suicidal behavior // Psychol Sci. 2010; 21(4): 511–517.
14. *Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. и др.* Имплицитные ассоциации со «смертью» и суицидальный риск. В кн.: Зверева Н.В., Рощина И.В. (ред.), Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы. М.: Сам Полиграфист, 2016: 82–95.
15. *Derogatis L.R., Savitz K.L.* The SCL-90-R and the Brief Symptom Inventory (BSI) in Primary Care In: Maruish M.E. (Eds), Handbook of psychological assessment in primary care settings. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 2000: 297–334.
16. *Тарабрина Н.В.* Практикум по психологии посттравматического стресс: СПб.: Питер, 2001. 272 с.
17. *Казьмина О.Ю., Медведева Т.И., Щелокова О.А. и др.* Депрессии юношеского и молодого возраста: предикторы прогноза суицидального риска // Психиатрия. 2014; 4(64): 11–20.
18. *Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. и др.* Моральные суждения и имплицитное отношение к жизни и смерти. В кн.: Зверева Н.В., Рощина И.В. (ред.), Диагностика в медицинской (клинической) психологии: традиции и перспективы (к 105-летию С.Я. Рубинштейн). Материалы научно-практической конференции с международным участием. М.: Сам Полиграфист, 2016: 247–250.
19. *Ялом И.Д.* Экзистенциальная психотерапия. М.: РИМИС, 2008. 604 с.
20. *Кристева Ю.* Черное солнце. Депрессия и меланхолия. М.: Когито-Центр, 2010. 276 с.

О.А. Борисова, В.В. Гусев,
А.М. Двойнин, Г.И. Копейко

Структура и содержание ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением

Культурно-историческая психология. 2019. Т. 15. № 4. С. 56–67.

Введение: понятие о ценностно-смысловой сфере личности

Персоналистические тренды в области современной психиатрической помощи, ориентирующие ее на максимально возможную реинтеграцию психически больных, предполагают учет специфики ценностно-смысловой сферы (ЦСС) и мировоззрения лиц с психическими патологиями.

Оптимизация ЦСС больного, страдающего психическими расстройствами, нередко рассматривается в качестве важной составляющей психотерапевтических и реабилитационных воздействий [2, 5, 27, 30, 33, 38, 49, 65]. Есть достаточно оснований полагать, что на результат данных воздействий значимо влияет наличие у больного религиозного мировоззрения и/или духовных устремлений. Поэтому изучение структуры и содержания ЦСС психически больных с религиозным мировоззрением представляется важной задачей для разработки эффективных программ психотерапии и психосоциальной реабилитации, направленных на достижение максимальных позитивных личностных изменений у пациентов.

Понятие «ценностно-смысловая сфера»[1] объединяет все ценностные и смысловые структуры, функционирующие на уровне психики отдельного человека. Данные структуры являются превращенными (субъективными) формами ***жизненных отношений*** человека — качественно определенных взаимодействий между ним и миром, в котором он существует [20]. Смысловые образования далеко не всегда осознаются человеком, являясь продуктом интуитивных, неосознаваемых процессов [1, 48].

Исследователи по-разному видят организацию ценностно-смысловой сферы. Так, А.В. Серый и М.С. Яницкий в качестве базовых компонентов ценностно-смысловой сферы выделяют ценностные ориентации и систему личностных

[1] Некоторые исследователи используют термин «смысловая сфера», который в данном контексте мы рассматриваем как синонимичный. — *Прим. авторов.*

смыслов [34]. Д.А. Леонтьев описывает большее количество структур разного уровня: личностный смысл, смысловая установка, мотив, смысловая диспозиция, смысловой конструкт, личностные ценности. При этом принципом организации ценностно-смысловой сферы и единицей ее анализа, по мнению исследователя, является динамическая смысловая система как относительно устойчивая и автономная иерархически организованная система, состоящая из разноуровневых смысловых структур и функционирующая как единое целое [20].

Личностные ценности, по мнению исследователей ЦСС, имеют смысловую природу [4, 15, 20, 37, 39 и др.]. Как пишет В. Франкл, ценности представляют собой «универсалии смысла, кристаллизующиеся в типичных ситуациях, с которыми сталкивается общество» [39, с. 288]. Б.С. Братусь определяет ценности как осознанные и принятые человеком общие смыслы его жизни [5].

Объединение в динамические системы ценностных и смысловых образований разного масштаба (от ситуационных до жизненных) позволяет говорить об *иерархическом* строении ЦСС [7, 9, 20, 41 и мн. др.].

Б.С. Братусь выделяет несколько уровней ЦСС человека.

1. Нулевой уровень — ситуативные и прагматические смысловые образования, заданные логикой достижения цели в конкретных условиях.

2. Эгоцентрический уровень — смыслы личной выгоды, удобства, престижа.

3. Группоцентрический уровень — смысловые образования, определяемые интересами и ценностями группы, с которой человек себя идентифицирует.

4. Просоциальный (гуманистический) уровень — смысловые структуры, связанные с принесением блага обществу, человечеству в целом.

5. Духовный (эсхатологический) уровень (свойственен верующим) — трансцендентные смыслы, производные от осознания себя конечным существом, связанным с высшей, духовной реальностью. Данные смысловые образования выражают значимость для человека чего-либо с точки зрения этой духовной реальности [6].

При исследовании психически больных с религиозным мировоззрением особенно важно дифференцировать последний, духовный уровень — «пласт» трансцендентных смыслов. Вместе с тем следует принять во внимание тот факт, что в целом предложенная Б.С. Братусем схема строения ЦСС носит нормативный характер — в реальности у верующего сосуществуют смысловые образования разных уровней и вариативно проявляются при регуляции поведения [13].

Исследования ценностно-смысловой сферы психически больных

Психическое здоровье человека в значительной мере связано с состоянием его ценностно-смысловой сферы. Ценностные ориентации и личностные ценности в зависимости от социокультурного бэкграунда могут быть предикторами психического здоровья [54–55]. Однако в ряде случаев специфическое содержание ценностно-смысловых структур, их ненормативные изменения могут пред-

располагать к психическим патологиям либо быть их симптомом, следствием трансформации жизненных отношений человека с миром под влиянием болезни. Так, например, в исследовании Ph. Huguelet et al. показано, что такие характеристики как депрессия, чувство безнадежности, самооценка и количество взаимоотношений у больных со стойкими психическими расстройствами повлияли на их личностные ценности. При этом отмечается то, что наличие и принятие ценностей у данных больных было связано с жизненным смыслом, который, в свою очередь, агрегирован с некоторыми симптомами заболевания и социальными характеристиками их носителей [49].

При тяжелых формах психической патологии (например, при шизофрении) наблюдается сужение набора смысловых образований, снижение смыслообразующей и побудительной функции мотивов, т. е. действия не строятся на основе осознания важности мотивов [16]. Также снижается динамичность и гибкость мотивационных структур, нарушается их иерархия, «в результате чего многие ранее имевшие глубокий личностный смысл явления отступают на задний план, а… смысл приобретают менее существенные и второстепенные» [19, с. 78–79].

Исследования ценностных ориентаций больных шизофренией дают неоднозначные данные о содержании их ЦСС.

Так, исследование Е.М. Леонтьевой показывает, что наиболее часто и психически больные, и условно здоровые люди выбирают в качестве значимых ценностей ***любовь, здоровье, семью, дружбу, свободу.*** Их высокая частота встречаемости позволила авторам сделать вывод о наличии некого блока «сверхценностей», связанных с важностью ближайшего окружения для людей независимо от их психического статуса. И здоровым, и больным не близка такая ценность как ***власть***. Что касается различий между клинической и нормативной выборками, то круг значимых ценностей у больных шизофренией уже, чем у здоровых. Психически больные также чаще отвергают ценности ***признания, удовольствия, богатства,*** а здоровые люди гораздо чаще выбирают в качестве значимых ценностей ***доверие, развитие, справедливость*** и ***безопасность.*** Таким образом, что касается ценностей ближайшего окружения, то ценностно-смысловые образования психически больных оказались сохранны. При этом ценности, вписывающие личность в более широкий социальный и культурный контекст, оказались менее значимыми для психически больных по сравнению с условно здоровыми лицами [22].

В другом исследовании на основе кластерного анализа ценностных ориентаций больных шизофренией и условно здоровых людей обнаружено, что у здоровых блок «сверхценностей» (***любовь, семья, доверие, дружба***) не изменяется в течение жизни, тогда как у больных данный кластер теряет устойчивость после 40 лет по мере нарастания личностных изменений. Названные авторами исследования «абстрактные ценности» у здоровых людей объединились в один блок (***безопасность, вера, свобода, истина, правда, справедливость, реальность)***, а у психически нездоровых — в два блока (***безопасность*** и ***реальность*** «отмежевались» от остальных) [23].

Отмечено то, что данные кластеры ценностей для больных шизофренией утрачивают абстрактное значение: например, конкретное чувство утраты реаль-

ности сопровождается переживанием небезопасности. Также у психически больных обнаружена следующая тенденция: ценности утрачивают свое социокультурное значение и обретают непосредственное физическое (телесное) воплощение [23].

Е.М. Леонтьева и О.Е. Головина установили, что у больных шизофренией и здоровых людей наблюдается сходство отношений к ценностям современного общества (в соответствии с тем, как они их понимают): обе группы противопоставляют себя обществу. Однако в отличие от здоровых, 25% психически больных категорически отвергают ценности современного общества (и, как следствие, не готовы к нему адаптироваться), тогда как в представлениях других больных о ценностях общества присутствуют «неактуальные» для современной культурной ситуации в России позитивные ценности: ***любовь, красота, здоровье***[2] [21].

Интересно то, что для больных эпилепсией, проходящих курс реабилитации, равно как и для здоровых людей, характерно преобладание конкретных жизненных ценностных ориентаций (***здоровье***, ***интересная работа***, ***наличие хороших и верных друзей***). При этом абстрактные ценности (***познание, развитие***) не значимы для обеих групп. Важно то, что высокую значимость для больных приобретают ценности межличностных отношений в силу ограниченности социального круга и вследствие наличия потребности в заботе и поддержке близких людей, тогда как для здоровых людей более значимы индивидуальные ценности (***творчество, свобода, развлечения*** и др.). У больных эпилепсией выявлено преобладание пассивных, эмоциональных ценностных ориентаций, а у здоровых — активных и интеллектуальных [32].

В исследованиях О.И. Осокиной с соавт. отмечены низкие показатели осмысленности жизни у больных, перенесших манифестный приступ шизофрении [27].

Несмотря на результаты исследований, в которых акцентированы различия в смысловых образованиях и ценностных ориентациях у психически больных и здоровых людей, есть также эмпирические данные, которые рисуют иную картину. Т.И. Букановская с соавт. обнаружили, что ни по частоте выбора предпочитаемых ценностей, ни по ранговому распределению ценностные ориентации больных шизофренией и здоровых лиц не различаются. Самыми предпочитаемыми ценностями среди больных и здоровых стали ***счастливая семейная жизнь, здоровье, материальная обеспеченность, хорошие и верные друзья, воспитанность и хорошие манеры.*** Авторами сделан вывод о том, что в «духовно-антропометрическом измерении» больные шизофренией не отличаются от здоровых людей [8].

Следует отметить, что и в исследовании Т.А. Витюниной различий в смысложизненных ориентациях между лицами, страдающими шизофренией, и здоровыми людьми не выявлено, а сами показатели осмысленности жизни находятся в пределах нормы [10]. Однако при этом автор указывает на то, что у больных

[2] Говоря о «неактуальности» данных ценностей, авторы ссылаются на результаты исследования жизненных ценностей россиян В. Магуна, М. Руднева [24]. — ***Прим. авторов.***

шизофренией структура жизненных ценностей сужена и искажена: наблюдаются перемещения в иерархии ценностей, что объясняется изменением жизненных интересов и смысловых образований; общепризнанные ценности менее выражены, чем у здоровых людей, и не играют доминирующей роли; значимые ценности доступны, а внутренние «вакуумы» и конфликты отсутствуют. В целом, пишет Т.А. Витюнина, отличительной чертой ЦСС больного шизофренией является «сужение уровня побуждения и, как следствие, нарушение мотивационной сферы» [10, с. 256].

Противоречивость результатов исследований ЦСС психически больных можно объяснить по-разному. С одной стороны, существенными могут оказаться имеющиеся различия в выборках исследования (в некоторых исследованиях они сомнительны с точки зрения репрезентативности), а также в методическом инструментарии — в несовершенстве часто используемых методов прямого опроса. С другой стороны, свою роль могли сыграть такие факторы, как разные стадии заболевания, различная степень включенности испытуемых в реабилитационные и терапевтические мероприятия, разная степень влияния болезни на ЦСС конкретного испытуемого. Представляется то, что психическое заболевание в одних случаях может приводить к существенным изменениям ЦСС — ее сужению и искажению, тогда как в других случаях изменения касаются лишь отдельных сторон ЦСС и при сравнении усредненных значений в групповых обследованиях статистически незначимы.

Поскольку содержание ЦСС человека является производным от его объективных жизненных отношений с миром, то психическая болезнь воздействует на ЦСС больного опосредствованно: в той мере, в какой под ее влиянием трансформируются жизненные отношения больного. Например, при социальной депривации, выраженной стигматизации, отсутствии поддержки со стороны близких и т. п. изменения ЦСС могут быть значительны. И наоборот, при сохранении определенного социального функционирования, при комплексных реабилитационных воздействиях, в условиях социальной поддержки и дестигматизации ЦСС больного может оставаться относительно сохранной, особенно в том, что касается базовых общечеловеческих ценностей. И все же, если говорить о специфике ЦСС психически больных в некоем обобщенном ключе, то можно гипотетически полагать, что набор их ценностных ориентаций в содержательном плане мало отличается от ценностных ориентаций здоровых людей, однако различия предположительно кроются в их иерархии, смысловой наполненности и взаимосвязях.

Исследования религиозности и духовности психически больных

Обращает на себя внимание то, что в вышеупомянутых исследованиях не выявляется *религиозная ориентация* лиц, страдающих психическими заболеваниями, а сам этот фактор никак не учитывается. При этом анализ научной литературы по проблеме религиозного мировоззрения и духовных устремлений пси-

хически больных показывает, что религиозность и духовность обладают высоким значением для людей с тяжелыми психическими расстройствами в том, что касается качества их жизни и жизненных стратегий [44–45, 53, 58], предоставления рациональной модели для объяснения собственного заболевания и выбора средств его преодоления [62].

Исследование пациентов, страдающих шизофренией, пограничным расстройством личности, биполярным расстройством и анорексией, показало, что для 26% больных духовные устремления играют огромную роль в обеспечении смысла жизни. Духовность оказалась связанной с улучшением социального функционирования и самооценки, уменьшением негативных симптомов, утверждением ценностей универсализма, смирения, готовности помочь и др. [50]. Религиозная практика и вера помогают пациентам дестигматизировать болезнь, переосмыслить ее в религиозных нарративах и духовных понятиях [47, 52].

В ряде работ показывается благотворная роль религиозного копинга в процессе лечения пациентов, страдающих психическими расстройствами [18, 52, 58, 64]. Больные обращаются к религии как к жизненному ресурсу, который способствует активизации адаптивных функций: саморегуляции, привязанности, эмоциональному комфорту, обретению смысла жизни и духовности [60–61].

По данным S. Mohr et al., изучавших позитивный и негативный духовно-религиозные копинги, у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством позитивный духовно-религиозный копинг явился предиктором меньшего количества негативных симптомов, улучшения социального функционирования и качества жизни. При этом частота религиозных практик в религиозной общине и поддержка с ее стороны не оказали никакого влияния на результат лечения [58].

В то же время, как отмечают P. De Fazio et al., религиозные и духовные проявления у больных с биполярным расстройством можно спутать с симптомами заболевания [45]. Между религиозными/духовными устремлениями, с одной стороны, и психическим здоровьем, с другой, существуют неоднозначные отношения: в основном они положительные [11–12, 25, 26, 42], но иногда духовность может быть источником страданий [43, 56, 58, 63], а религиозность — артикулировать психическое расстройство [28, 47].

В любом случае очевидно то, что наличие религиозного мировоззрения и духовных устремлений у пациентов с психическими заболеваниями должно учитываться в психотерапевтической и реабилитационной работе [3, 14, 29, 31, 35, 36, 45, 46, 50, 51, 57, 59, 62 и мн. др.].

Как видим, основная масса современных психомедицинских исследований в данной сфере сосредоточена на изучении *связи* духовности, религиозности (как неких комплексных характеристик, приписываемых больному), религиозного копинга — с симптоматикой, характером протекания болезни, результатами психотерапевтической и реабилитационной работы. При этом анализ структуры и содержания ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением остается за пределами фокуса данных исследований.

Ввиду этого и с учетом того, что в специальных исследованиях ЦСС психически больных религиозные ценностные ориентации и религиозные смыслы

редко принимаются во внимание, нами было проведено эмпирическое исследование, целью которого явилась экспликация ценностно-смысловых образований и описание их структуры у психически больных с религиозным мировоззрением.

Программа эмпирического исследования

На основе результатов теоретического анализа ранее проведенных исследований и имеющегося практического опыта изучения ЦСС психически больных в лабораториях Научного центра психического здоровья (НЦПЗ), нами были выдвинуты следующие гипотезы.

1. Структура ЦСС у психически больных с религиозным мировоззрением характеризуется большей взаимной связанностью ценностно-смысловых образований, чем у психически больных неверующих людей, однако существенно не различается со структурой ЦСС у условно здоровых верующих.

2. Содержание ЦСС психически больных с религиозным мировоззрением значимо различается с содержанием ЦСС условно здоровых и психически больных неверующих людей, но имеет сходство с содержанием ЦСС условно здоровых верующих.

3. В содержании ЦСС психически больных с религиозным мировоззрением фундаментальной мета-ценностью является стремление к Богу и реализация смысла своего существования. В содержании ЦСС психически больных неверующих людей в качестве фундаментальной мета-ценности выступает значимость ближайшего социального окружения.

В рамках настоящего исследования мы решили отказаться по ряду причин от использования известных методов изучения ценностных ориентаций (М. Рокича, Г.Е. Леевика, С.С. Бубновой, специальных анкет и др.), построенных на принципе прямого опроса и/или ранжирования предъявляемого испытуемым списка ценностей.

Во-первых, данный методический инструментарий позволяет, как правило, выявить «поверхностные» ценностно-смысловые образования, которые либо осознаны, либо достаточно легко поддаются осознанию и не чувствительны к глубинным, базисным структурам.

Во-вторых, этот инструментарий создавался для диагностики здоровых людей, и его валидность и надежность в применении к психически больным вызывает сомнения.

В-третьих, применительно к религиозным пациентам данные методы не вполне адекватны, поскольку не учитывают религиозные ценности и смыслы.

В-четвертых, противоречивость эмпирических данных о ЦСС психически больных (вследствие подсчета усредненных показателей по выборкам), необходимость изучения структурных связей внутри ЦСС пациентов ориентировала нас на реконструкцию индивидуальных «картин» ЦСС психически больных и нахождению общих тенденций *внутри* данных «картин», что потребовало применения качественной методологии.

Операциональными индикаторами ценностных и смысловых структур стали *личностные конструкты*, эмпирически выявляемые при помощи специально разработанных Дж. Келли методических процедур[3]. Конструктивистский подход, реализованный в теории личностных конструктов Дж. Келли, позволяет реконструировать индивидуальную ЦСС личности, а также дает исследователю возможность выхода на наиболее глубокий из доступных для испытуемого уровней осознания смысловых образований.

Участники исследования

Для проведения исследования нами была сформирована экспериментальная группа и три контрольные группы.

