

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15>

УДК 616.895.8; 616.89-02; 616-002

Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели)

Клюшник Т.П.¹, Смуглевич А.Б.^{1,2}, Зозуля С.А.¹, Воронова Е.И.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Резюме

Цель: на основе анализа многолетних результатов клинических и биологических исследований ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (НЦПЗ), а также данных зарубежных исследований молекулярных основ нейроиммунных взаимосвязей представить главные положения новой клинико-биологической модели шизофрении, устанавливающей связи между нарушениями биологических процессов и формированием позитивных и негативных расстройств в общем психопатологическом пространстве шизофрении. **Материал и метод:** по ключевым словам «шизофрения», «биологические гипотезы шизофрении», «нейровоспаление», «нейродегенерация», «позитивные расстройства», «негативные расстройства», «нейроиммунные взаимосвязи», «катаболизм триптофана», «активация микроглии» проведен анализ публикаций из баз PubMed/MEDLINE, РИНЦ и других источников за последние 10 лет в сопоставлении с результатами клинико-биологических исследований шизофрении в НЦПЗ. **Результаты:** сопоставление и анализ современных биологических гипотез шизофрении свидетельствуют о том, что наиболее перспективными для решения задачи установления связей между нарушениями нейробиологических процессов и психопатологическими особенностями шизофрении выступают иммунологические исследования. В рамках новой клинико-биологической модели ключевая роль отводится процессу нейровоспаления, который определяет патогенез как негативных, так и позитивных расстройств по различным, хотя и взаимосвязанным, молекулярным механизмам. В основе одного из этих механизмов, ассоциированного с развитием обратимых позитивных симптомокомплексов, лежит дисбаланс в нейротрансмиттерных системах, формирующийся вследствие влияния провоспалительных цитокинов на катаболизм триптофана. Другой механизм, определяющий развитие негативных симптомокомплексов, связан с влиянием цитотоксических метаболитов на процессы нейродегенерации. **Заключение:** новая клинико-биологическая модель шизофрении устанавливает парадигму взаимосвязи между нарушениями в сфере биологических процессов, определяемых нейровоспалением/воспалением, и формированием основных процессуальных дименсий — позитивных и негативных расстройств в общем психопатологическом пространстве шизофрении. Эта модель позволяет уточнить некоторые общие положения, относящиеся к фармакотерапии шизофрении и купированию негативных расстройств, а также является основой для разработки новых подходов к ранней диагностике, клиническому и социальному прогнозу.

Ключевые слова: шизофрения; нейровоспаление; позитивные и негативные расстройства.

Для цитирования: Клюшник Т.П., Смуглевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15>

Конфликт интересов отсутствует

Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model)

Klyushnik T.P.¹, Smulevich A.B.^{1,2}, Zozulya S.A.¹, Voronova E.I.^{1,2}

¹FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

STATE OF THE ART

Summary

The objective: of the study was to present the main provisions of a new clinical and biological model of schizophrenia, which establishes links between disorders in the field of biological processes and the formation of positive and negative in the general psychopathological space of schizophrenia on the basis of the analysis of long-term results of clinical and biological research of the Mental Health Research Centre. **Material and method:** by keywords "schizophrenia", "biological hypotheses of schizophrenia", "neuroinflammation", "neurodegeneration", "positive disorders", "negative disorders", "neuroimmune relationships", "catabolism of tryptophan", "activation of microglia", publications from PubMed/MEDLINE databases, RSCI and other sources were analyzed over the past 10 years in comparison with the results of clinical and biological studies of schizophrenia at the Mental Health Science Center. **Results:** comparison and analysis of current biological hypotheses of schizophrenia indicates that immunological studies are the most promising for solving the problem of establishing links between disorders of neurobiological processes and

psychopathological specificities of schizophrenia. Within the framework of the new clinical and biological model, a key role is assigned to the process of neuroinflammation, which determines the pathogenesis of both negative and positive disorders by various, albeit interrelated, molecular mechanisms. One of these mechanisms, associated with the development of reversible positive symptom complexes, is based on an imbalance in the neurotransmitter systems, which is formed as a result of the effect of proinflammatory cytokines on tryptophan catabolism. Another mechanism that determines the development of negative symptom complexes is associated with the influence of cytotoxic metabolites on the processes of neurodegeneration. **Conclusion:** a new clinical and biological model of schizophrenia establishes a paradigm of the relationship between disorders in the sphere of biological processes determined by neuroinflammation/inflammation and the formation of the main procedural dimensions — positive and negative disorders in the general psychopathological space of schizophrenia. This model makes it possible to clarify some general provisions related to the pharmacotherapy of schizophrenia and the relief of negative disorders, and also serves as the basis for the development of new approaches to early diagnosis, clinical and social prognosis.