В *экспериментальную группу* («Православные больные» — ПБ) вошли 24 человека (9 мужчин и 14 женщин, возраст m = 26,7 + 6) — больные с религиозным мировоззрением православного вероисповедания, которые находились на катамнестическом наблюдении в отделении особых форм психической патологии НЦПЗ. Эти больные страдали приступообразной формой шизофрении и были выписаны из отделений клиники НЦПЗ после прохождения лечения по поводу острых психотических приступов с синдромами психического автоматизма, галлюцинаторно-бредовыми состояниями, выраженными аффективно-бредовыми расстройствами. В момент прохождения исследования они находились в состоянии стойкой лекарственной ремиссии (не менее 1 года) и обладали достаточной способностью выполнять предложенные методикой требования.

Были также сформированы *три контрольные группы*:

— «Неверующие больные» (НБ) — 12 человек (3 мужчин и 9 женщин, возраст m = 28,9 + 7,6) — больные, не имеющие религиозного мировоззрения, клинические характеристики заболевания которых соответствовали экспериментальной группе;

— «Православные здоровые» (ПЗ) — 15 человек (4 мужчин и 11 женщин, возраст m = 30,2 + 6,4) — условно здоровые православные верующие;

— «Неверующие здоровые» (НЗ) — 14 человек (5 мужчин и 9 женщин, возраст m = 29,7 + 5,1) — условно здоровые нерелигиозные испытуемые.

Испытуемые относились к группам «неверующих», если они сами считали себя таковыми и не проявляли какой-либо заметно выраженной религиозности. Отбор в группы «верующих» проводился экспертом — священнослужителем с

[3] Дж. Келли утверждал то, что человек воспринимает окружающий мир (и относится к нему) через индивидуальную систему конструктов, которой человек пользуется в жизни для ориентировки, оценивания, осмысления происходящего и вырабатывания своей позиции, отношения к миру [17]. Следовательно, конструкт можно представить как некоторое смысловое образование, индивидуально-значимое для каждого человека, и опосредующее восприятие, отношение и деятельность человека (как во внешнем, так и во внутреннем мире). — *Прим. авторов.*

психологическим образованием на основе предварительно проведенного структурированного интервью. Критерием для отбора в группы «верующих» являлась однозначно проявляющаяся в жизни и четко выраженная в суждениях и поведении религиозность. Критерием для отбора в группу православных больных в данном исследовании также являлся факт прихода к православной вере задолго до инициальных этапов шизофренического процесса.

Методика исследования

Диагностика структуры и содержания ЦСС испытуемых осуществлялась методами, разработанными на основе методологии изучения личностных конструктов Дж. Келли: метод триад, «лестница» Хинкла и оценочная репертуарная решетка [40]. Метод триад использовался для определения исходных конструктов — «поверхностных», осознанных смысловых образований. «Лестница» Хинкла позволила выявить состав индивидуальных смысловых образований «базисного» уровня — такого наиболее глубокого уровня, который может быть осознан испытуемыми при помощи специальной исследовательской процедуры. Оценочная репертуарная решетка дала возможность эксплицировать у испытуемых скрытую структуру ценностно-смысловых образований — реальных, а не только декларируемых.

Полученные данные подверглись статистической обработке: корреляционному, факторному и дисперсионному анализам. Корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона проводился внутри каждой выборки с целью выявления основной структуры (в частности — иерархии) ценностно-смысловых образований. Факторный анализ также проводился внутри каждой группы для выявления факторной структуры ценностно-смысловых образований на мета-уровне. Для отбора значимых факторов использовался критерий Кайзера. Факторы подвергались вращению VARIMAX. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) проводился с целью оценки различий в вариациях ценностно-смысловых образований у разных групп испытуемых. При сравнении пар групп был использован тест гомогенности вариаций Левена.

В качестве *исходных элементов* для выявления конструктов и построения оценочной репертуарной решетки нами использовались 16 ценностных утверждений, отражающие обобщенные ценности[4] (См. табл. 1). Их список был сформирован в 3 этапа: 1 — на основе анализа научной литературы и методов, направленных на диагностику ценностей и ценностных ориентаций было выделено 151 ценностное высказывание; 2 — проведено предварительное тестирование 40 человек с данным набором утверждений; 3 — на основе оценки результатов тестирования исходный список был обобщен и сокращен до 16 ценностных утверждений.

[4] Далее для краткости мы будем также пользоваться номерами высказываний, заключая их в круглые скобки. — *Прим. авторов.*

Таблица 1. Ценностные утверждения — элементы для выявления конструктов (ценностно-смысловых образований)

№	Ценностные утверждения	Обобщенные ценности
1	Не причинять вреда ничему живому	Высшие моральные ценности
2	Стремиться к развитию в себе духовных качеств	Духовные устремления
3	Найти (реализовать) смысл своего существования	Осмысленность жизни
4	Создавать что-то новое, жить творчески	Творчество
5	Быть здоровым (восстановить, сохранить, укрепить, обрести здоровье)	Здоровье
6	Быть уверенным в завтрашнем дне (ощущать себя в безопасности в этом мире)	Уверенность в будущем
7	Общаться с друзьями, с близкими людьми, родственниками	Аффилиация
8	Хорошо относиться к самому себе (оценивать себя высоко)	Самоуважение
9	Максимально реализовать свои способности, умения, навыки	Самореализация
10	Добиться семейного благополучия, гармоничных отношений с родными и близкими	Семейное благополучие
11	Улучшить свои жилищные условия	Улучшение жилищных условий
12	Добиться успеха в профессиональной и общественном положении	Профессиональная и общественная успешность
13	Добиться материального благополучия	Материальное благополучие
14	Уметь ладить с людьми	Общение, внимание к другим
15	Быть чутким к нуждам других людей	Общение, внимание к другим
16	Стремиться к Богу	Религиозные устремления

В связи с тем, что система конструктов каждого человека индивидуальна и заранее непредсказуема, для возможности сравнения результатов, полученных у разных испытуемых, мы ввели 3 основных заданных *конструкта*, неизменных для всех испытуемых, а также (после предварительной экспертной оценки двумя православными священниками, имеющими медицинское образование и специальную подготовку по психиатрии) — 6 дополнительных конструктов, которые затем использовались при построении импликативной репертуарной решетки (табл. 2).

После выявления конструктов строилась оценочная репертуарная решетка, в которой все 16 элементов оценивались испытуемыми по 11-балльным шкалам. Полюсами шкал при этом являлись полюса выявленных конструктов. Количество шкал равнялось количеству конструктов, выявленных у конкретного испытуемого.

Таблица 2. Заданные для испытуемых конструкты

№	Полюс конструкта	Полюс конструкта
Основные		
1	Осмысленность, осознанность	Бессмысленность, случайность
2	Возможность причинения вреда другим	Непричинение вреда другим
3	Имеет большое значение для меня	Не имеет для меня значения
Дополнительные		
4	Добро	Зло
5	Жить по мирским законам	Жить по нравственным законам
6	Стремиться к вечному	Стремиться к земному, преходящему
7	Болезнь	Здоровье
8	Жизнь	Смерть
9	Жить в состоянии релаксации	Жить в состоянии духовного напряжения

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты корреляционного анализа ценностно-смысловых образований в экспериментальной и трех контрольных группах представлены на рис. 1. Как видно из приведенных данных, структуры ценностно-смысловых образований у православных больных и православных здоровых сохраняют общие черты. При этом у православных больных наблюдается несколько более выраженная связанность между ценностно-смысловыми элементами, чем у православных здоровых. По-видимому, у православных верующих повышение концентрации ценностно-смысловых элементов, их взаимное сближение становится необходимым условием для совладания с негативными психологическими последствиями заболевания.

На фоне этого очевидны существенные различия между структурой ценностно-смысловых образований у неверующих здоровых и неверующих больных. У последних наблюдается существенное разрушение цельности и множественности взаимосвязей между ценностно-смысловыми образованиями. Таким образом, православные больные демонстрируют бо́льшую сохранность ЦСС, нежели неверующие больные.

Причины этого, как нам представляется, кроются в различном отношении к здоровью и духовному развитию у верующих и неверующих больных, на что указывают **результаты факторного анализа**, представленные на рис. 2 и 3. Факторный анализ позволяет дать характеристику разным группам испытуемых с точки зрения содержания и структуры их ЦСС.

Названия представленных факторов выводились из анализа их структуры и содержания — тех ценностно-смысловых элементов, которые являлись ведущими (с наибольшими факторными весами) и тех, которые обладали отрицательными весами. Также в расчет принимались элементы с нулевыми весами, которые не относились к конкретному фактору.

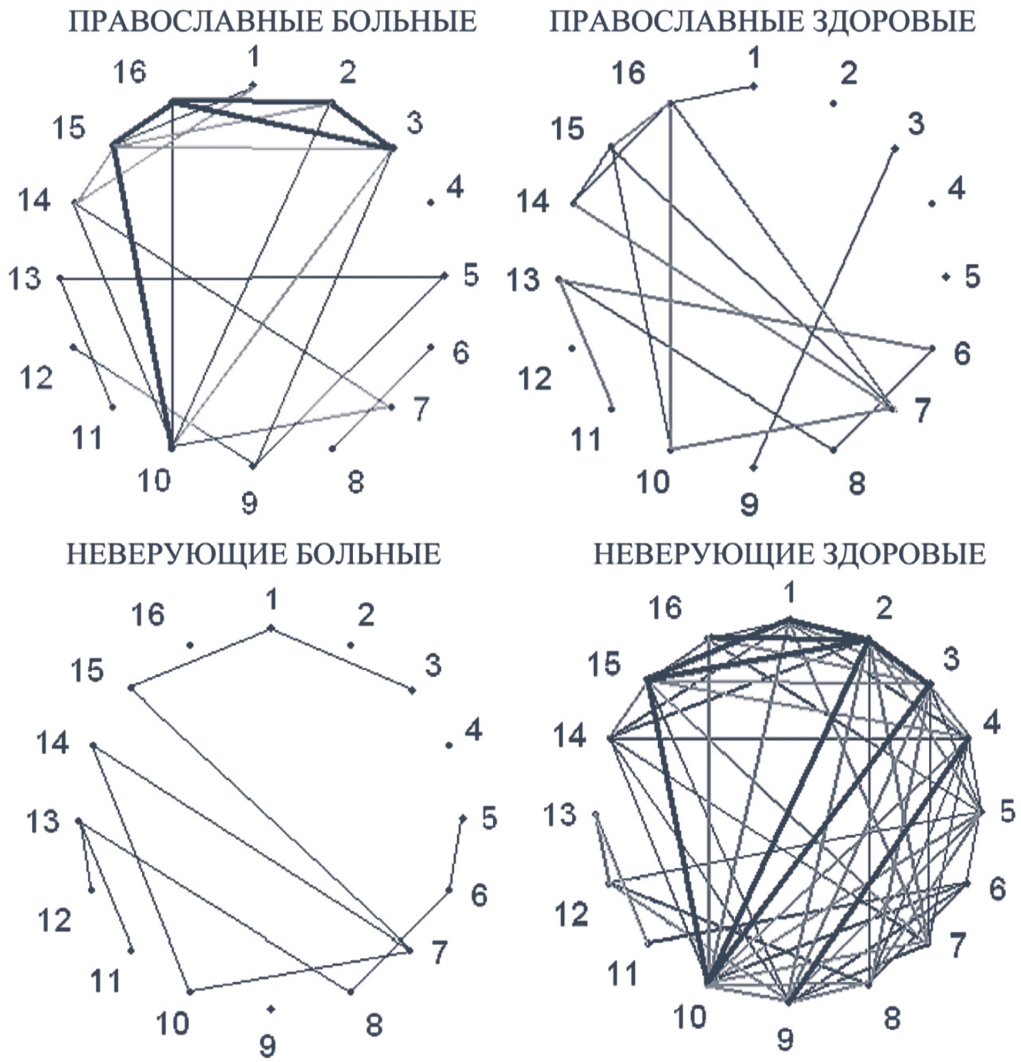


Рис. 1. Корреляционная структура ценностно-смысловых образований у разных групп испытуемых: 1–16 – ценностные высказывания из табл. 1, выступившие в качестве элементов для оценки; 1 > r ≥ 0,7; 0,7 > r ≥ 0,6; 0,6 > r ≥ 0,5

Все корреляционные значения на уровне p ≥ 0,001.

Неверующие больные и неверующие здоровые

При анализе факторов в разных группах прежде всего обращает на себя внимание малое количество факторов у НЗ по сравнению с другими группами. 1-й фактор — «Духовное и душевное» как некая мета-ценность проявляется в большом количестве ценностно-смысловых образований, среди которых ведущими являются: (2) *духовные устремления*, (15) *общение, внимание к другим (чуткость к нуждам других людей)*, (1) *высшие моральные ценности*, (3) *осмысленность жизни*, (10) *семейное благополучие*, (16) *религиозные устремления*, (4) *творчество*. Данные элементы обладают факторными нагрузками более **0.7**. Естественно, что духовные и религиозные устремления здесь представлены в том светском смысле, в котором они понимаются человеком неверующим. Ценность (5) *здоровье* наряду с некоторыми другими примыкает к этому фактору и, по-видимому, обладает не столько чисто физическим смыслом, сколько духовным/душевным. 2-й фактор — «Материальное благополучие» у НЗ ожидаемо объединяет ценностно-смысловые структуры: (13) *материальное благополучие*, (11) *улучшение жилищных условий*, (12) *профессиональная и общественная успешность* с факторными нагрузками более **0.7.**



Рис. 2. Факторы, репрезентирующие мета-ценности (мета-смыслы) у неверующих:
Фактор 1: НБ – Общение с родными, близкими; НЗ – «Духовное и душевное»; фактор 2: НБ – Здоровье и уверенность в будущем; НЗ – «Материальное благополучие»; фактор 3: НБ – Стремление к Богу (абстрактное) и поиск смысла жизни; фактор 4: НБ – Самореализация в профессии; фактор 5: НБ – Материальное благополучие, допускающее агрессию.

Наличие малого количества факторов, на наш взгляд, является свидетельством того, что представители этой группы обладают малым количеством мета-ценностей (мета-смыслов), которые стоят за их оценками окружающего. Фактически это говорит о недифференцированной, «черно-белой» системе мета-ценностей (мета-смыслов), когда в оценках самых *различных* сторон жизни у этих испытуемых проявляется *одна и та* же мета-ценность. «Клубок» корреляционных связей между конкретными ценностно-смысловыми структурами у НЗ, представленный на рис. 1, косвенно указывает на данную недифференцированность. Обратим внимание на то, что вес первого фактора существенно выше, чем второго, т. е. репрезентируемая первым фактором мета-ценность «Духовное и душевное» существенно действеннее, значимее мета-ценности «Материальное благополучие», представленной вторым фактором.

Выявленные в группе НБ 5 факторов указывают на то, что содержание и структура ЦСС больных качественно и количественно отличаются от ЦСС неверующих здоровых испытуемых. Главная особенность структуры их факторов как соответствующих мета-ценностей (мета-смыслов) — равенство по величине, *отсутствие ведущего фактора.* На первом месте стоит фактор «Общение с родными и близкими», а на втором — «Здоровье и уверенность в будущем»; на третьем — «Стремление (абстрактное) к Богу и поиск смысла жизни».

Подобная картина нам представляется следствием болезни. В данной группе проявляется, прежде всего, стремление в условиях болезни найти поддержку у родных и близких. Естественна в ситуации болезни и особая (возросшая по сравнению со здоровым состоянием) озабоченность своим здоровьем и связь здоровья с уверенностью в будущем. Выделение фактора «Стремление к Богу (абстрактное) и поиск смысла жизни» также понятно: болезнь ставит человека в особые условия, в которых он не может существовать так, как он жил до болезни. В частности, в этой ситуации становится недостижимым тот смысл жизни, который был у него раньше, и актуальной становится ситуация обретения смысла жизни в новых сложных условиях. Обращение к Богу в этом поиске вполне естественно, несмотря на то что сами испытуемые данной группы определяют себя как людей неверующих. Данное стремление НБ к Богу абстрактно в том смысле, что осуществляется без понимания тех или иных путей к Богу, предлагаемых религией. Фактор «Самореализация в профессии», скорее всего, является способом сохранить связь с обществом — актуальной задачей для психически больного. Наконец, присутствующая у всех групп испытуемых мета-ценность материального благополучия выражена у НБ соответствующим фактором, допускающим агрессию для ее достижения.

Православные больные и православные здоровые

Обе группы испытуемых показывают дифференцированную систему мета-ценностей (мета-смыслов): у ПБ выделилось 4 фактора, у ПЗ — 5 факторов. 1-е

факторы, связанные со стремлением к Богу, в обеих группах являются ведущими со значимым отрывом по весу от остальных. При этом их отрыв от остальных у ПБ больше, чем у ПЗ. 2-е факторы, фиксирующие мета-ценность материального благополучия в обеих группах практически равны по весам. 4-е факторы также близки по весам и выражают «Чувство внутренней уверенности, безопасности» у ПБ и «Здоровье» у ПЗ. 5-й фактор «Творчество» в выборке ПЗ имеет небольшой вес. При сопоставлении групп ПБ и ПЗ обращает на себя внимание совпадение 1-х и 2-х факторов (самых значимых) как по ценностно-смысловому наполнению, так и по их месту в факторной структуре. 2-е факторы совпадают еще и по весу. Из этого следует важный вывод: *психическая болезнь не разрушает основу структуры ЦСС у лиц с религиозным мировоззрением и позволяет сохранить ключевые элементы ее содержания.*



Рис. 3. Факторы, репрезентирующие мета-ценности (мета-смыслы) у православных верующих:
Фактор 1: ПБ – Деятельное стремление к Богу и реализация смысла своего существования, с бережным отношением к людям; ПЗ – Личностные, близкие отношения к людям при стремлении к Богу; фактор 2: ПБ – Материальное благополучие в земном мире; ПЗ – Материальное благополучие, стабильность; фактор 3: ПБ – «Бескорыстные» умение ладить, не причиняя вреда; ПЗ – Развитие духовных качеств как смысл существования; фактор 4: ПБ – Чувство внутренней уверенности, безопасности; ПЗ – Здоровье; фактор 5: ПЗ – Творчество.

В 3-х факторах группы расходятся. Если у ПБ данный фактор выражает мета-ценность «“Бескорыстное” умение ладить, не причиняя вреда», то у ПЗ — «Развитие духовных качеств как смысл существования». Интересно отметить то, что 3-й фактор у ПЗ близок к 3-му же фактору у НБ — «Стремление к Богу (абстрактное)

и поиск смысла жизни». Однако ценностно-смысловое наполнение этих факторов радикально различается. В отличие от НБ, для ПЗ ценности «духовных качеств» и их «развития» основываются не на абстрактных представлениях, а на конкретном содержании, заложенном в православном вероучении. «"Бескорыстное" умение ладить, не причиняя вреда», с одной стороны, подчеркивает социальную направленность ценностно-смысловых структур ПБ, а с другой стороны, отражает важность для испытуемых *мирных* отношений (ср. с допущением НБ агрессивного поведения в 5-м факторе).

Выделение фактора «Здоровье» у ПЗ, занимающего 4-е место, по-видимому, связано с христианским пониманием болезни и здоровья, а именно с тем, что болезнь не рассматривается как зло — через нее совершается благой Промысел Божий, который всегда ведет человека ко спасению. Вероятно, *данным отношением к заболеванию, а также возможностью, несмотря на болезнь, реализовывать смысл жизни через устремленность к Богу можно объяснить устойчивость ЦСС православных людей в ситуации болезни.* Характерно, что у ПБ отдельного фактора с четко выраженной ценностью (5) *здоровье* не наблюдается. Данная ценность у этой группы входит во 2-й фактор «Материальное благополучие в земном мире» с достаточно большим весом 0.659. Это говорит о том, что здоровье в восприятии ПБ тяготеет к материальному и является составляющей его благополучия.

В дополнение к вышесказанному о различиях между выборками в факторах, репрезентирующих мета-ценности (мета-смыслы) испытуемых, результаты дисперсионного анализа показывают следующее.

С точки зрения содержания ЦСС, между *православными* (больными и здоровыми) и *неверующими* (больными и здоровыми) респондентами наблюдаются различия по таким ценностно-смысловым элементам (на уровне значимости $p < 0.01$), как: (2) *духовные устремления*, (16) *религиозные устремления*, (14) и (15) *общение, внимание к другим*, (3) *осмысленность жизни*, (8) *самоуважение*. Таким образом, выраженность данных элементов в ЦСС личности зависит от наличия/отсутствия религиозного мировоззрения и не зависит от наличия/отсутствия психического заболевания.

Наименее всего данные группы испытуемых различаются по ценностям (12) *профессиональная и общественная успешность* и (7) *аффилиация*, что говорит о независимости этих ценностно-смысловых образований от наличия/отсутствия религиозного мировоззрения.

В целом ответы православных испытуемых более согласованы (наблюдается меньшая дисперсия) по ценностям (1) *высшие моральные ценности*, (2) *духовные устремления*, (3) *осмысленность жизни*, (5) *здоровье*, (16) *религиозные устремления* и менее согласованы, чем у неверующих по ценности (6) *уверенность в будущем*.

Между *больными* (православными и неверующими) и *здоровыми* (православными и неверующими) выявлены различия (на уровне значимости $p < 0.01$) по группам ценностей:

— (1) *высшие моральные ценности*, (15) *общение, внимание к другим (чуткость к нуждам других людей)*;

— (5) *здоровье*, (6) *уверенность в будущем*;

— (7) *аффилиация*, (10) *семейное благополучие*, (14) *общение, внимание к другим (умение ладить с людьми)*;

— (9) *самореализация*, (12) *профессиональная и общественная успешность*, (13) *материальное благополучие*.

Данные результаты свидетельствуют о том, что перечисленные элементы ЦСС личности существенно зависят от фактора наличия/отсутствия заболевания, тогда как фактор наличия/отсутствия религиозного мировоззрения в этом случае незначим. Исключением являются ценности (14) и (15) — *общение, внимание к другим*, на которые влияют оба фактора.

Заключение

Структура и содержание ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением достаточно редко становится предметом современных исследований. Накопленные на настоящий момент факты об особенностях ценностно-смысловой сферы людей, страдающих психическими расстройствами, противоречивы, что, вероятно, объясняется различиями в изучаемых выборках, а также различиями и несовершенством методического инструментария. Также важную роль могут играть такие факторы, как разные стадии заболевания, разная степень включенности испытуемых в реабилитационные и терапевтические мероприятия, индивидуальные особенности течения болезни и др. В ряде случаев психическое заболевание может приводить к сужению и искажению структуры и содержания ценностно-смысловой сферы. В других случаях изменения касаются лишь отдельных сторон ценностно-смысловой сферы и несущественны в статистическом отношении.

Результаты проведенного нами теоретического и эмпирического исследования показывают, что в целом фактор духовных устремлений, религиозного мировоззрения значимо влияет на структуру и содержание ценностно-смысловой сферы психически больных. При этом нами выявлены следующие закономерности.

1. Структура ценностно-смысловой сферы у психически больных с религиозным мировоззрением характеризуется большей взаимной связанностью ценностно-смысловых образований, чем у психически больных неверующих людей. Вместе с тем она незначительно отличается от структуры ценностно-смысловой сферы у условно здоровых верующих — у больных верующих наблюдается несколько более выраженная *связанность* ценностно-смысловых элементов, чем у условно здоровых верующих. По-видимому, это является необходимым условием для совладания с негативными психологическими последствиями заболевания.

2. По сравнению с психически больными верующими, у больных неверующих наблюдается существенное разрушение цельности и множественности взаимосвязей между ценностно-смысловыми образованиями под влиянием болезни.

3. Содержание ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением отличается от содержания ценностно-смысловой сферы неверующих людей (больных и условно здоровых), но имеет сходство с содержанием ценностно-смысловой сферы условно здоровых верующих.

4. В содержании ценностно-смысловой сферы психически больных с религиозным мировоззрением мета-ценностями являются (в порядке уменьшения значимости): 1 — деятельное стремление к Богу и реализация смысла своего существования в сочетании с бережным отношением к людям; 2 — материальное благополучие в земном мире; 3 — «бескорыстное» умение ладить, не причиняя вреда; 4 — чувство внутренней уверенности, безопасности. В содержании ценностно-смысловой сферы психически больных нерелигиозных людей в качестве фундаментальной мета-ценности выступает значимость ближайшего социального окружения — общение с родными, близкими.

В целом можно заключить, что психическое заболевание по-разному влияет на ценностно-смысловую сферу верующих и неверующих людей. У неверующих структура и содержание ценностно-смысловой сферы в ходе болезни существенно меняется. У лиц с религиозным мировоззрением заболевание не разрушает основу структуры ценностно-смысловой сферы и позволяет сохранить ключевые элементы ее содержания. Устойчивость этой сферы у верующих больных, вероятно, объясняется возможностью, несмотря на болезнь, реализовывать смысл жизни через устремленность к Богу и особым, соответствующим религиозному мировоззрению, отношением к заболеванию. Понятия «здоровье» и «болезнь» включены в мировоззрение верующих, в общий контекст их духовной, душевной и телесной жизни. Поэтому факт появления психического заболевания не вносит критических изменений в их картину мира и ценностно-смысловую сферу.

Литература

1. *Асмолов А.Г., Братусь Б.С., Зейгарник Б.Ф., Петровский В.А., Субботский Е.В., Хараш А.У., Цветкова Л.С.* О некоторых перспективах исследования смысловых образований личности // Вопросы психологии. 1979. № 4. С. 35–45.
2. *Бабин С.М., Случевская С.Ф., Ульчева Т.А.* Взаимосвязь социальной поддержки и внутренних ресурсов психически больных // Психическое здоровье. 2013. Т. 11. № 5(84). С. 57–62.
3. *Борисова О.А., Гусев В.В., Дробашенко Т.Г., Пятницкая Л.Н., Слоневский Ю.А., Комисарова С.А.* Опыт конфессионально-ориентированной работы с психически больными, основанной на анализе их религиозного мировоззрения // Консультативная психология и психотерапия. 2010. № 3. С. 176–187.
4. *Братусь Б.С.* К изучению смысловой сферы личности // Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 1981. № 2. С. 46–56.
5. *Братусь Б.С.* Аномалии личности. М.: Мысль, 1988. 301 с.
6. *Братусь Б.С.* Российская психология на перепутье // Начала христианской психологии: Учебное пособие / отв. ред. Б.С. Братусь; науч. ред. С.Л. Воробьев. М.: Наука, 1995. С. 57–80.

7. *Братусь Б.С.* Смысловая вертикаль сознания личности // Вопросы философии. 1999. № 11. С. 81–89.
8. *Букановская Т.И., Алборова Р.Н., Бабаянц А.Г.* Ценностные ориентации личности в свете дестигматизации и реабилитации больных шизофренией // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 6(129). С. 28–33.
9. *Вайзер Г.А.* Смысл жизни и «двойной кризис» в жизни человека // Психологический журнал. 1998. Т. 19. № 5. С. 3–4.
10. *Витюнина Т.А.* Ценностно-смысловая сфера больных шизофренией // Вестник РГГУ. Серия «Психология». 2010. № 17 (61). С. 241–258.
11. *Воскресенский Б.А.* Оживление религиозности в России и проблемы психического здоровья населения // Социальная и судебная психиатрия: история и современность. Материалы юбилейной конференции. М.: ГНЦ СиСП им. В.П. Сербского, 1996. С. 20–23.
12. *Воскресенский Б.А.* Основы психиатрии. Часть I. Понятие психического расстройства. Расстройства ощущений и восприятий. Расстройства мышления. М.: Свято-Филаретовский православно-христианский институт, 2016. 224 с.
13. *Двойнин А.М.* Специфика ценностно-смысловых ориентаций православной молодежи // Психологический журнал. 2011. Т. 32. № 5. С. 23–35.
14. *Двойнин А.М.* Психологические особенности религиозной личности, влияющие на реабилитационную работу с больными, страдающими психическими расстройствами // Психиатрия. 2016. № 70(2). С. 50–54.
15. *Жуков Ю.М.* Ценности как детерминанты принятия решения: социально-психологический подход к проблеме // Психологические проблемы регуляции социального поведения. М.: Наука, 1976. С. 255–276.
16. *Зейгарник Б.В.* Психология личности: норма и патология: Избранные психологические труды. 4-е изд., стер. М.: МПСИ; Воронеж: МОДЭК, 2007. 414 с.
17. *Келли Дж.* Теория личности: психология личностных конструктов. СПб.: Речь, 2000. 249 с.
18. *Копейко Г.И., Борисова О.А., Казьмина О.Ю.* Религиозные копинг-стратегии в реабилитации психически больных // Психиатрия. 2016. № 70(2). С. 40–49.
19. *Коченов М.М., Николаева В.В.* Мотивация при шизофрении. М.: МГУ, 1978. 88 с.
20. *Леонтьев Д.А.* Психология смысла: природа, строение и динамика смысловой реальности. 2-е изд., испр. М.: Смысл, 2003. 487 с.
21. *Леонтьева Е.М., Головина О.Е.* Современное общество и его ценности глазами психически больных людей // Система ценностей современного общества. 2010. № 15. С. 223–230.
22. *Леонтьева Е.М.* Анализ ценностных ориентаций больных шизофренией // Сибирский психологический журнал. 2013. № 4. С. 14–22.
23. *Леонтьева Е.М., Корнеев А.А.* Использование методики «Классификация ценностей» как инструмента изучения ценностного мышления больных шизофренией // Экспериментальная психология. 2014. Т. 7. № 4. С. 100–109.
24. *Магун В., Руднев М.* Жизненные ценности российского населения: сходства и отличия в сравнении с другими европейскими странами // Вестник общественного мнения. 2008. № 1(93). С. 33–58.

25. *Мелехов Д.Е.* Психиатрия и проблемы духовной жизни // Психиатрия и актуальные проблемы духовной жизни: Сб. 2-е изд., испр. и доп. М.: Свято-Филаретовская московская высшая православно-христианская школа, 1997. С. 5–61.
26. *Олпорт Г.* Становление личности: Избр.тр. / под общ. ред. Д.А. Леонтьева. М.: Смысл, 2002. 461 с.
27. *Осокина О.И., Абрамов В.А., Путятин Г.Г., Пырков С.Г., Выговская Е.М., Денисов Е.М., Голоденко О.Н.* Исследование жизненных смыслов и ценностных ориентаций у больных, перенесших манифестный приступ шизофрении // Запорожский медицинский журнал. 2014. № 3(84). С. 77–80.
28. *Пашковский В.Э.* Психические расстройства с религиозно-мистическими переживаниями: Краткое руководство для врачей. СПб.: СПбМАПО, 2007. 144 с.
29. *Полищук Ю.И.* Значение религиозной веры как лечебного и реабилитационного фактора при психических расстройствах непсихотического уровня // Независимый психиатрический журнал. 2001. № IV. С. 63–67.
30. *Полищук Ю.И.* Гуманитарные основы психосоциальной терапии и реабилитации психически больных // Современная терапия психических расстройств. 2008. № 3. С. 31–33.
31. *Полищук Ю.И., Летникова З.В.* Фактор духовности в психиатрии и психотерапии // Психическое здоровье. 2010. № 3. С. 57–61.
32. *Садловская Ю.В.* Особенности ценностных ориентаций пациентов психиатрической больницы, проходящих курс реабилитации // Эффективные инструменты современных наук. 2010 [Электронный ресурс]. URL:http://www.rusnauka.com/11_EISN_2010/Psihologia/63926.doc.htm (дата обращения: 10.09.2018).
33. *Самыкина Н.Ю., Серебрякова М.Е.* Динамика ценностно-смысловой сферы в процессе наркотизации. Самара: Универс. групп, 2007. 148 с.
34. *Серый А.В, Яницкий М.С.* Ценностно-смысловая сфера личности: Учебное пособие. Кемерово: Кемеровский государственный университет, 1999. 92 с.
35. *Слоневский Ю.А.* Религиозный контекст как фактор выбора интегративных принципов организации консультативно-диагностической и реабилитационной работы психолога в клинике эндогенных неврозов. Ч. 1 // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 2. С. 16–36.
36. *Слоневский Ю.А.* Религиозный контекст как фактор выбора интегративных принципов организации консультативно-диагностической и реабилитационной работы психолога в клинике эндогенных неврозов. Ч. 2 // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 31–45.
37. *Тихомандрицкая О.А., Дубовская Е.М.* Особенности социально-психологического изучения ценностей как элементов когнитивной и мотивационно-потребностной сферы (Методические аспекты) // Мир психологии. 1999. Т. 3. С. 80–90.
38. *Ульчева Т.А.* Ценности и смыслы жизни как внутренние ресурсы психически больных // Известия Саратовского университета. Новая серия. Акмеология образования. Психология развития. 2012. Т. 1. № 3. С. 56–57.
39. *Франкл В.* Человек в поисках смысла: Сб: / пер. с англ. и нем. / общ. ред. Л.Я. Гозмана и Д.А. Леонтьева; вст. ст. Д.А. Леонтьева. М.: Прогресс, 1990. 368 с.

40. *Франселла Ф., Баннистер Д.* Новый метод исследования личности: руководство по репертуарным личностным методикам. М.: Прогресс, 1987. 236 с.
41. *Чудновский В.Э.* К проблеме адекватности смысла жизни // Мир психологии. 1999. № 2. С. 74–80.
42. *Ясперс К.* Общая психопатология / пер. с нем. Л.О. Акопяна. М.: Практика, 1997. 1056 с.
43. *Bonelli R.M., Koenig H.G.* Mental disorders, religion and spirituality 1990 to 2010: A systematic evidence-based review // Journal of Religion & Health. 2013. Vol. 52(2). P. 657–673.
44. *Borras L., Mohr S., Gillieron C., Brandt P.-Y., Reiben I., Leclerc C., Huguelet Ph.* Religion and spirituality: How clinicians in Quebec and Geneva cope with the issue when faced with patients suffering from chronic psychosis // Community Mental Health Journal. 2010. Vol. 46(1). P. 77–86.
45. *De Fazio P., Gaetano R., Caroleo M., Cerminara G., Giannini F., Moreno M.J.J., Díaz M.J.M., León A.M., Segura-García C.* Religiousness and spirituality in patients with bipolar disorder // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2015. Vol. 19(4). P. 233–237.
46. *Gomi S., Starnino V.R., Canda E.R.* Spiritual assessment in mental health recovery // Community Mental Health Journal. 2014. Vol. 50(4). P. 447–453.
47. *Heilman S.C., Witztum E.* All in faith: Religion as the idiom and means of coping with distress // Mental Health, Religion & Culture. 2000. Vol. 3(2). P. 115–124.
48. *Heintzelman S.J., King L.A.* On knowing more than we call tell: Intuitive processes and the experience of meaning // The Journal of Positive Psychology. 2013. Vol. 8(6). P. 471–482.
49. *Huguelet Ph., Guillaume S., Vidal S., Mohr S., Courtet Ph., Villain L., Girod Ch., Hasler R., Prada P.B., Olié E., Perroud N.A.* Values as determinant of meaning among patients with psychiatric disorders in the perspective of recovery // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. P. 27617.
50. *Huguelet Ph., Mohr S.M., Olié E., Vidal S., Hasler R., Prada P.B., Bancila M., Courtet Ph., Guillaume S., Perroud N.A.* Spiritual meaning in life and values in patients with severe mental disorders // Journal of Nervous and Mental Disease. 2016. Vol. 204(6). P. 409–414.
51. *Johnson K.S., Tulsky J.A., Hays J.C., Arnold R.M., Olsen M.K., Lindquist J.H., Steinhauser K.E.* Which domains of spirituality are associated with anxiety and depression in patients with advanced illness? // Journal of General Internal Medicine. 2011. Vol. 26(7). P. 751–758.
52. *Koenig H.G., George L.K., Peterson B.L.* Religiosity and remission of depression in medically ill older patients // American Journal of Psychiatry. 1998. Vol. 155. P. 536–542.
53. *Macmin L., Foskett J.* «Don't be afraid to tell.». The spiritual and religious experience of mental health service users in Somerset // Mental Health, Religion & Culture. 2004. Vol. 7 (1). P. 23–40.
54. *Maercker A., Mohiyeddini C., Müller M., Xie W., Hui Yang Z., Wang J., Müller J.* Traditional versus modern values, self-perceived interpersonal factors, and

posttraumatic stress in Chinese and German crime victims // Psychology and Psychotherapy. 2009. Vol. 82. P. 219–232.
55. *Maercker A., Zhang X.Ch., Gao Zh., Kochetkov Ya., Lu Sh., Sang Sh., Yang Sh., Schneider S., Margraf J.* Personal value orientation as mediated predictors of mental health: A three-culture study of Chinese, Russian, and German university students // International Journal of Clinical and Health Psychology. 2015. Vol. 15. P. 8–17.
56. *Mohr S., Borras L., Nolan J., Gillieron C., Brandt P.-Y., Eytan A., Leclerc C., Perroud N., Whetten K., Pieper C., Koenig H.G., Huguelet Ph.* Spirituality and religion in outpatients with schizophrenia: A multi-site comparative study of Switzerland, Canada, and the United States // International Journal of Psychiatry in Medicine. 2012. Vol. 44(1). P. 29–52.
57. *Mohr S., Huguelet Ph.* The wishes of outpatients with severe mental disorders to discuss spiritual and religious issues in their psychiatric care // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2014. Vol. 18(4). P. 304–307.
58. *Mohr S., Perroud N., Gillieron C., Brandt P.-Y., Reiben I., Borras L., Huguelet Ph.* Spirituality and religiousness as predictive factors of outcome in schizophrenia and schizo-affective disorders // Psychiatry Research. 2011. Vol. 186 (2–3). P. 177–182.
59. *Ouwehand E.,Wong K., Boeije H., Braam A.* Revelation, delusion or disillusion: Subjective interpretation of religious and spiritual experiences in bipolar disorder // Mental Health, Religion & Culture. 2014. Vol. 17(6). P. 615–628.
60. *Pargament K.I.* The psychology of religion and coping: theory, research, practice. New York: Guilford, 1997.
61. *Pargament K.I., Lomax J.W.* Understanding and addressing religion among people with mental illness // World Psychiatry. 2013. Vol. 12(1). P. 26–32.
62. *Pesut B., Clark N., Maxwell V., Michalak E.E.* Religion and spirituality in the context of bipolar disorder: a literature review // Mental Health, Religion & Culture. 2011. Vol. 14(8). P. 785–796.
63. *Stroppa A., Moreira-Almeida A.* Religiosity, mood symptoms, and quality of life in bipolar disorder // Bipolar Disorder. 2013. Vol. 15(4). P. 385–393.
64. *Tepper L., Rogers S.A., Coleman E.M., H.N. Malony.* The prevalence of religious coping among patients with persistent mental illness // Psychiatric Services. 2001. Vol. 52(5). P. 660–665.
65. *Widdershoven G.A.M., Ruissen A., van Balkom A.J.L.M., Meynen G.* Competence in chronic mental illness: the relevance of practical wisdom // Journal of Medical Ethics. 2017. Vol. 43(6). P. 374–378.