Keywords: schizophrenia; neuroinflammation; positive and negative disorders.

For citation: Klyushnik T.P., Smulevich A.B., Zozulya S.A., Voronova E.I. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15>

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Создание клинко-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, A.B. 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 клинко-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 предрасположенностью, 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 Е. Краепелина, 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, агрегация 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 нейробиологических гипотез шизофрении, содержащих попытки выстраивания клинко-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 противомикробной 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. Ключник), 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 иммунцитов, 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, эксцитотоксичность, агрегация 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 позитивных 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 нейротрансмиссивными 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 клинко-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 клинко-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

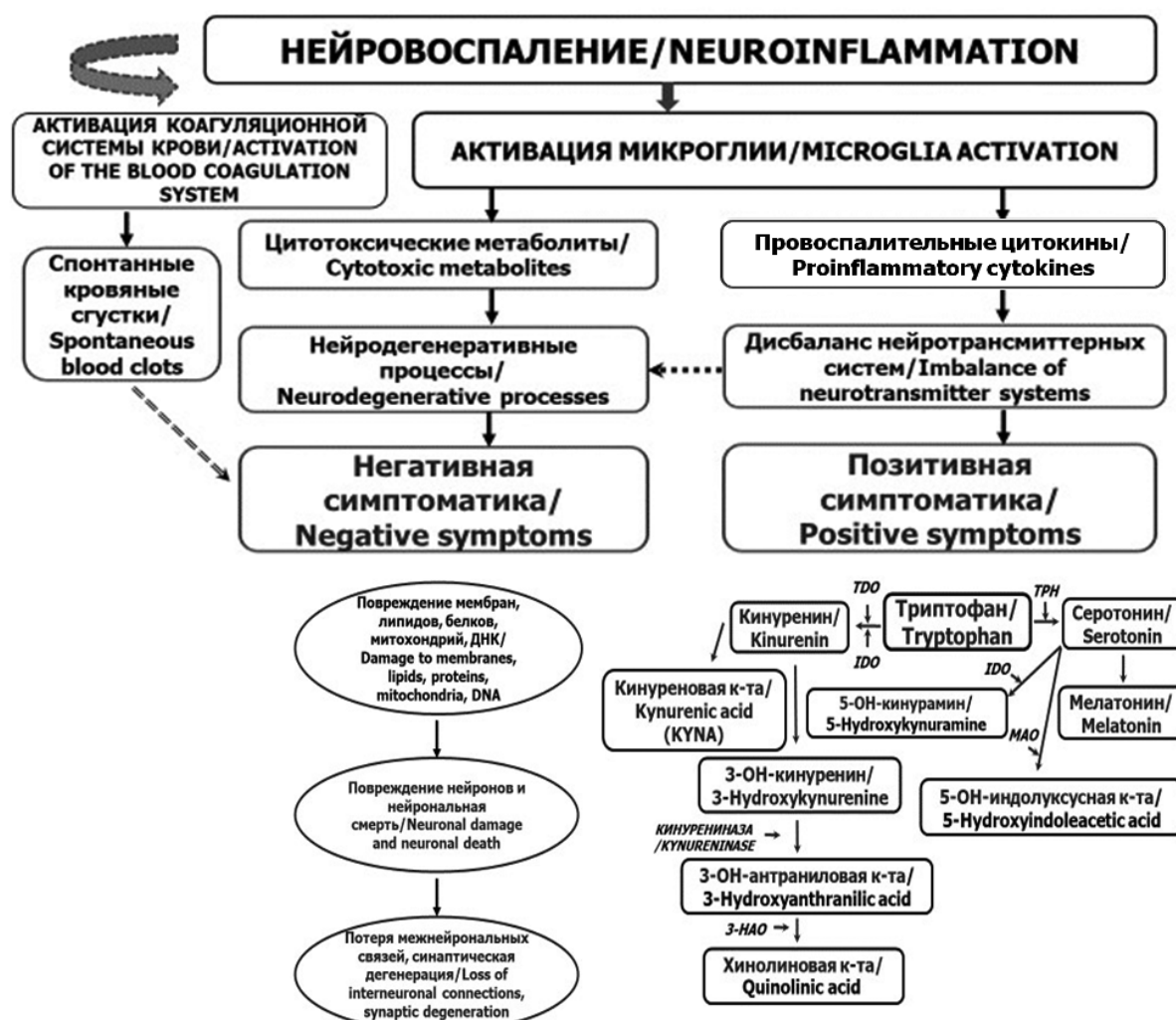


Рис. 1. Молекулярные механизмы развития негативной и позитивной симптоматики при шизофрении
Fig. 1. Molecular mechanisms of development of negative and positive symptoms in schizophrenia

патохарактерологическими структурами¹. Расстройства 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.