С.Н. Ениколопов, Т.И. Медведева, О.Ю. Воронцова

Лингвистические особенности текстов людей с разным психическим статусом

Вестник Московского государственного областного университета. 2019. № 3. С. 119–128.

Современный этап развития патопсихологического изучения письменной речи в значительной степени определяется проблематикой разработки средств автоматического анализа и математического аппарата для него. Наиболее перспективным направлением является междисциплинарный подход, объединяющий теоретическую основу и практические знания в области психологии, лингвистического анализа и возможностей автоматического анализа текстов на основе машинного обучения, методов искусственного интеллекта. Опыт и знания специалистов в областях клинической психологии и лингвистики могут быть использованы как на этапе выбора параметров, так и на этапе последующей интерпретации данных.

В рамках исследовательской проблемы разработки методов анализа текстов, порождаемых в ситуации психического неблагополучия и психического нездоровья, перед психологами была поставлена **цель** выявления возможных различий между текстами, написанными разными группами испытуемых. Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1) определение теоретической базы и парадигмы исследования;

2) выбор темы эссе, позволяющей выявить качественное своеобразие изучаемой патологии и в то же время предоставляющей возможность формализации лингвистических параметров и статистической обработки результатов;

3) интерпретация результатов, вытекающая из теоретических позиций исследования и предполагающая, что количественный подход в оценке различий между текстами, написанными здоровыми и больными, не может отразить все нюансы различий психического функционирования, поэтому полученные результаты интерпретировались лингвистами, а затем психологами.

В отечественной медицинской психологии проблема психической патологии решается в русле системного, субъектно-деятельностного подходов и реализуется в понятии патопсихологического синдрома как структурированного образования, позволяющего вскрыть внутренние взаимосвязи между основными психическими характеристиками [2]. В лонгитюдных исследованиях выявлены связи показателей патопсихологического синдрома с клиническими характеристиками: диагнозом, клиническим синдромом, преморбидными особенностями, степенью выраженности и устойчивости психических изменений.

Выбор методов и интерпретация результатов опирались на теоретическую

базу патопсихологии [3], лежащий в ее основе принцип внутренней взаимосвязи свойств психического склада при эндогенных психических расстройствах, не раскрываемых путем анализа клинических проявлений, а требующих специально организованного экспериментально-психологического исследования. В связи с этим тема эссе «Я, другие, мир» задумывалась как психологический эксперимент, провоцирующий появление материала, в котором должны были проявиться особенности восприятия и понимания психического мира себя и других, способность интегрировать противоречивые и амбивалентные явления в целостное представление о себе и мире [1].

Была выдвинута гипотеза, что выявленные в исследованиях ведущие факторы в структуре патопсихологического синдрома проявятся в когнитивно-речевых особенностях.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 91 пациент клиники «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ) (43 мужчины и 48 женщин, средний возраст которых 24,1 года), среди них 39 больных с диагнозом шизофренического спектра (МКБ-10 F-20.04, F-20.05) и 52 больных с диагнозом аффективного спектра (МКБ-10 F-31.3, F-32.1, F-33.10). Контрольную группу составили 457 здоровых испытуемых (122 мужчины и 335 женщин, средний возраст — 23,4 года). Всего в исследовании приняли участие 548 человек.

Группы больных не различались по социодемографическим показателям. В группе здоровых испытуемых женщин было больше.

Всем испытуемым было предложено написать эссе на тему «Я, другие, мир» (объем — 1 страница).

Лингвисты оценили тему с точки зрения ее грамматического и лексического потенциала и предложили систему лексических и морфологических параметров, при применении которых были получены количественные данные, характеризующие каждую из групп испытуемых.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS, для сравнения групп применялся критерий различий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Автоматический анализ текста, проведенный по выделенным лингвистами параметрам, дал возможность сравнить частоту их встречаемости в группах больных и здоровых. Лингвистами ИРЯ РАН, проводившими с нами совместное исследование, было предложно толкование статистически значимых различий по двум дейктическим категориям — категории лица, выражаемой местоимениями и формами глаголов, и категории времени.

В табл. 1 приведены результаты сравнения групп по использованию в текстах

местоимений и глаголов. Приведены только параметры, по которым были выявлены статистически значимые различия между группами.

В результате дискурсивно-семантической интерпретации лингвисты пришли к выводу, что различия между группами лежат не в сфере владения элементарными морфологическими формами. Самым ярким параметром, по которому различаются все три группы, является *морфологическая база обобщенно-личного значения*. Прежде чем перейти к психологической интерпретации лингвистических данных, обозначим, как *морфологическая база обобщенно-личного значения* может быть представлена на уровне текстовой стратегии и отдельных параметров.

Таблица 1. Сравнение текстов групп нормы и больных шизофренией и депрессией по лингвистическим параметрам: глаголы, местоимения

Лингвистический параметр	Группа нормы (здоровые)	Депрессия	Шизофрения
Доля глаголов 1-го лица	0,117 (a)	0,224 (b)	0,166 (c)
Доля глаголов 2-го лица	0,031 (a)	0,015 (b)	0,009 (b)
Доля глаголов 3-го лица	0,295 (a)	0,228 (b)	0,226 (b)
Доля глаголов прошедшего времени	0,618 (a)	0,705 (b)	0,665 (b)
Доля глаголов прошедшего времени, первого лица, единственного числа	0,094 (a)	0,219 (b)	0,161 (c)
Доля инфинитивов	0,276 (a)	0,214 (b)	0,233 (b)
Доля местоимений 1-го лица ед. числа	0,283 (a)	0,530 (b)	0,404 (c)
Доля местоимений 1-го лица мн. числа	0,120 (a)	0,043 (b)	0,037 (b)
Доля местоимений 1-го лица	0,403 (a)	0,573 (b)	0,442 (a)
Доля местоимений 2-го лица	0,057 (a)	0,021 (b)	0,022 (b)
Доля местоимений 3-го лица	0,099 (a)	0,073 (a)	0,165 (b)

Примечание. Совпадающие буквы в скобках указывают, что значения для соответствующих групп испытуемых существенно не отличаются друг от друга на уровне .05.

Изначально, получая задания написать эссе, каждый для себя переформулирует тему и создает цель. При решении текстовой стратегии в индивидуальном плане пишущий фиксирует свое внимание на собственном «Я». Решение темы эссе в обобщенно-личном плане предполагает близость к жанру публицистики, обсуждение универсальных проблем, выходящих за рамки индивидуального при сохранении инклюзивной семантики *Я.*

На уровне параметров местоимений индивидуально-личное значение может быть представлено в виде увеличения числа *местоимений 1 л. ед. ч*, употребления местоимения «*мы*» и притяжательного местоимения «*наш*», а также соот-

ветствующего синтаксического нуля в конкретно-референтном значении (прикрепляющем к говорящему еще кого-то, например: «*мы с другом*»).

Обобщенно-личное значение предполагает иное употребление форм выражения *местоимения 1 л. мн. ч* — включающее «Я» говорящего в состав человечества, уменьшение числа *местоимений Я*.

Обсуждая проблему адресного или обобщенно-личного употребления местоимений 2 л., лингвисты обращают внимание на необходимость учета такого параметра, как диалогичность/монологичность, так как их употребление в прямом значении свидетельствует о диалогической ориентированности автора.

Параметры глаголов выделяются в двух аспектах. Первый аспект касается группы глагольных форм, употребляемых без *Я*, но прочитываемых в связи с «Я» в обобщенно-личном или индивидуально-личном значениях. Второй аспект — употребление временных форм глагола — вызывает интерес с точки зрения ожидаемого преобладания проявлений в тексте форм *настоящего времени*, обусловленных социально заданными нормативами: темой и жанром (эссе), а также независимой переменной — возрастом испытуемых.

Психологическая интерпретация обобщенно-личных значений осмысливалась с точки зрения социальной направленности, также оценивался выбор текстовой стратегии, речевых интенций (обращения к отдельным людям или обществу в целом), социальных представлений (обсуждались ли в тексте универсальные, общечеловеческие проблемы и каков объем группы, по отношению к которой употребляются местоимения «мы», «ты», «вы»). Диалогичность/монологичность текста рассматривалась с позиции центрации — децентрации [4] и ее значения в усложнении модели психического. Переход к позиции децентрации означает появление способности рассматривать объект или явление не только со своей собственной позиции, но и с позиции другого человека. В качестве объекта также могут рассматриваться содержание собственного внутреннего мира и внутреннего мира других людей, что непосредственно связано с проблемой общения, межличностного взаимодействия, включения социального аспекта в процессы саморегуляции.

В разных психологических концепциях постулируются определяющая роль общения, взаимодействия с другими, представление об изначальной социальной направленности человека. Потребность в общении на всех этапах развития тесно связана с познавательной потребностью. Она выступает как общая потребность во взаимодействии с окружающим миром. Работы, проводимые в направлении «theory of mind» (внутренняя модель психического) [7], убедительно показывают, что ментальная организация опыта затрагивает все стороны бытия, включая познание, общение, способность к эмоциональному сопереживанию, формируя особую модель психического, в которой нарушено понимание другого как иного, его потребностей, эмоционального состояния.

В исследованиях, направленных на изучение формирования модели психического в онтогенезе человека [5], показано существование значительных индивидуальных различий, связанных с формированием ментальной модели мира, обусловленных разной степенью выраженности социальной потребности. Дефи-

цит социальной потребности проявляется в специфической ментальной модели мира.

Группа нормы (здоровые) — в этой группе значительное место занимают тексты с обобщенно-личной семантикой. По сравнению с двумя другими группами самое низкое значение форм *местоимения 1 л. ед. ч.*, наряду с пропуском местоимений как средства анафорической связности, обусловлено решением заданной темы эссе. Пишущие решали тему эссе не в индивидуально-личном плане, а в плане публицистическом — говорили о проблемах соотношения личности и общества, адаптации личности к обществу, общечеловеческих проблемах. Индивидуальное «Я» отодвигалось на второй план, при этом соединение себя с другими выражалось *местоимениями* «*мы*», «*ты*», «*вы*», употребляемыми преимущественно в обобщенно-личном значении. Еще одно принципиальное отличие этой группы от двух других — степень диалогизированности. Конструкты, ориентированные на адресата, использовались для внутренней диалогизации в рамках субъектной сферы пишущего. Минимальное по сравнению с другими группами количество форм *прошедшего времени* и преобладание форм *настоящего времени* определялись следованием социально заданным извне нормативам — темой и жанром. Следует отметить качественное своеобразие употребления *глаголов в прошедшем времени*, их появление в тексте было обусловлено каузальностью, результат действия или состояния был актуален для настоящего.

«Депрессия»

В этой группе пишущие решали тему эссе в индивидуально-личном плане. Рассуждения авторов были сконцентрированы преимущественно вокруг сферы собственного *Я*, что проявлялось в увеличении количества форм *местоимения 1 л. ед. ч* — самое высокое значение показателя из всех групп (табл. 1), в ограниченном употреблении *местоимений 2 л.* как *ед. ч.,* так и *мн. ч.* в любом из значений. В группе «депрессия» как внешняя, так и внутренняя диалогичность сведена к нулю.

Лингвисты обращают внимание на специфические для данной группы высказывания с так называемыми отстраняющими предикатами *3 л.* в соединении с оценочной лексической семантикой Он-субъекта при характеристике «Я». Семантика этих предикатов такова, что они позволяют сформировать отстраненный взгляд говорящего на себя, как на иного субъекта деятельности, что неестественно по отношению к себе и поэтому обычно не применяется для самохарактеристики. Приведем пример такого высказывания: *Я не приспособлен к жизни в реальном мире. Я слишком изнежен родительской опекой.* Мы видим, что такое дистанцирование от собственного индивидуально-личностного «Я» связано с его оценкой с точки зрения подразумеваемого обобщенно-личностного *Я* — носителя социальных норм, правил. В рамках экспериментального психологического исследования это проявляется в том, что в методиках, направленных на изучение самооценки, пациенты этой группы дают себе социально негативные характери-

стики. Таким образом, социальный компонент (социальная регуляция) значим для группы «депрессия», в отличие от группы шизофрении.

При статистическом сходстве употребления *местоимения «мы»* качественное отличие группы «депрессия» от группы «шизофрения» состоит в его крайне редком использовании в конкретно-референтном значении. Группы депрессии и шизофрении статистически близки, но качественно различаются также по количеству форм *глаголов прошедшего времени*. В группе «депрессия» отмечается особая тактика развития текста, при которой в сравнении сталкиваются два временных плана — прошлое (до болезни) и настоящее. При этом граница между прошлым и началом болезненного состояния осознается в группе «депрессия» весьма остро и касается прежде всего переживаний собственной изолированности, выпадения из социального взаимодействия. Вышесказанное позволяет сделать вывод, что в состоянии депрессии основные затруднения касаются соединенности себя с другими людьми, но с сохранной социальной направленностью, подразумевающей включение себя в состав человечества.

Мы полагаем, что часть параметров, выделенных в этой группе, обусловлена прежде всего состоянием испытуемых, являясь отражением степени выраженности симптомов аффективного синдрома. В частности, краткость текстовой стратегии, отмечаемая лингвистами, может быть обусловлена моторной и идеаторной заторможенностью. Употребление соединения *Я* с предикатами *3 л.* в сочетании с оценочной лексической семантикой на клиническом уровне описывается как «идеи малоценности», что может быть использовано при автоматической диагностике психологического неблагополучия.

«Шизофрения»

В группе шизофрении решение темы эссе было ограничено индивидуально-личным планом, личной сферой, обозначаемой зачастую как *мой мир*. Лингвисты обращают внимание на то, что различие между группами «здоровые» и «шизофрения» лежит в области проявления соединенности «Я» с другими, т. е. в том, реализованы ли обобщенно-личное значение и внутренняя диалогизированность. В группе «шизофрения» обобщенно-личное значение не востребовано на уровне всех параметров. Обобщение если и происходит, то посредством подведения всех под свой собственный опыт, при том, что для группы в целом не характерно включение себя в общий опыт. Вышесказанное подтверждает тот факт, что при шизофрении основное направление от частного *Я* ко всем представлено как распространение частно-индивидуального опыта на всех, как следствие общего дефицита социальной направленности и социальной регуляции. Последствия данного дефицита выражены и в своеобразии восприятия событий своей жизни. В группе «шизофрения» время осмысляется как единая линия прошлого–настоящего с нерезкими волнообразными участками, а деление на главные, важные, и второстепенные события жизни отсутствует. Испытуемые этой группы не говорили о своей измененности, протяженный рассказ о прошлом в

их текстах представлялся конкретикой действия, события воспринимались как рядоположные. Такое отсутствие деления на главное и второстепенное ограничивало способность к пониманию каузальной связности, причинности событий. Вышесказанное подтверждается концепцией А.В. Снежневского о роли патоса и нозоса в этиологии шизофрении [6]. Фактор патоса при шизофрении заключается в том, что больные даже до видимых проявлений болезни ощущали себя другими, отделенными от остального социума.

Выводы

1. С позиции изучения патопсихологического синдрома проведена интерпретация лингвистических параметров текстов. Подтверждена гипотеза о существовании когнитивно-речевых различий между текстами, написанными разными группами испытуемых.

2. Анализ текстов показывает, что социальный компонент (социальная регуляция) значим для группы «депрессия» и включен в систему самооценок. При шизофрении происходит распространение частно-индивидуального опыта на всех людей, а техника включения себя в общий опыт не свойственна. Фактор патоса — снижение социальной направленности, социальной регуляции — проявляется в том, что испытуемые этой группы даже после видимых проявлений болезни не видят изменений на уровне внутреннего индивидуального опыта.

3. Качественный анализ показал, что сходство статистических данных является следствием разных механизмов: при патологии шизофренического спектра центральным является снижение социальной направленности и социальной регуляции деятельности, при аффективной патологии — нарушение эмоциональной регуляции деятельности и поведения, определяемые помимо внутренних предиспозиционных условий факторами тяжести заболевания.

4. Информация, полученная в исследовании, может быть использована для совершенствования социопсихологической реабилитации больных.

5. Междисциплинарные исследования позволяют вывести на качественно новый уровень разработку фундаментальной проблемы — роли психического в этиологии и патогенезе эндогенных психических расстройств.

Литература

1. *Ениколопов С.Н., Медведева Т.И., Воронцова О.Ю.* Оценка текстов, написанных больными эндогенными психическими заболеваниями // Психиатрия. 2019. Т. 1. № 81. С. 56–64.
2. *Критская В.П., Мелешко Т.К.* Патопсихология шизофрении. М.: Институт психологии РАН, 2015. 388 с.
3. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Изд-во МГУ, 1991. 254 с.
4. *Пиаже Ж.* Речь и мышление ребенка. М.: РИМИС, 2008. 436 с.

5. *Сергиенко Е.А., Лебедева Е.И., Прусакова О.А.* Модель психического в онтогенезе человека. М.: Изд-во Института психологии РАН, 2009. 416 с.
6. *Снежневский А.В.* Nosoc et pathos schizophreniae // Шизофрения: мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В. Снежевского. М.: Медицина, 1972. С. 5–15.
7. *Penn D.L., Sanna L.J., Roberts D.L.* Social cognition in schizophrenia: an overview // Schizophrenia Bulletin. 2008. Vol. 34. № 3. P. 408–411.

В.М. Лобанова

К вопросу о коморбидности негативной симптоматики и расстройств личности

Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2020. Т. 9. № 5–1. С. 218–231.

Введение

Исследование негативных расстройств с позиции клинико-психометрического подхода является актуальным приоритетным направлением как для отечественной [8], так и для зарубежной психиатрии [41].

Интерес к изучению негативных расстройств, динамике их развития и взаимосвязи с позитивной симптоматикой обозначился уже в XIX столетии — в частности, уже в 1875 году J. Reynolds описывал изменения, которые позднее в работе H. Jackson (1889) впервые были обозначены термином «негативные симптомы». В качестве последних автор предлагал рассматривать вызванное течением болезни поражение («выпадение») филогенетически более «молодых» мозговых структур, в ходе которого происходит актуализация («высвобождение») глубинных («древних») образований, определяющая появление позитивных расстройств. При этом, несмотря на описываемую Jackson прямую взаимосвязь двух симптоматических доменов, именно негативные симптомы, по его мнению, являются фундаментальными биологическими признаками психического дефицита.

Основы современного подхода к исследованию негативных расстройств и их взаимоотношения с позитивными были заложены E. Bleuler (1911), предложившим выделять в клиническом пространстве шизофрении два самостоятельных конструкта — первичных (непосредственно обусловленных базисным биологическим процессом и определяющих структуру формирующегося психического дефицита) и вторичных (бред, галлюцинации и т. д.) симптомов. Стремясь подчеркнуть приоритетную значимость первичных симптомов в течении шизофренического процесса, E. Bleuler прибегает к медицинской метафоре, используя в качестве примера остеопороз, перелом кости при котором является лишь вторичным следствием первичной, определяющейся болезненным процессом, ломкости костей. Он отмечает, что вторичные симптомы в большей мере отражают реакцию уже больной психики на влияние окружающей среды (реализуемые в приступах гнева, агрессии, тоски, раздражения) или собственные эндогенные изменения (реализуемые в рамках бредовых идей или галлюцинаций), в связи с чем обыкновенно оказываются более заметны и могут ошибочно расцениваться в качестве основного признака расстройства.

В дальнейшем конструкт первичных феноменов получил развитие в рамках исследований шизофренического дефекта как отечественными, так и зарубежными авторами: концепция «основного расстройства» J. Berze (1914), «первичного дефекта» Т.И. Юдина (1941), «редукции энергетического потенциала» K. Conrad (1958), «чистого дефекта» G. Huber (1969). Можно говорить о том, что выделенные на современном этапе персистирующие негативные расстройства (primary and persistent negative symptoms)[1] сопоставимы по целому ряду параметров с первичными феноменами Bleuler (т. н. четыре «А»). Так, апатия/абулия соответствует блейлеровской амбивалентности, уплощенный аффект — аффективной неконгруэнтности, асоциальность — аутизму, алогия — анормальности мышления.

Во многом это послужило выделению в XXI полярной модели позитивной и негативной/дефицитарной [27, 32, 35] шизофрении. Последняя, по мнению авторов, представляет собой особую форму течения, определяющуюся на протяжении всего развития болезни, преобладанием персистирующих негативных симптомов.

Современный этап исследований ознаменовался выдвижением на базе NIMH «Соглашения о негативной симптоматике» («Консенсус NIMH-MATRICS», 2006), в рамках которого ведущими исследователями в сфере психических расстройств [59] негативные симптомы были определены в качестве «базисных» для всех форм шизофрении, приоритетно влияющих на скорость формирования, структуру и тяжесть процессуального дефицита. В качестве основных направлений исследований, требующих дальнейшей разработки, было избрано: 1) выделение конкретных доменов «чистых» (не являющихся следствием каких-либо иных психопатологических образований) негативных расстройств; 2) создание доказательных и валидных методов оценки негативной симптоматики.

Итогом развития первого направления стало создание концепции шизофренического дефекта [49, 59], согласно которой негативные расстройства являются мультидеминсиональным конструктом [28, 54], в границах которого выделяются два основных домена: апато-абулический (*avolition*: безволие, ангедония, аутизм) и эмоциональный (*blunted affect*: эмоциональное уплощение, бедность эмоциональной экспрессии, асоциальность).

Актуальным результатом исследования взаимосвязи негативных и позитивных расстройств в структуре шизофренического дефекта, проведенного на базе отдела пограничных психических расстройств и психосоматической патологии Научного центра психического здоровья РАН стало создание психопатологической модели «общих синдромов» [17], в соответствии с которой «негативные расстройства, выделяемые на дименсиональной основе, принимают форму «протопсихопатологических образований» (первичных по E. Bleuler, формирующих «первичный дефект» по Т.И. Юдину, базисных по G. Huber, «первичных дефици-

[1] Концепция primary and persistent negative symptoms, согласно NIMH-MATRICS, включает симптомы: не отвечающие на обычное лечение, влияющие на возможность выполнения определенных функций пациентом и сохраняющиеся в периоды клинической стабильности [Kirkpatrick et al., 2006].

тарных» по S. Galderisi), в клинической реальности в «чистом виде» (т. е. в форме психопатологических феноменов) не существующих. Иными словами, первичные дефицитарные расстройства реализуются в психопатологическом пространстве шизофрении только в совокупности с позитивными расстройствами: психопатоподобными, ипохондрическими, обсессивно-компульсивными и т. д. Согласно авторам исследования, общие синдромы распределяются в соответствии с современной дихотомической концепцией негативных расстройств (с преобладанием либо апато-абулического, либо эмоционального дефицита), на базе которых они формируются.

Основной предпосылкой к проведению настоящего исследования стало отсутствие в зарубежном и отечественном психологическом пространстве работ, посвященных психометрической оценке негативной симптоматики в рамках модели «общих синдромов». Проведенный анализ литературы позволил установить, что в противовес ей современные психометрическое исследования негативной симптоматики, предполагают ее оценку в «чистом» виде [48, 54, 63], а изучение ее взаимосвязи с позитивными расстройствами ограничивается исследованием корреляции отдельных дименсий этих двух доменов [61, 66, 68].

Особый интерес вызывает исследование профиля «общих синдромов», формирующихся в единстве с расстройствами личности. Данные современных исследований позволили говорить о том, что расстройство личности является конституциональным складом пациента, определяющим его преморбид, и, видоизменяясь под воздействием негативной симптоматики приводит к тем клиническим явлениям, которые ранее было принято называть «психопатоподобными расстройствами».

Комплексный, основанный на выделении верифицируемых (данными психометрического исследования) симптомокомлексов, подход к оценке клинических феноменов является приоритетным для отечественной психологической школы [8]. Однако психометрический анализ взаимодействия патохарактерологических и негативных расстройств в границах модели «общих синдромов» ранее не проводился.

На основании вышеизложенного, основной **целью настоящего исследования** стала психометрическая оценка клинических вариантов взаимосвязи негативной симптоматики и патохарактерологических расстройств, определяющих на синдромальном уровне структуру шизофренического дефицита.

В соответствии с этим, в качестве **основных задач** настоящего исследования было установлено: 1) психометрическая оценка профиля негативной симптоматики в структуре процессуального дефицита; 2) оценка конституционального личностного склада больных; 3) исследование структуры патохарактерологических расстройств, обусловленных влиянием дефицитарных изменений; 3) описание психологической структуры «общих синдромов», определяющих профиль шизофренического дефекта.

Адекватным решению поставленных задач представляется выбор в качестве объекта исследования общих синдромов, реализующихся в совокупности негативных изменений с патохарактерологическими расстройствами.

Материал и методы

В исследование включены 132 больных[2] (70 — женщины, 62 — мужчины; средний возраст 40,5±16,3 лет) с установленным диагнозом шизофрении и расстройств шизофренического спектра (средняя длительность заболевания составила 22,3±10,2 лет), проходящие стационарное лечение по поводу экзацербации эндогенного процесса в клинике отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель — академик РАН, проф. А.Б. Смулевич) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования был разработан комплексный блок диагностических критериев, позволивших добиться однородности клинического материала.

Критерии включения

1. Верифицированный диагноз шизофрении и расстройств шизофренического спектра (шизотипическое расстройство (F21, МКБ-10), резидуальная шизофрения (F20.5, МКБ-10));
2. Длительность болезни не менее 5 лет, позволяющая верифицировать клиническую структуру дефекта;
3. Доступность объективной информации о пациентах, достигших зрелого возраста, хотя бы у одного из их дееспособных родителей для верификации показателей динамики развития негативных и позитивных расстройств;
4. Наличие информированного согласия больных на проведение исследования.

Критерии невключения

1. Признаки острой психической патологии (актуальные психотические эпизоды) и тяжелой когнитивной недостаточности (умственное снижение, достигающее уровня деменции; умственная отсталость);
2. Злоупотребление ПАВ (F10-19 по МКБ-10);
3. Наличие органического поражения ЦНС любой этиологии;
4. Декомпенсация тяжелого соматического заболевания или признаки общей грубой интеллектуальной недостаточности, затрудняющие процесс диагностики или влияющие на его доказательность;

[2] Выборка настоящего исследования сформирована на базе реализующихся в период с 2017 по 2019 исследований Жилина В.О, Самойловой Е.Д. и диссертационной работы Мухориной А.К. (2018).

Основными методами исследования выступали психометрический и психопатологический.

Психометрическая оценка включала развернутое психологическое исследование: (1) *уровня общей умственной продуктивности* больных с применением шкалы интеллекта взрослых Векслера (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS); (2) *структуры негативной симптоматики*: 1. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) — клиническая рейтинговая шкала для оценки структуры и степени выраженности негативных психопатологических симптомов; 2. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) — клиническая пропорциональная шкала для оценки астенической симптоматики; (3) *общего профиля личности*: 1. Опросник черт характера взрослого человека (ОЧХ-В) — порядкового типа психометрическая методика оценки индивидуально-личностного профиля больных; 2. Symptom Check List-90-Revised (SCL-90) — психометрическая скрининговая методика оценки актуальной невротической психопатологической симптоматики пациента; Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ-A) — клинический опросник оценки выраженности шизотипических черт личности.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов программы Statistica 10.0 (критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ Спирмена с поправкой Bonferroni при оценке значения *p*; кластеризация данных осуществлялась методом k-средних).

Психопатологическая оценка состояния больных проводилась в рамках клинических разборов, осуществлявшихся под руководством академика РАН, проф. А.Б. Смулевича с участием сотрудников отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ.

Результаты

Общие синдромы с преобладанием патохарактерологических расстройств (98 набл.).

Психометрический анализ негативной симптоматики свидетельствует о дихотомическом распределении синдромов в пространстве личностных аномалий по фактору преобладания апато-абулических (дефензивный полюс) или эмоциональных (экспансивный полюс) расстройств (см. таб. 1–4), что соответствует современной бинарной концепции шизофренического дефекта (avolition-blunted affect).

Клиническое описание общих синдромов, представленное ниже в статье, приведено дифференцированно в зависимости от кластера РЛ, на базе которого они реализуются.

I. **Общие синдромы в границах кластера А (шизоидное и шизотипическое РЛ).**

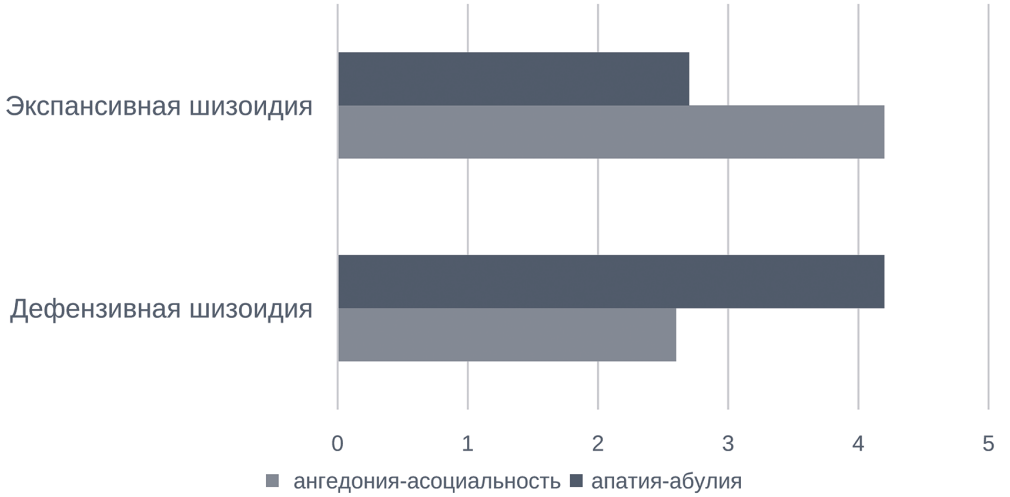


Рис. 1. Распределение показателей негативной симптоматики «общих синдромов» в границах кластера А по данным шкалы SANS. Distribution of negative symptoms' indexes in the structure of cluster A common syndromes

а. *Синдром экспансивной шизоидии с эмоциональными изменениями по типу фершробен [Birnbaum K. 1906] (35 набл.)*

На первый план выступают грубые эмоциональные изменения (шкала «ангедония–асоциальность» SANS-4,1±0,3), видоизменяющие преморбидный шизотипический склад личности больных (SPQ-A — 30,1±7,1).

Бедность эмоционального диапазона («ограниченный аффект» по SPQ-A — 7,6±0,4), достигающая уровня эмоциональной тупости (деакцентуация по шкале «экзальтированность» ОЧХ-В — 10,2±1,3), недостаточность эмпатии и понимания психологических нюансировок в сочетании с характерным для шизотипического склада больных индивидуальным своеобразием мыслительной сферы, приводят к формированию черт «чудаковатости» (oddity), эксцентричности (SPQ-A — «странная речь» — 3,4±0,2; «эксцентричное поведение» — 4,2±0,7) и социальной неконгруэнтности (фактор «дистонности межличностных коммуникаций» по SPQ-A — 16±1,1). Несоответствие поведения и профиля жизнедеятельности конвенциональным нормам является отражением свойственного больным выраженного аутизма (аутизм по шкале SANS — 3,2±0,3), сопровождающегося уходом от внешнего мира с погруженностью в «воображаемую реальность» (аутизм с абстрагированием от актуальных социальных событий внешнего мира [Kretschmer E., 1930]).

При сохранении достаточного уровня когнитивного компонента (IQ= 101,7± 10,5) грубые нарушения обнаруживают эмоциональная и социальная составляющие интеллекта. Больные отличаются чертами болезненного рационализма (rationalism morbide, Minkowski) («эмоциональная холодность» по SPQ-A —

7,1±0,6), прагматичности (акцентуация по шкале ОЧХ-В «дистимность» — 17±0,9; деакцентуация по шкале «эмотивность» — 10,4 ±1,3), утрированной прямолинейности. Характерные для них утрата чувства такта и дистанции (шкала INT SCL-90 — 0,07±0,02) достигают уровня регрессивной синтонности, что отражает тяжесть дефицитарных процессуальных изменений.

Абулические изменения больных (шкала «апатия-абулия» SANS — 2,8±0,6) находят отражение не в явлениях психофизической астенизации (MFI-12±7,2), а в утрате способности к поддержанию систематической целенаправленной (трудовой, учебной и др.) деятельности с подменой ее не соответствующими профессиональному и образовательному уровню и социальным возрастным нормам увлечениями — поглощенностью вычурными («аутистическая активность по Minkowski) сверхценными хобби (акцентуация по шкале «застревание» — 27±5,1).

б. Синдром дефензивной шизоидии с явлениями волевой недостаточности (20 набл.).

Преобладающими в клинической картине пациентов оказываются грубые апато-абулические расстройств (шкала «апатия-абулия» SANS — 4,1±0,2), протекающие на фоне преморбидного склада, соответствующего профилю простых шизоидов («дефицитарные шизоиды» [Kahn N., 1923; Шендерова В.Л., 1974] (SPQ-A — 20,1±3,2). Больные аутизированы, вследствие утраты трудового и образовательного стандартов их жизнедеятельность ограничивается рамками обихода («заторможенная активность»). Мотивационные расстройства сопряжены с явлениями редукции энергетического потенциала, представленными вялостью, бездеятельностью, бедностью спонтанной активности (пункты SANS «снижение трудовой активности» — 4,8±0,6, «снижение физического энергетического потенциала» — 4,1±0,7; деакцентуация по шкалам ОЧХ-В «гипертимность» — 7,3±1,4 и «застревание» — 9,2±2,5).

Грубое обеднение волевой сферы, снижение прежнего уровня психической экспансии и психофизической выносливости (MFI — 95,7±5,5) в совокупности с нарастанием черт шизоидии приводят к патологической амплификации характерных для больных в преморбиде черт рефлексии, склонности к утрированным сомнениям, нерешительности (акцентуаци по шкалам «эмотивность» — 27,6±5,2; «тревожность» — 27±0,6). Перманентное ощущение собственной беспомощности, чувство бессилия перед внешними факторами, сопровождающиеся формированием явлений соматопсихической хрупкости [по Внукову В.А., 1937] приводит к симбиотической зависимости больных от руководящей личности (акцентуация по шкале «дистимность» — 27,6± 6,3). Последнему в том числе способствуют нарастающие когнитивные изменения пациентов (IQ=80,3± 9,7).

Эмоциональные изменения пациентов (шкала «ангедония–асоциальность» — 2,5±0,2) представлены явлениями «астенического аутизма» [18]. Для них характерна избыточная социальная тревожность (шкала INT SCL-90 — 2,1±0,2; ANX-1,8±0,2), мнительность, легкость формирования сенситивных идей отношения. Круг межперсональных контактов ограничивается рамками семьи, а

длительное социальное взаимодействие приводит к выраженному психическому истощению (деакцентуация по шкале «гипертимность» — 6,5±1,7).

2. Общие синдромы в границах кластера В (истерическое РЛ)

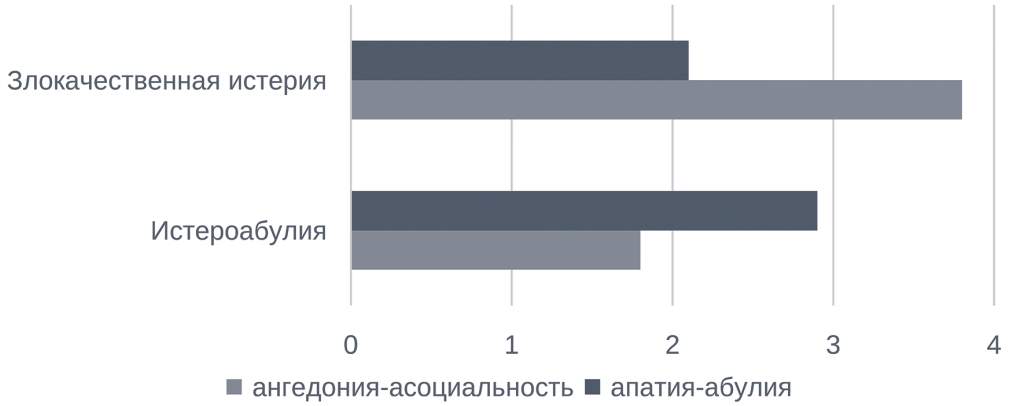


Рис. 2. Распределение показателей негативной симптоматики «общих синдромов» в границах кластера В по данным шкалы SANS. Distribution of negative symptoms' indexes in the structure of cluster B common syndromes

а. Синдром злокачественной истерии [Smith J.M., Gacono C.B., Cunliffe T.B., 2014] (17 набл.)

В качестве «осевых» негативных изменений этой группы больных выступают тяжелые эмоциональные расстройства (шкала «ангедония–асоциальность» SANS — 3,8±0,4), приводящие к патологической амплификации черт преморбидного истерического склада. Утрата эмоциональной синтонности («ограниченный аффект» по SPQ-A — 7,3±1,2), грубое обеднение эмоционального диапазона (деакцентуация по шкале «эмотивность» ОЧХ-В — 17,5±3,6), достигающее уровня «эмоциональной тупости» (деакцентуация по шкале «экзальтированность» — 12,1±2,7), видоизменяют конституциональные дименсии, формируя «фасад» карикатурной гистрионии (акцентуация по шкале «демонстративность» — 26,4 ± 5,4). Для больных характерна нарочитая экстравагантность внешнего облика, скандальность, сексуальная провокативность и «салонность» поведения, примитивные манипуляции окружающими, направленные на достижение восхищения. На фоне снижения интеллектуального уровня (IQ-79±7,5) отмечается склонность к вербализму с «трафаретными», эстетически-направленными, но лишенными реальной базы знаний и смысловой нагрузки, монологами.

На первый план выступает дефицитарность сферы межперсональных контактов — больные отличаются утрированной бестактностью (шкала INT SCL-90 — 0,2±0,03) и развязностью (достигающей уровня «патологической обна-

женности»); придирчивостью, злопамятностью и враждебностью (шкала HOS SCL-90 — 1,9±0,4; акцентуация по шкалам «возбудимость» — 25,7±7,5 и «педантичность» — 19,4±1,5); поверхностностью контактов без подлинной близости (пункт «отношения с родными и близкими» SANS — 4,1±0,5; «отношения с окружающими» — 3,9±0,4).

Абулические расстройства (шкала «апатии–абулии» SANS — 2,1±0,3) представлены редукцией энергетического потенциала, сопровождающегося утратой способности к поддержанию целенаправленной систематической деятельности, хаотической активностью пациентов без признаков астенизации (MFI — 20,7±10,3), приводящей к грубой дезорганизации их трудового маршрута (акцентуация по шкале «гипертимность» без признаков явлений конституциональной гипертимии — 20,2 ± 4,3).

б. Синдром истероабулии [Жилин В., Лобанова В.М., 2019] (16 набл.)

Ключевой характеристикой описываемого типа шизофренического дефекта является парциальность апато-абулических расстройств (шкала «апатия-абулия» SANS — 2,9±0,3), реализующихся редукцией энергетического потенциала [34], характеризующихся нарастанием черт безволия и пассивности без признаков выраженной физической астенизации (показатели шкалы астении MFI-20 соответствуют легкой выраженности: 54,5±8,7) у пациенток, чей конституциональный склад соответствует профилю «шизоидных истериков» [по Симсон Т.П., 1923, Шендеровой В.Л., 1974] (SPQ — 19,2±3,9; акцентуация по шкале «демонстративность» — 17,7±4,3).

Можно говорить о том, что абулические негативные расстройства в первую очередь затрагивают требующие для своей реализации волевого контроля (***произвольные***), формы деятельности пациентов (в частности — приводя к их полной трудовой дезадаптации — пункт «снижение продуктивности в работе и учебе» SANS — 3,7± 0,2), в то время как развлекательная активность (напр., отдых на курортах, посещение салонов красоты, торговых центров и т. д.), будучи ***непроизвольной*** истерической потребностью, не нуждающейся в инициации усилия, не обнаруживает признаков апато-абулического дефицита (пункт «активность свободного времени» — 0,2±0,1). Сохранение пациентками праздных форм активности, при декларируемой нетрудоспособности нередко воспринимается окружающими как проявление рентной психопатической установки. Однако, в отличие от психопатической трудовой дезадаптации, отказ от работы предваряется длительным периодом устойчивого профессионального и социального маршрутов (больные занимают ведущие должности, активно продвигаются вверх по служебной лестнице, отличаются высоким уровнем амбиций) и сопровождается нарастанием черт шизоидии с появлением склонности к сомнениям в принятии значимых решений (акцентуация по шкале «тревоги» ОЧХ-В — 16,3±3,2), тенденции к пассованию перед жизненными трудностями(показатель по шкале «гипертимность» — 12,5±3,1); утратой прежнего уровня амбициозности (показатели по шкале «педантичности» — 11,5±2,7).

3. Общие синдромы в границах кластера С (тревожное и обсессивно-компульсивное/ананкастное РЛ)

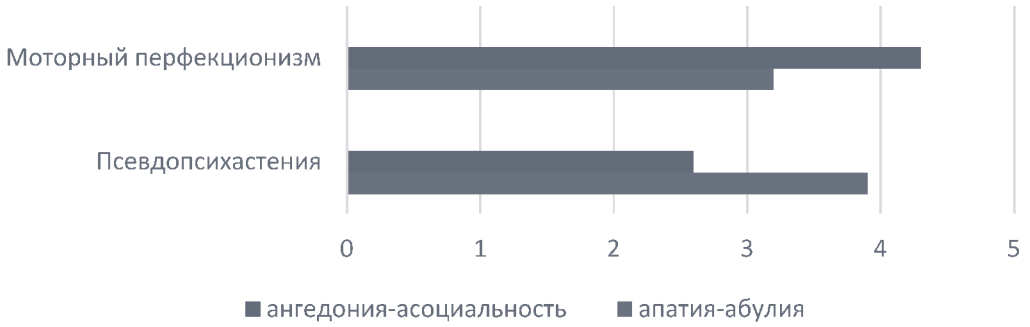


Рис. 3. Распределение показателей негативной симптоматики «общих синдромов» в границах кластера С по данным шкалы SANS. Distribution of negative symptoms' indexes in the structure of cluster C common syndromes

(а) синдром «моторного перфекционизма» с явлениями эмоционального дефицита [Смулевич А.Б., 2018] (18 набл.)

В структуре негативных изменений больных этой группы преобладают явления эмоционального дефицита (шкала ангедония-асоциальность SANS — 4,3±0,4; «Уплощенный Аффект» по SPQ-A — 7,2±0,4), реализующегося на базе ананкастического (обсессивно-компульсивного) конституционального склада. При этом в структуре общего синдрома происходит аммальгамирование негативной симптоматики не только с патохарактерологическими, но и с сохраняющимися по миновании экзацербации позитивными феноменами, представленными навязчивостями симметрии, хординга и т. п. (Y-BOCS — 24,3±3,2). Последние включают алгоритмизированную последовательность действий, направленных на структурирование как пространства, так и поведения окружающих. Можно говорить о том, что обсессивно-компульсивные расстройства в данном случае носят персонифицированный характер и, в совокупности с нарастающими явлениями эмоционального дефицита, видоизменяют преморбидный профиль личности больных.

Грубое уплощение эмоционального диапазона (деакцентуация по шкале «экзальтированность» ОЧХ-В — 5,5±1,9) с сопутствующим дефицитом эмпатии (деакцентуация по шкале «эмотивность» — 7,4±3,2) приводит к заострению присущих пациентам в преморбиде черт педантизма, прагматичности, скурпулезности, бескомпромисности, требовательности (акцентуация по шкале «педантичность» — 27,2±4,5). В первую очередь дефицитарные патохарактерологические расстройства реализуются в сфере межперсональных контактов в виде утраты способности к формированию привязанностей, разрывом

эмоциональных связей с близкими родственниками (отношения с родными и близкими SANS — 4,3±0,2), нарастанием враждебности и открытого негативизма в отношении окружающих («Подозрительность» по SPQ-A — 7,8±1,3, «отсутствие близких друзей» — 7,6±1,3, акцентуация по шкале «застревание» — 28,7±5,3).

При этом, в связи с отчетливым нарастанием абулической симптоматики (шкала апатия-абулия SANS — 3,2±0,5), представленной редукцией энергетического потенциала, нарастанием черт аутизма и пассивности (аутизм SANS — 3,8±0,3), пациенты оказываются полностью дезадаптированы в трудовой сфере. Будучи неспособными к самостоятельному обеспечению жизнедеятельности, они формируют патологический симбиоз с родными, отличающийся эксплуативно-садистическим поведением больных [по Campbel H., 1981]. Пациенты занимают позицию «домашних тиранов», требуют от родственников неукоснительного поддержания и соучастия в сложной системе ритуалов, грубо манипулируют окружающими, реагируя вспышками агрессии (как вербальной, так и физической — акцентуация по шкале «возбудимость» — 19,1±3,2) в ответ на минимальное несоблюдение или отказ от их требований.

(б) Синдром псевдопсихастении с явлениями волевого дефицита [Пантелеева Г.П., 1971) (16 набл.]

На фоне негативных изменений апато-абулического спектра (апатия-абулия SANS — 3,9±0,5), представленных снижением психофизической выносливости («снижение физического энергетического потенциала» SANS — 3,8± 0,5), нарастанием черт шизоидии со склонности к сомнениям и нерешительности, происходит амплификация черт преморбидного личностного склада больных, соответствующего профилю тревожного расстройства личности. Патахарактерологические особенности пациентов представлены чертами утрированной робости, застенчивости (акцентуация по шкале «эмотивность» — 23,4±5,7), тревожной мнительности («идеи отношения» SPQ-A — 5,7±0,3), со склонностью паническому реагированию и реакциям отказа в ситуациях, требующих проявления инициативы или отличающихся повышенной психоэмоциональной нагрузкой. Последнее, в сочетании с нарастанием черт пассивности и безынициативности, приводит к отказу от поддержания трудовой деятельности («утрата продуктивности в работе и учебе» SANS — 4,5±1,7).

Снижение психофизической выносливости, нарастание утомляемости (MFI-20 — 81,2±4,9), углубление черт шизоидии, сопровождающееся ощущением растерянности и беспомощности при решении простейших бытовых вопросов (акцентуация по шкале «тревожность» — 23,8±1,5), приводит к формированию зависимой позиции от поддержки и помощи значимого другого. Чувство отгороженности от окружающих, связанное с ощущением неловкости и напряженности в открытом социальном взаимодействии (INT по SCL-90 — 1,9±0,4; «Повышенная социальная тревожность» SPQ-A — 7,1±1,2), приводит к ограничению больными сферы межперсональных контактов рамками семейного круга.

Выводы

Результаты проведенного психометрического исследования свидетельствуют о том, что патохарактерологическая составляющая в пространстве «общих синдромов» выступает в рамках вторичного, соподчиненного базисным негативным расстройствам феномена, и не может рассматриваться в качестве самостоятельного психопатологического образования.

В соответствии со стереотипом дихотомического распределения первичных негативных расстройств, патохарактерологические расстройства в границах каждого из кластеров расстройств личности также обнаруживает деление на группы с преобладанием либо эмоциональных, либо апато-абулических изменений, формируя следующие варианты «общих синдромов»: кластер А — синдром экспансивной шизоидии с эмоциональными изменениями по типу фершробен и синдром дефензивной шизоидии с явлениями волевой недостаточности; кластер В — синдром злокачественной истерии и синдром истероабулии; кластер С — синдром «моторного перфекционизма» с явлениями эмоциональной недостаточности и синдром псевдопсихастении с явлениями волевого дефицита.

Проведенное исследование носит предварительный характер и не ставит своей целью выделение всех возможных вариантов «общих синдромов», представленных в пределах отдельных кластеров РЛ.

Литература

1. *Ассанович М.В.* Клинические шкалы оценки негативного синдрома при шизофрении // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017;1:27–31.
2. *Внуков В.А.* О дефекте при шизофреническом процессе // Труды 2-го Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов. М., 1937;466-470.
3. *Воробьев В.Ю.* Шизофренический дефект (на модели шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств): Дис. ... д-ра. мед. наук. М., 1988.
4. *Гейер Т.А.* Проблемы пограничной психиатрии (Клиника и трудоспособность) / под ред. проф. Т.А. Гейер. М.–Л.: Гос. изд-во биол. и мед. лит., 1935.
5. *Дубницкая Э.Б.* Малопрогредиентная шизофрения с преобладанием истерических расстройств (клиника, дифференциальная диагностика, терапия): Дис. ... канд. мед. наук. М., 1979.
6. *Жариков Н.М.* Эпидемиология психических заболеваний. В кн.: Руководство по психиатрии: в 2 т. М.: Медицина; 1983.
7. *Жилин В.О., Лобанова В.М., Воронова Е.И.* Истерошизофрения (аспекты дефицитарных расстройств и трудовой дезадаптации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;81:39–48.
8. *Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф.* Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М.: Изд-во МГУ, 1991.
9. *Крылов В.И.* Вариативность клинических проявлений психических и поведенческих расстройств (значение для диагностики и систематики) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2018;01:4–6.

10. *Либерман Ю.И.* О закономерностях развития непрерывно-поступательной формы шизофрении по данным эпидемиологического изучения // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1968;67:1:126–135.
11. *Лукьянова Л.Л.* Бедная симптомами шизофрения (клинико-генеалогическое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989.
12. *Мелехов Д.Е.* К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1981;81:1:128–138.
13. *Мосолов С.Н.* Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет; 2001.
14. *Мухорина А.К.* Негативная шизофрения с изменениями типа фершробен (психопатология, клиника, терапия): Дис. ... канд. мед. наук. М., 2018.
15. *Пантелеева Г.П.* О вялопротекающей шизофрении с клиническими изменениями психастенического типа: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1965.
16. *Симсон Т.П.* О шизоидных истериках. В кн.: 1-й Всероссийский съезд по психоневрологии. М., 1923.
17. *Смулевич А.Б. и соавт.* Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(11):4–14.
18. Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1983.
19. *Снежневский А.В.* Nosos et pathos Schizophreniae. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование / под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина, 1972.
20. *Старицын А.С.* Шизофрения как системное личностно-конституциональное расстройство. Челябинск, 2012.
21. *Сухарева Г.Е.* О проблемах дефекта при мягких формах шизофрении // Советская невропатология, психиатрия и психогигиена. 1933;2:28–34.
22. *Фаворина В.Н.* О конечных состояниях шизофрении: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1965.
23. *Фридман Б.Д.* К изучению влияния процесса на характер при мягко протекающих формах шизофрении. В кн.: Современные проблемы шизофрении. М.–Л., 1933.
24. *Шендерова В.Л.* Клинико-генеалогическое исследование малопрогредиентной и злокачественной юношеской шизофрении // Журнал невропатологии и психиатрии. 1974. № 1. С. 76–84.
25. *Шмаонова Л.М., Либерман Ю.И., Хохлов Е.Н.* Популяционные закономерности динамики приступов и ремиссий у больных эндогенными психозами // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985;5:730–736.
26. *Юдин Т.И.* Шизофрения как первичный дефект-психоз. В кн.: Труды ЦИП Министерства здравоохранения РСФСР. Л., 1941.
27. *Andreasen N.C.* Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability // Arch Gen Psychiatry. 1982;39(7):784–788.
28. *Azorin J.M et al.* Gender differences in a cohort of major depressive patients: further evidence for the male depression syndrome hypothesis // J Affect Disord. 2014;167:85–92.

29. *Bleuler E.* Dementia praecox oder Gruppe der Schizophreniaen. Leipzig–Wien: Handbuch der Psychiatrie, 1911.
30. *Bleuler M., Clemens S., Bleuler M.* The Schizophrenic Disorders: Long-Term Patients And Family Studies. New Haven, Conn: Yale University Press, 1978.
31. *Camisa K., Bockbrader M., Lysaker P., Rae L., Brenner C., O'Donnell B.* Personality traits in schizophrenia and related personality disorders // Psychiatry Res. 2005;133(1):23–33.
32. *Carpenter W., Heinrichs D., Wagman A.* Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept // American Journal of Psychiatry.1988;145(5):578–583.
33. *Chang W., Hui C., Tang J. et al.* Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: A prospective three-year follow-up study // Schizophr Res. 2011;133(1–3):22–28.
34. *Conrad K.* Die beginnende schizophrenie: Versuch E. gestaltsanalyse d. wahns. Stuttgard: Thieme, 1958.
35. *Crow T.J.* The Two-syndrome Concept: Origins and Current Status // Schizophrenia Bulleetin. 1985. Vol. 11. N 3:471–486.
36. *Cuesta M.J., Gil P., Artamendi M., Serrano J.F., Peralta V.* Premorbid personality and psychopathological dimensions in first-episode psychosis // Schizophr Res. 2002;58(2–3):273–280.
37. *Delay J., Deniker P., Green A.* La millen familial des schizophrenes // Encephallm. 1962;51:1:5–73.
38. *Ey H.* Hughlings Jackson's principles and the organo-dynamic concept of psychiatry // American Journal of Psychiatry. 1962;118(8):673–682.
39. *Fogelson D., Nuechterlein K., Asarnow R et al.* Avoidant personality disorder is a separable schizophrenia-spectrum personality disorder even when controlling for the presence of paranoid and schizotypal personality disorders // Schizophr Res. 2007;91(1–3):192–199.
40. *Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al.* Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: Focus on long-term stability and functional outcome // Schizophr Res. 2013;147(1):157–162.
41. *Galderisi S., Mucci A. et al.* Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. Lancet Psychiatry // Published Online March 27, 2018.
42. *Galderisi S., Mucci A., Bitter I. et al.* Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial // European Neuropsychopharmacology. 2013;23(3):196–204.
43. *Galderisi S., Rossi A., Rocca P. et al.* The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia // World Psychiatry. 2014;13(3):275–287.
44. *Huber G.* Coenestetische schizophrenie // Fortshr Neurol Psychiatr. 1957;25:9:491–520.
45. J. Diagnosing personality disorders in recent-onset schizophrenia // J Nerv Ment Dis. 1990; 178:194–199.
46. *Jackson J.* Remarks on Evolution and Dissolution of the Nervous System // Journal of Mental Science. 1887;33(141):25–48.

47. *Jones P.B., Murray R., Jones P., Rodgers B., Marmot M.* Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort // The Lancet. 1994;344(8934):1398–1402.
48. *Kelley M.E., van Kammen D.P., Allen D.N.* Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis // American Journal of Psychiatry. 1999;156:406–411.
49. *Kirkpatrick B.* The Heterogenety of schizophrenia: Implications for research on Biomarcers. Paper presented in: Abstract Book of 15th World Congress of Psychiatry. 2011.
50. *Kirkpatrick B., Buchanan R., McKenny P., Alphs L., Carpenter W.* The schedule for the deficit syndrome: An instrument for research in schizophrenia // Psychiatry Res. 1989;30(2):119–123.
51. *Kirkpatrick B., Buchanan R., Ross D., Carpenter W.* A Separate Disease Within the Syndrome of Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. 2001;58(2):165–171.
52. *Kirkpatrick B., Castle D., Murray R., Carpenter W.* Risk Factors for the Deficit Syndrome of Schizophrenia // Schizophr Bull. 2000;26(1):233–242.
53. *Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T. Jr., Marder S.R.* The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms // Schizophrenia Bulletin. 2006. Vol. 32. N 2. P. 214–219.
54. *Kirkpatrick B., Strauss G.P.* The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric Properties // Schizophrenia Bulletin 37(2):300-305.
55. *Kraepelin E.* In: Psychiatrie. Vol. III. 8th ed. Leipzig: Barth, 1913.
56. *Kretschmer E.* Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten // Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. 1922;30(1):139–144.
57. *Leonhard K. //* Aufteilung Der Endogenen Psychosen. Berlin: Akademie, 1957.
58. *Lewis S.* Congenital risk factors for schizophrenia // Psychol Med. 1989;19(1):5–13.
59. *Marder S.R, Galderisi S.* The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // World Psychiatry. 2017;16:14–24.
60. *Margetić B.A., Jakovljević M., Bratalјenović T., Sumić M.* Personality and schizophrenia: psychobiological model and its relationship with comorbidity // Psychiatria Danubina 2009;21(3):356–360.
61. *Moore E., Green M., Carr V.* Comorbid personality traits in schizophrenia: Prevalence and clinical characteristics // J Psychiatr Res. 2012;46(3):353–359.
62. *Moran P., Hodgins S.* The Correlates of Comorbid Antisocial Personality Disorder in Schizophrenia // Schizophr Bull. 2004;30(4):791–802.
63. *Mucci A., Merlotti E., Üçok A., Aleman A., Galderisi S.* Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // Schizophr Res. 2017;186:19–28.
64. *Mueser K., Crocker A., Frisman L., Drake R., Covell N., Essock S.* Conduct Disorder and Antisocial Personality Disorder in Persons With Severe Psychiatric and Substance Use Disorders // Schizophr Bull. 2005;32(4):626–636.
65. *Murray R., Lewis S.* Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? // BMJ. 1988;296(6614):63–63.

66. *Newton-Howes G., Tyrer P., North B., Yang M.* The prevalence of personality disorder in schizophrenia and psychotic disorders: systematic review of rates and explanatory modeling // Psychol Med. 2007;38(8):1075–1082.
67. *Patel R., Jayatilleke N., Broadbent M. et al.* Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method // BMJ Open. 2015;5(9):e007619.
68. *Rodríguez Solano J., González De Chávez M.* Premorbid personality disorders in schizophrenia // Schizophr Res. 2000;44(2):137–144.
69. *Smith J., Gacono C., Cunliffe T., Kivisto A., Taylor E.* Psychodynamics in the Female Psychopath: A PCL-R/Rorschach Investigation // Violence Gend. 2014;1(4):176–187.
70. *Sullivan H.* Schizophrenia: Its Conservative and Malignant Features. A Preliminary Communication // American Journal of Psychiatry. 1924;81(1):77–91.
71. *Sjobring H.* Personality structure and development. A model and its application // Acta Psychiatr Scand Suppl. 1973;244:1–20.
72. *Szkultecka-Dębek M., Walczak J., Augustyńska J et al.* Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review // Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health. 2015;11(1):158–165.
73. *Weinberger D.* Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia // Arch Gen Psychiatry. 1987;44(7):660.
74. *Üçok A., Ergül C.* Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: A 2-year follow-up study // Schizophr Res. 2014;158(1–3):241–246.

А.Г. Ефремов, С.О. Кузнецова, С.Н. Ениколопов

Когнитивные аспекты молодежного экстремизма

Медицинская психология в России: сетевой научный журнал. 2022. Т. 14. № 5.

Для современной медицинской психологии исследования экстремизма имеют актуальное значение. Экстремизм и его крайняя форма — терроризм — глобальная проблема человечества, поскольку в наши дни мы являемся свидетелями самой масштабной волны экстремизма в истории. Специалисты из разных научных областей (Бовин Б.Н., Бовина И.Б., Гайворонская И.Б., Тихонова А.Д. и др.) активно включаются в исследования данного феномена [1; 2; 3; 4; 5]. Политэкономисты исследуют экстремизм как инструмент политической борьбы, политологи обращают внимание на недовольство населения, которое подпитывает неповиновение властям, социологи позиционируют экстремизм через динамику социальных движений, меняющих ход истории. Хотя эти подходы полезны и информативны, они являются неполными без учета параметров психологии личности экстремиста [6; 7]. Экстремизм носит целенаправленный характер и представляет собой поведение, которое служит средством достижения целей отдельных лиц. Но каковы особенности именно экстремистского поведения? Какие психологические механизмы опосредуют переход от умеренности к экстремизму и наоборот?

Существует как минимум два подхода к определению экстремизма: статистический и психологический. Статистический рассматривает экстремизм с точки зрения частоты поведенческих проявлений в своей совокупности. С психологического ракурса экстремизм можно определить через отношения умеренности и сдержанности состояний. В частности, умеренность предполагает состояние гомеостаза, мотивационного равновесия, сбалансированное удовлетворением основных биофизических и психических потребностей индивида. Тогда экстремизм будет представлять собой отход от равновесного состояния, привнося мотивационный дисбаланс, когда какая-то из потребностей становится более значимой и масштабной до такой степени, что доминирует и превалирует над другими. Поскольку большинство людей желают удовлетворения всех своих основных потребностей, только меньшинство может проявлять длительное состояние экстремизма. Таким образом, статистические и психологические концепции экстремизма сходятся в том, что экстремисты обычно составляют небольшую часть населения в целом.

Актуальность и постановка проблемы

В настоящее время мировое сообщество сталкивается с острой проблемой экстремизма, связанной с растущей нетерпимостью, агрессией и враждебностью

современного общества. Экстремизм вошел в мейнстрим жизни двадцать первого века, а кажущиеся случайными на первый взгляд нападения на гражданских лиц стали составляющей практически ежедневного потока новостей. Идеологическая поляризация и экстремизм растут на политическом и культурном ландшафте так быстро, что для общества и средств массовой информации становится все более обыденным выражать озабоченность по поводу роста экстремистских идеологических групп, которые хотят нигилистически потворствовать разрушению нынешнего общественного порядка [1; 2; 5]. Даже глобальная пандемия не замедлила темпов экстремизма. Причины, способствующие факторы и последствия экстремизма настолько сложны, что само явление можно рассматривать как проблему с очень сложным решением. Проблему экстремизма необходимо анализировать с многих точек зрения и областей знаний. Любой анализ генезиса кризисного события, любая попытка понять, как можно было бы снизить риск проявлений экстремизма в будущем, быстро выведут нас на множество взаимосвязанных путей.

Сегодня такие явления, как рост популизма, упадок цивилизованности, онлайн-экстремизм, фейковые новости и дезинформация, а также множество связей между этими проблемами и природой самого экстремизма — все это вместе определяет актуальность заявленной темы. На текущий день недостаточно изучены факторы формирования и психологические детерминанты экстремистской деятельности среди молодежи, которая в силу возрастных особенностей особенно восприимчива и чувствительна к данному явлению [8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15].

Популярные дискурсы, которые исследуют экстремизм на основе индивидуальных процессов радикализации, недостаточно объясняют причины этих обстоятельств. Такого рода дискурсы можно рассматривать либо с точки зрения разработки идей, либо с психологической точки зрения. Вообще говоря, идеационная перспектива воспринимает экстремизм как результат какой-то досадной ошибки рациональной способности, в то время как психологическая перспектива развивает некое патологическое мотивационное стремление к когнитивной определенности и эмоциональной безопасности. Оба этих направления и могут служить для закрепления экстремизма в личном индивидуальном опыте.

Экстремизм представляет собой сложноорганизованный феномен, включающий в себя множество уровней индивидуального и группового опыта. Его формирование состоит из комбинаций общих символических убеждений, чувств и действий, которые приводят к фиксированию нетерпимых установок. Экстремистская деятельность часто осуществляется теми, кто менее терпим, более ригиден и репрессивен по отношению к другим людям. Кроме того, экстремизм формируется не только отношением жесткости и нетерпимости, но подкрепляется и оправдывается верой в то, что социальный мир — это рискованное и небезопасное место. Такие сочетания убеждений и установок сопровождаются определенным уровнем политического опыта, при котором отдельные лица или группы демонстрируют свое знакомство и свой вклад в динамику развития политической ситуации в обществе, что только поддерживает и усиливает экстремистские взгляды и действия адепта.

В целом экстремизм обычно понимается как имеющий отношение к когнитивным процессам идеаторный процесс, связанный с ригидными установками нетерпимости, устойчивыми убеждениями о жизни в опасном мире, насильственным и репрессивным поведением по отношению к другим, а также мнением о своем вкладе во всеобъемлющее мировоззрение. Эти составляющие поддерживают и усиливают экстремистские установки, убеждения и поведение.

Однако следует отметить, что полнота представленной концепции не гарантирует точность прогнозирования. Предпосылки экстремизма, обсуждаемые здесь, можно рассматривать как факторы риска его появления, но не его определенного исхода. В конце концов, в ряде психологических исследований, касающихся корреляций между обсуждаемыми характеристиками и экстремизмом, показана только корреляция, а не устойчивая причинно-следственная зависимость. Даже при наличии нескольких предпосылок исследования показывают: только лишь часть испытуемых в конечном итоге проявляет экстремальные и авторитарные взгляды и действия. Таким образом, сочетание условий не обязательно является гарантированной демонстрацией экстремизма, но демонстрация экстремизма действительно представляет собой гарантированную комбинацию таких условий [11; 12; 13; 15; 16].

Цель нашей работы — прояснение определенных когнитивных и связанных с ними психологических параметров, лежащих в основе экстремизма, поэтому ниже мы сосредоточиваем анализ исключительно на психологическом осмыслении этого явления.

Мотивационный баланс и дисбаланс

В различных психологических исследованиях (Anderson J.R., Deci E.L., Ryan R.M., Higgins T.E.) показано, что у людей есть набор основных мотивов, реализация которых необходима для достижения благополучия [17; 18; 19]. Некоторые из этих мотивов связаны с фундаментальными биологическими потребностями, включая потребности в физической безопасности, еде и питье, сне и т. д. Удовлетворение этих потребностей имеет важное значение для физического здоровья и, в конечном счете, для выживания. Другие базовые потребности носят психогенетический характер: потребность в любви, принадлежности к группе, уважении и самоактуализации, потребности в автономии, компетентности и связанности, потребности в духовных ценностях, правде и контроле, или потребности принадлежать, понимать, контролировать и доверять. Таким образом, предполагается, что люди стремятся к удовлетворению своих основных психогенных потребностей так же, как они стремятся к удовлетворению своих физиологических потребностей.

Мотивационный баланс существует там, где все основные потребности актуальны и удовлетворение которых будет определять поведение индивидов. В таких условиях потребности накладывают ограничения друг на друга так, чтобы по возможности избегать поведения, которое удовлетворяет одни потребности, в то

же время не удовлетворяя другие. Например, чувство голода может сосуществовать с беспокойством о здоровье, поэтому индивид придерживается рационального питания. Потребность человека в близости может умерить его потребность в достижениях, тем самым способствуя поведенческому выбору, который представляет собой баланс между работой и семьей и т. д. Это явление, получившее название эффекта множественных ограничений, было продемонстрировано в ряде психологических исследований [20]. Kopetz C. с соавт. отмечали, что наличие активных фоновых целей сужает диапазон средств до актуально сфокусированной цели, ограничивая ее различными вариантами окончательного решения, то есть средства служат также и альтернативным фоновым целям.

Иногда может возникнуть мотивационный дисбаланс, когда конкретной потребности уделяется непропорционально большое внимание, тем самым перекрывая все остальные потребности данного индивида. Например, при сильном голоде человек может быть готов съесть что угодно, независимо от состояния своего здоровья, а очень амбициозный человек, движимый неудержимым стремлением к успеху, может стать трудоголиком и принести свои личные отношения в жертву работе. Таким образом, там, где какая-то потребность становится особенно интенсивной, альтернативные потребности существенно отступают в своей значимости, освобождая от своих ограничений конечное поведение. Как следствие, набор вариантов поведения для удовлетворения доминирующей потребности расширяется за счет включения ранее запрещенных видов поведения, наносящих ущерб другим потребностям. Устранение ограничений, создаваемых другими активными целями при мотивационном дисбалансе, было экспериментально продемонстрировано с помощью ограничений мультифинальности [20]. Исследователи изучали, какие продукты студенты выбирали на обед. Все участники приблизительно в одинаковой степени заботились о получении удовольствия от еды и о контроле веса. Затем степень получения удовольствия от еды была усилена с помощью процедуры «ментального сопоставления» [21]. В результате было обнаружено, что по сравнению с контрольным состоянием, в котором две цели были сбалансированы, участники в состоянии повышенного удовольствия от еды перечислили больше продуктов, что свидетельствует о расширении набора средств при мотивационном дисбалансе. Кроме того, дополнительные продукты, выбранные в последнем состоянии, были оценены выше по степени вкуса, но также содержали повышенную калорийность, что уже расходится с целью по контролю за весом, в то время как в сбалансированном состоянии меньшее количество продуктов считалось приемлемым, и они были одинаковыми по вкусу, но более низкими по калорийности.

В ряде исследований (Shah J., Friedman R., Kruglanski A.) отмечалось, что активация цели, к которой стремится человек, приводит к подавлению альтернативных целей («эффект защиты цели»), так что чем сильнее желание достичь конкретной цели, тем сильнее торможение иных [22]. Как следствие, чем сильнее потребность, тем больше вероятность того, что она допустит поведение индивида, несовместимое с другими потребностями. Такое поведение является экстремальным, потому что оно отклоняется от состояния мотивационного равновесия.

Определение насильственного экстремизма

Насильственный экстремизм рассматривается в статье как одна из форм экстремизма, которая использует разного рода способы физического насилия наряду с идеологическими намерениями, например, социальными, религиозными или политическими (см. рис. 1.) [16; 23; 24].

Готовность использовать или поддерживать насилие для продвижения определенных убеждений, в том числе политического, социального или идеологического характера. Это может включать в себя и террористические акты.



Рис. 1. Определение насильственного экстремизма*
** Источник: Australian National Counter-Terrorism Committee Framework (Nasser-Eddine, et al. 2011, p. 9).*

Описанный выше психологический процесс баланса и дисбаланса относится ко всем видам экстремизма, независимо от их конкретного содержания. Теперь мы переходим к рассмотрению особого случая — насильственного экстремизма. Ключевой вопрос здесь касается мотивационного дисбаланса, характеризующего данный вид экстремизма, и особенно природы его доминирующей потребности, которая и создает данный дисбаланс. Исследования в этой области предполагают, что проблема заключается в стремлении индивида к личной значимости, то есть желании иметь значение и уважение в собственных глазах и глазах значимых других. Когда эта конкретная потребность активизируется в достаточной степени, она может подавить альтернативные потребности. Это нивелирует потребно-

сти, запрещающие обретение значимости средствами, которые обычно принято сдерживать [25; 26; 27; 28]. Как таковое, освобождение от ограничений еще не определяет, какие конкретные средства удовлетворения доминирующей потребности будут выбраны. Снятие ограничений просто позволяет расширить набор средств и включить в него ранее запрещенные виды деятельности. Во многих случаях для принятия решения будут выбраны другие незапрещенные виды деятельности. Даже при наличии мотивационного дисбаланса в контексте своих интересов можно ненасильственно преследовать свою доминирующую потребность в значимости, поскольку стремление к значимости носит социальный характер — признание в своей референтной группе. А механизм выбора конкретных средств достижения значимости определяется системой ценностей референтной группы. Стремление к значимости проявляется, когда рядовые члены становятся восприимчивыми к тезисам значимых адептов их социальной группы, а последние поощряют акты насилия как путь к росту значимости [11].

Считается, что стремление человека к личной значимости представляет собой базовую потребность, удовлетворение которой имеет важное значение для ощущения благополучия. Это подразумевается в таких мотивационных понятиях, как потребность в компетентности [18], самосовершенствовании [29] или возможности управлять общественными процессами [19]. Подобные конструкции означают достижение высокого положения в областях, которые ценятся в социуме (например, в спорте, искусстве, науке, политике или в армии и т. п.). Стремление к личной значимости включает в себя и множество уровней достигаемой цели, закрепленных в научной литературе о терроризме и насильственном экстремизме: преданность лидеру, месть, «привилегии райской жизни», даже финансовое вознаграждение и денежные выплаты семьям террористов-смертников [6; 22]. Например, преданность лидеру своей группы подразумевает выполнение одобряемых лидером действий, за которые тот придаст повышенное значение рядовому члену группы. Финансовые вознаграждения или «райские привилегии» имеют важное значение, поскольку они являются признанием достойного вклада человека в защиту религиозных, этнических или национальных ценностей своей группы [30]. Даже выплаты родственникам убитых «мучеников» являются символом дарованной значимости, они дают возможность заботиться о своих семьях, тем самым достойно выполнять свои обязательства.

В случае экстремизма существен вопрос: как эти конкретные подцели, особенно соотнесенные с насилием, становятся когнитивно связанными с концепцией собственной значимости? Как было сказано выше, пробуждение потребности в значимости не обязательно подразумевает обращение к насилию. Личная значимость определяет универсальную человеческую потребность, которую большинство людей удовлетворяют ненасильственно. В условиях же серьезного межгруппового конфликта развязывание насилия против противника часто приветствуется как особенно эффективный путь к собственной значимости через получение статуса героя или мученика. Даже при том, что насилие не обязательно приобретает значимость, оно часто является символом доминирования и его всепроникающей роли в межгрупповых конфликтах на протяжении

всей истории. Группы, переживающие такой конфликт, часто усиливают связь между готовностью развязать насилие против врагов группы и социальным статусом, который члены получают взамен. Устанавливается соотношение средств и целей между насилием от имени своей группы и достижением личной значимости.

Многочисленные эмпирические исследования, проведенные в последние годы, подтверждают тесную связь между стремлением к значимости и поддержкой насилия во имя какой-либо цели, санкционированной референтной группой. Изучение идеологически мотивированных преступлений показало, что по сравнению с ненасильственными преступлениями насильственные с большей вероятностью совершаются лицами, которые понесли значительную потерю значимости в одной или нескольких сферах жизни [15; 25; 28; 31; 32].

Когнитивные механизмы насильственного экстремизма

Рассмотрим когнитивные механизмы, способствующие проявлению насильственного экстремизма. Вместо того чтобы обсуждать все когнитивные процессы, лежащие в основе этого сложного поведения, мы скорее сосредоточимся на тех, что имеют особое отношение к процессу экстремизма, особым случаем которого является насильственный экстремизм. Можно выделить четыре когнитивных механизма, имеющих особое отношение к экстремизму: приобретение знаний, активация знаний, избирательное внимание и торможение внимания.

Фаза приобретения знаний относится к формированию схемы «насилие — значимость», в соответствии с которой насилие ведет к значимости. Процесс активации знаний относится к заполнению схемы и превращение ее в готовую к внедрению. Наконец, избирательное внимание и торможение относятся к сосредоточению внимания на активированной схеме и подавлению возможных отвлекающих факторов, которые могут возникнуть из-за других потребностей, создающих состояние мотивационного дисбаланса.

Насильственный экстремизм состоит из попыток удовлетворить свое стремление к значимости с помощью насильственных действий. Чтобы это произошло, индивид должен сначала установить когнитивную связь между насилием и значимостью. Это сводится к формированию схемы «средства — цели»: если применяются насильственные средства, тогда достигается конечная цель личной значимости. Формирование схемы происходит в процессе обучения и последующего вывода, в котором гипотеза о том, что насилие вознаграждается значимостью, подтверждается соответствующими доказательствами [7; 30]. Важно отметить, что такие доказательства могут принимать различные формы: индивиды могут почерпнуть их из собственного опыта, из наблюдения за действиями других и из бесед с заслуживающими доверия значимыми другими. В случае насильственного экстремизма доказательства того, что насилие является законным и вознаграждается почитанием, обычно предлагаются в культурологически приемлемом

и идеологически нагруженном нарративе, переданном заслуживающим доверия источником.

Индивиды часто не знают об истинных причинах своего поведения, потому что те являются неявными и недоступными сознанию. Вместо этого обычно приписывают поведение легкодоступным «явным» причинам, которые имеют хороший объяснительный смысл в данном контексте [30]. Такая же динамика развития объяснения причинно-следственных связей вполне может относиться к лицам, что совершали насильственные действия в отношении других. Вполне вероятно, индивид не осознает, что это стремление к собственной значимости в конечном счете движет его поведением. Вместо этого он приписывает свое поведение преданности националистическим, этническим, религиозным или социальным убеждениям, явно не осознавая, что это всего лишь средство, служащее его фундаментальному стремлению к значимости — конечной движущей силе его поведения [14; 1Хотя тема значимости и не всегда присутствует у индивида в осознанном виде, формирование самой схемы значимости насилия является важным и необходимым этапом в порождении такой формы поведения, как насильственный экстремизм. Чтобы явление проявилось в поведении, сначала необходимо активировать и запустить эту схему. Когнитивный механизм активации знаний задействован на протяжении всего процесса радикализации и играет ключевую роль в пробуждении мотивации значимости, в определении возможных способов ее удовлетворения. Активация может происходить как на уровне цели, так и на уровне средств, причем их сочетание увеличивает вероятность насильственного поведения.

Процесс активации знаний предполагает доступность в памяти данной конструкции знаний и возможность ее запуска благодаря стимулам в окружающей индивида среде.

Легкость активации определяет степень ее доступности (потенциал). Доступность, в свою очередь, определяется степенью, в которой исходная конструкция в настоящее время мотивационно соответствует индивиду. Цель личной значимости имеет большое мотивационное значение для большинства, поскольку проистекает из таких базовых потребностей, как компетентность [18] или контроль [33]. Однако индивиды могут быть мотивированы другими базовыми потребностями, например, биологическими потребностями в питании, утолении жажды, или психогенетически обусловленными потребностями в интимной близости, поиском новизны, принятии. Подпитка конструкта значимости внешними стимулами может вывести его на передний план до такой степени, что вытеснит альтернативные потребности. В реальных условиях такая подготовка может достигаться различными способами, но самый популярный — проповеди и наставления харизматичных лидеров. Как правило, призывы пропагандистов на коллективно бессознательном уровне активируют цель унижения их референтной группы противником, и эти призывы свидетельствуют о потере значимости членами группы. При этом восстановление значимости может быть активировано воспоминаниями о личных неудачах, а также чрезмерно повышенных ожиданий успешного достижения значимости. Все цели имеют свое значение и компонент

ожидания. Стимуляция повышенного ожидания значимости через пропаганду насильственных действий против недоброжелателей также увеличивает активацию этой цели [20].

Чем сильнее когнитивная связь между целью и средством, тем более вероятно, что подготовка цели приведет к вероятной активации выбора конкретного средства. Средство воспринимается как предпочтительное, когда более никакие другие средства не связаны с целью (совместимая связь), или когда средство, которое служит основной цели, негативно ассоциируется с другими целями (несовместимая связь) [26; 27]. А несовместимая связь дополнительно сигнализирует о приверженности поставленной цели. Воинствующие экстремисты часто считают, что насилие — это единственный способ вернуть себе значимость. С другой стороны, возникает ощущение, что насилие контрпродуктивно, поскольку требует пренебречь другими базовыми потребностями (безопасность, выживание). Убеждение в том, что насилие является лучшим или единственным эффективным средством для восстановления значимости, постоянно поддерживается и усиливается соответствующей идеологией внутри референтной группы индивида. Это усиливает связь между значимостью и насилием и увеличивает вероятность активации средств насилия всякий раз, когда активируется цель значимости.

Активация любой когнитивной конструкции оказывает последующее воздействие на мысли или действия. Активация конструкта значимости может усилить склонность индивида интерпретировать двусмысленные замечания и поведение других как снижение его значимости (пренебрежение, оскорбление), или наоборот, как повышение значимости (комплимент, признание). Это также может повысить вероятность чрезмерного приписывания враждебных намерений иным группировкам. Также могут инициироваться эмоциональные конструкции, связанные с достижением или недостижением значимости (стыд, уныние). Все эти параметры будет избирательно направлять внимание.

Активированные цели направляют внимание и влияют на то, как распределяются ресурсы внимания. При этом большая часть ресурсов выделяется конструкциям и их функциям, прямо или косвенно соответствующим активной цели. Учитывая ограниченный характер когнитивных ресурсов, это приводит к отвлечению внимания от других тем, не имеющим отношения к цели. Более того: активация цели приводит к определенному типу внимания, который не только облегчает восприятие стимулов, относящихся к цели, но и создает нисходящее ограничение, перекрывающее способность улавливать другую информацию, не относящуюся к цели. Подобная невнимательность может принимать такие поразительные формы, как неспособность заметить человека в необычном костюме или самолет, движущийся перед глазами [34]. И при активации нескольких целей повышенная активация определенных целей приведет к отвлечению внимания от других целей (эффектом притяжения цели). Такие механизмы избирательности внимания играют важную роль в радикализации поведения. Сосредоточение внимания на личной значимости может отвлечь внимание от проблем комфорта и безопасности и позволить совершать рискованные поступки, противоречащие этим потребностям.

Избирательное внимание сосредоточено только на некоторых (внутренних или внешних) стимулах и отвлечено от других. Однако часто простого отвлечения внимания может быть недостаточно, и требуется также активное его подавление. Феномен «невнимательной слепоты» показал, что для выполнения своей задачи участники не только поднастраивали свое внимание к стимулам, связанным с текущей целью, но также подавляли стимулы, связанные с альтернативными целями [34]. Подобным же образом активация основных целей, к которым стремится индивид, препятствует доступности альтернативным целям. И чем более важная основная цель и чем больше приверженности к ней, тем сильнее защита или подавление альтернатив. Такое торможение эффективно действует за пределами осознанности до такой степени, что человек может не воспринимать некоторые визуальные, слуховые или тактильные стимулы, что и объясняет неосведомленность о некоторых аспектах своего окружения или даже невосприимчивость к физической боли, когда индивид сосредоточен на своей всепоглощающей миссии [35].

Наряду с этим также требуется усилие по сдерживанию, поскольку в случае насильственного экстремизма игнорируются именно базовые потребности, они вполне могут соперничать за свое внимание с доминирующей. Удовлетворение базовых потребностей имеет важное значение для человеческого благополучия, поэтому сосредоточение внимания на доминирующей, способствующей экстремизму потребности может потребовать значительных усилий, направленных на подавление базовых потребностей. Именно потому, что альтернативные потребности являются базовыми, они рано или поздно заявят о себе и привлекут внимание. Таким образом, сохранение сосредоточенности на доминирующей потребности может потребовать активных усилий по подавлению. Здесь можно провести аналогию с базовой потребностью в питании, проявляющейся через голод. Хотя поглощенность другой доминирующей потребностью, скажем, увлекательной интеллектуальной деятельностью, может на некоторое время отвлечь внимание от голода — это состояние будет лишь временным. Рано или поздно голод даст о себе знать и проникнет в сознание.

Чтобы поддерживать концентрацию внимания на определенной теме, исключая другие, механизмы избирательного внимания требуется дополнить механизмами активного подавления, а это очень трудоемкий процесс. Соответственно, экстремизм любого рода сопряжен с психологическими трудностями, влекущими за собой необходимые затраты энергии торможения. Как следствие, чем более экстремальным является поведение, чем сильнее нарушается психологическое равновесие, тем меньше индивидов, которые обладают исключительной способностью к саморегуляции, способных поддерживать данное поведение в течение длительного времени. Например, среднее время, которое адепты проводят в неонацистских ультраправых организациях в Европе, составляет около десяти лет. Выход из группы сильно коррелирует с возрастом, что свидетельствует о естественном возрастном процессе ее членов. Кривая возраста экстремиста предполагает, что распространенность преступной деятельности достигает максимума в подростковом возрасте и снижается в возрасте сере-

дины двадцати лет. Это как раз возрастные рамки максимальной концентрации энергии. Большинство прекращает совершать преступные деяния по следующим ключевым причинам: взросление, вступление в брак и рождение детей, получение законной стабильной работы, переоценка издержек и выгод от совершения преступления [36]. Другими словами, с возрастом в фокусе осознания индивида появляются иные потребности для последующей активации на замену доминирующим, в результате чего начинается постепенное восстановление мотивационного баланса, который обеспечивает гармоничное удовлетворение основных потребностей [30; 37].

Выводы

Процессы обучения, активации знаний, избирательного внимания и торможения играют принципиальную роль во всех видах экстремизма, включая насильственный экстремизм. Активизация и сосредоточение внимания на доминирующей потребности происходит за счет торможения альтернативных потребностей, которые также требуют внимания. Поэтому, чтобы вывести их из фокуса внимания ради поддержки экстремального поведения, требуется постоянное вложение усилий и энергии в процессы торможения. Все эти процессы вместе создают чрезвычайно сильную нагрузку на мотивационную систему, вследствие чего экстремизм ограничен во времени и проявляется небольшим числом участников.

Стремление к насильственному экстремизму влечет за собой подавление альтернативных забот о безопасности и комфорте, сочувствия и сострадания к другим. Когда последние опасения приглушаются, ранее запрещенные насилие и агрессия становятся приемлемыми вариантами поведения. Их дополнительная привлекательность проистекает из их исторической роли в установлении физического доминирования и социального статуса, а также в их легитимации с помощью идеологических нарративов, принятых в референтных группах.

Понимание когнитивных механизмов, лежащих в основе насильственного экстремизма, можно использовать для получения информации о способах противодействия экстремизму. Это может потребовать:

1) реактивации основных мотивационных проблем (базовых потребностей и ценностей), ограничивающих средства для достижения значимости, запрещая насилие;

2) активации альтернативных экстремизму просоциальных способов достижения значимости, совместимой с вновь возникшими целями;

3) подтверждение вновь обретенных потребностей через получение подтверждений и нарративов в общении со значимыми другими [16].

Рассмотренные в данной статье когнитивные процессы не единственные, которые могут быть ответственны за развитие и распространение насильственного экстремизма. Мы выбрали для изучения конкретные механизмы, в связи с их специфической ролью в системе целей индивида, однако могут быть и дополнительные данные, которые стоит рассмотреть в этом контексте.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на определение взаимосвязей между психологическими детерминантами экстремизма как формой когнитивной радикализации и так называемой «Темной триадой» (макиавеллизм, психопатия, нарциссизм). Предполагается, что будут обнаружены положительные связи между «темными» личностными чертами и поддержкой радикальных взглядов. Также интересно исследовать роль склонности к насилию как посредника взаимосвязи между «темными чертами» личности и склонностью к экстремизму. Результаты исследований способов формирования склонности к экстремизму и склонности к насилию могут быть использованы как при формировании прогностических моделей, так и при разработке профилактических программ и вмешательств.

Литература

1. *Бовина И.Б., Бовин Б.Г., Тихонова А.Д.* Радикализация: социально- психологический взгляд (Ч. I) // Психология и право. 2020. Т. 10. № 3. С. 120–142.
2. *Бовин Б.Г., Бовина И.Б., Тихонова А.Д.* Радикализация: социально- психологический взгляд (Ч. III) // Психология и право. 2021. Т. 11. № 1. С. 181–194.
3. *Глухова В.А., Мальцева А.С.* Специфика личностных конструктов специалистов экстремальных сфер деятельности (на примере сотрудников МЧС и МВД России) // Психология и право. 2021. Т. 11. № 2. С. 2–16.
4. *Гайворонская И.Б., Фомина Т.Ф., Аманжолова Б.А.* Вербовка в экстремистские и террористические организации посредством сети Интернет // Психология и право. 2020. Т. 10, № 4. С. 152–165.
5. *Тихонова А.Д., Бовин Б.Г., Бовина И.Б.* Радикализация: социально- психологический взгляд (Ч. II) // Психология и право. 2020. Т. 10. № 4. С. 214–230.
6. Making sense of suicide missions / ed. by D. Gambetta. Oxford: Oxford University Press, 2005. 378 p.
7. Social psychology: Handbook of basic principles / ed. by E.T. Higgins, A.W. Kruglanski. New York: The Guilford Press, 1996. P. 133–168.
8. *Дворянчиков Н.В., Бовин Б.Г., Бовина И.Б.* Оценка риска радикализации в подростково-молодежной среде: потенциал социально-психологического знания // Психология и право. 2022. Т. 12. № 2. С. 207–223.
9. *Дебольский М.Г., Мельникова Д.В., Месниченко А.С.* Выявление психических состояний несовершеннолетних обвиняемых и осужденных как предпосылка профилактики их деструктивного поведения // Психология и право. 2020. Т. 10. № 2. С. 35–50.
10. *Дозорцева Е.Г., Ошевский Д.С., Сыроквашина К.В.* Психологические, социальные и информационные аспекты нападений несовершеннолетних на учебные заведения [Электронный ресурс] // Психология и право. 2020. Т. 10, № 2. С. 97–110.
11. *Коняхин В.П., Петровский А.В., Батютина Т.Ю.* Предупреждение экстремизма в молодежной среде: поиск оптимальной модели // Общество: политика, экономика, право. 2021. № 10. С. 36–41.
12. *Кузнецова А.С., Хавыло А.Е.* Психологические детерминанты отношения мо-

лодежи к экстремистской деятельности // Психология и право. 2021. Т. 11. № 3. С. 33–46.
13. *Курашинова А.Х.* Сетевые факторы формирования экстремистских установок у молодежи // Пробелы в российском законодательстве. 2020. Т. 13. № 4. С. 52–56.
14. *Протасова И.Н., Сычев О.А., Аношкин И.В.* Ценностные и моральные основы правового нигилизма молодежи [Электронный ресурс] // Психология и право. 2020. Т. 10. № 3. С. 158–173.
15. *Тхазеплов Р.Л.* Факторы распространения молодежного экстремизма в условиях трансформирующихся российских реалий // Пробелы в российском законодательстве. 2021. Т. 14. № 4. С. 41–44.
16. *Рузавина А.К.* Определение экстремизма в современном научном дискурсе // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Политология. Религиоведение. 2021. Т. 35. С. 9–15.
17. *Anderson J.R.* The Architecture of Cognition. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1983. P. 46–57; 134; 139; 212–226.
18. *Deci E.L., Ryan R.M.* The «what» and «why» of goal pursuits: Human needs and the self determination of behavior // Psychological Inquiry. 2000. Vol. 11. N 4. P. 227–268.
19. *Higgins E.T.* Beyond pleasure and pain: How motivation works. Oxford, UK: Oxford University Press, 2013. 554 p.
20. The multifinality constraints effect: How goal multiplicity narrows the means set to a focal end / C. Kopetz, T. Faber, A. Fishbach [et al.] // Journal of Personality and Social Psychology. 2011. Vol. 100. N 5. P. 810–826.
21. *Oetingen G., Pak H.-j., Schnetter K.* Self-regulation of goal setting: Turning free fantasies about the future into binding goals // Journal of Personality and Social Psychology. 2001. Vol. 80. N 5. P. 736–753.
22. *Shah J.Y., Friedman R., Kruglanski A.W.* Forgetting all else: On the antecedents and consequences of goal shielding // Journal of Personality and Social Psychology. 2002. Vol. 83. N 6. P. 1261–1280.
23. *Смирнов А.М.* Самосуд как индикатор деструктивных процессов в современном российском обществе // Психология и право. 2020. Т. 10. № 1. С. 84–91.
24. Countering Violent Extremism (CVE) Literature Review / M. Nasser-Eddine, B. Garnham, K. Agostino [et al.]. Edinburgh, Australia: Australian Government, Department of Defence, Command and Control Division, Defence Science and Technology Organisation (DSTO). 2011. P. 9.
25. *Jasko K., LaFree G., Kruglanski A.* Quest for significance and violent extremism: The case of domestic radicalization // Political Psychology. 2017. Vol. 38. N 5. P. 815–831.
26. To the fringe and back: Violent extremism and the psychology of deviance / A.W. Kruglanski, K. Jasko, M. Chernikova [et al.] // American Psychologist. 2017. Vol. 72. N 3. P. 217–230.
27. Says who? Epistemic authority effects in social judgment / A.W. Kruglanski, A. Raviv, D. Bar-Tal [et al.] // Advances in Experimental Social Psychology / ed. by M.P. Zanna. Elsevier Academic Press, 2005. Vol. 37. P. 345–392.

28. *Stern J.* Terror in the name of god: Why religious militants kill. New York: Harper Collins, 2003. 368 p.
29. *Fiske S.T.* Social beings: Core motives in social psychology. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2010. 694 p.
30. *Никитская Е.А.* Использование конфессионально-педагогических форм работы с несовершеннолетними в воспитании патриотизма и профилактике экстремизма // Психология и право. 2021. Т. 11/ № 1. С. 150–162.
31. *Кроз М.В., Ратинова Н.А.* Ценностные ориентации преступников- террористов // Психология и право. 2022. Т. 12, № 2. С. 99–110.
32. *Сафуанов Ф.С., Докучаева Н.В.* Особенности личности жертв противоправных посягательств в Интернете // Психология и право. 2015. Т. 5. № 4. С. 80–93.
33. *Higgins E.T., Rholes W.S., Jones C.R.* Category accessibility and impression formation // Journal of Experimental Social Psychology. 1977. Vol. 13. N 2. P. 141–154.
34. What you see is what you set: Sustained inattentional blindness and the capture of awareness / S.B. Most, B.J. Scholl, E.R. Clifford [et al.] // Psychological Review. 2005. Vol. 112. N 1. P. 217–242.
35. *Mack A., Rock I.* Inattentional blindness. Cambridge, MA: MIT Press, 1998. 273 p.
36. *Gottfredson M.R., Hirschi T.* A general theory of crime. Stanford, CA: Stanford University Press, 1990. 316 p.
37. *Богданович Н.В., Делибалт В.В.* Профилактика девиантного поведения детей и подростков как направление деятельности психолога в образовательных учреждениях // Психология и право. 2020. Т. 10. № 2. С. 1–14.

Юбилейное научное издание

Антология научных трудов Научного центра психического здоровья

под редакцией
проф. Т.П. Клюшник и проф. В.Г. Каледы

Том 3

Художник Д.Е. Бикашов
Корректор А.Г. Васильева

Подписано в печать 20.04.24.
Формат 70x100/16. Бум. офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 51,5. Тираж 300 экз.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр психического здоровья»
(ФГБНУ НЦПЗ)
Москва, Каширское шоссе, 34

ISBN 978-5-6051423-2-4




ПСИХИАТРИЯ
Том I
Под редакцией
А. С. Тиганова
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ РАМН
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПСИХИАТРОВ
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПСИХОПАТОЛОГИИ и КЛИНИКИ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ
Под редакцией академика РАН А.Б.Смулевича
Российская Академия Медицинских Наук
Научный Центр Психического Здоровья РАМН
ДЕПРЕССИИ И КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА
Под редакцией профессора А.Б. Смулевича
Религиозность и клиническая психиатрия
IMC RCP
Материалы Первой Московской Международной конференции
А.С. Тиганов
2-е издание
ОБЩАЯ ПСИХОПАТОЛОГИЯ
Курс лекций
АФФЕКТИВНЫЕ и ШИЗОАФФЕКТИВНЫЕ ПСИХОЗЫ
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО И ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ
нормативы
риск патологии
организация помощи
Методические рекомендации
Под редакцией Г.В. Козловской
ПСИХИАТРИЯ
PSYCHIATRIYA
ОРГАНИЗАЦИЯ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ
А.Б. Смулевич
РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ
ПСИХИАТРИЯ
PSYCHIATRIYA
КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ
ЛЕЧЕНИЕ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ
И.Ю. ЮРОВ, С.Г. ВОРСАНОВА,
ГЕНОМНЫЕ И ХРОМОСО
БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬН
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОБЩЕСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПОМОЩИ в ПСИХИАТРИИ:
ИСТОРИЯ и СОВРЕМЕННОСТЬ
Под редакцией Т. А. Солохиной, В. В. Нечаевой
ПСИХИАТРИЯ
PSYCHIATRIYA
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ПСИХОПАТОЛОГИЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ
И БИОЛОГИЧЕСКА
ПСИХИАТРИЯ
КЛИНИЧЕСК
ПСИХОЛОГ
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ
ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ
Том 19-№1-2021
А.С. Тиганов
ТВОРЧЕСТВО И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ
РАЗМЫШЛЕНИЯ КЛИНИЦИСТА
Психические нарушения в детском возрасте
Психическая депривация


ПСИХИАТРИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК
Под редакцией
А.С. Тиганова
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
В МОНИТОРИНГЕ ПАЦИЕНТОВ
С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХОЗАМИ
(«Нейро-иммуно-тест»)
Медицинская технология
КЛИНИКО-
БИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ РАССТРОЙСТВ
АУТИСТИЧЕСКОГО
СПЕКТРА
Под редакцией
Н.В. СИМАШКОВОЙ,
Т.П. КЛЮШНИК
В.Г.Каледа
Психопатология
юношеского
возраста
КАТАТОНИЯ
история и современность
мультидисциплинарное исследование
Под редакцией
академика РАН
А.Б. Смулевича
ШИЗОФРЕНИЯ
ПОД РЕДАКЦИЕЙ
АКАДЕМИКА РАН А.Б. СМУЛЕВИЧА
Руководство
по гериатрической
психиатрии
Под редакцией проф. С.И.Гавриловой
В. П. КРИТСКАЯ
Т. К. МЕЛЕШКО
ПАТОПСИХОЛОГИЯ
ШИЗОФРЕНИИ
Ivan Iourov · Svetlana Vorsanova
Yuri Yurov Editors
Human
nterphase
hromosomes
И.Н. Мирошниченко
ОСНОВЫ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ
АКТУАЛЬНЫЕ
ПРОБЛЕМЫ
подростково-юношеской
психиатрии
#Эндогенные психические расстройс
Материалы Всероссийской конференции мол
ученых, посвященной памяти академика
АМН СССР А. В. Снежневского
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ШИЗОФРЕНИЯ
ДЕТСКИЙ
И ПОДРОСТКОВЫЙ
ВОЗРАСТ
ЦИТОГЕНЕТИКА
И МОЛЕКУЛЯРН
ЦИТОГЕНЕТИКА
АУТИЗМА
монография
Раннее
детство:
психологическая абилитация
и профилактика нарушений
психического развития