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. Rooijzen 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 «центральных»², наиболее патогномичным 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, диссоциация 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).

¹ Принятие новой парадигмы означает отказ от ранее выдвигавшихся концепций 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).

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.

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 эксацербаций, 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 клинко-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 медикаментозное 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/REFERENCES

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. DOI: 10.3389/fnins.2014.00395

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. DOI: 10.1038/mp.2017.33
3. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15–33. DOI: 10.1002/wps.20693
4. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: The glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37:4–15. DOI: 10.1038/npp.2011.181
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. DOI: 10.1159/
6. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiology background of negative symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*. 2015;265(7):243–258. DOI: 10.1007/s00406-015-0590-4
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. DOI: 10.1038/nature16549
8. Rund BR. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*. 2009;63:196–201. DOI: 10.1080/08039480902767286
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. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/j.schres.2007.12.472>
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. DOI: 10.1016/j.schres.2008.06.023
12. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. DOI: 10.3390/molecules24081583.PMID: 31013638
13. 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- α 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. DOI: 10.1007/s12035-020-01882-w
14. Wagner H. Endogenous TLR ligands and autoimmunity. *Adv. Immunol*. 2006;91:159–173. DOI: 10.1016/S0065-2776(06)91004-9.
15. 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. DOI: 10.1016/j.schres.2018.07.019
16. 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. DOI: 10.1093/schbul/sbx035
17. 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. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)00122-9
18. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull*. 2018;44(5):973–982. DOI: 10.1093/schbul/sby024
19. Снежневский АВ. Шизофрения. Клиника и патогенез. М., 1969. Snezhnevsky AV. Schizophrenia. Clinic and pathogenesis. M., 1969. (In Russ.).
20. Ключник 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 имени С.С. Корсакова*. 2014;114:2:37–41. Kliushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA, Shypilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37–42. (In Russ.).
21. Смудевич АБ. Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении. М.: МЕДпресс-информ, 2020. Smulevich AB. Negative Disorders in Schizophrenia. M.: MEDpress-inform, 2020. (In Russ.).
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. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.11.010
23. Fazio F, Lionetto L, Curto M, Iacovelli L, Cavallari M, Zappulla C, Olivieri 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. DOI: 10.1038/srep17799
 24. 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. DOI: 10.1093/schbul/sbw221
 25. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(1):193–215. DOI: 10.1038/npp.2016.199
 26. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2019;24(8):1583. DOI: 10.3390/molecules24081583
 27. Hoirisch-Clapauch S, Amaral OB, Mezzasalma MA, Panizzutti R, Nardi AE. Dysfunction in the coagulation system and schizophrenia. *Transl. Psychiatry.* 2016;6(1):e704. DOI: 10.1038/tp.2015.204
 28. Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016;26(4):297–303. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.12.001
 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 имени С.С. Корсакова.* 2019;1:45–49. Brusov OS, Simashkova NV, Karpova NS, Faktor MI, Nikitina SG. Thrombodynamic parameters of hypercoagulation of blood in children with childhood autism and schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;1:45–49. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911901145
 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 имени С.С. Корсакова.* 2020;12:86–91. DOI: 10.17116/jnevro202012012186 Brusov OS, Oleichik IV, Karpova NS, Faktor MI, Sizov SV. Correlation of thrombodynamic parameters of coagulation and negative syndromes in patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;12:86–91. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202012012186
 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. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.07.013
 32. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology.* 2017;112(PtB):297–306. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.020
 33. Weinberger DR. Future of days past: neurodevelopment and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2017;43(6):1164–1168. DOI: 10.1093/schbul/sbx118
 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. DOI: 10.1016/j.schres.2017.02.018
 38. Молочек АИ. Психореактивные механизмы при шизофрении. Проблемы судебной психиатрии. М., 1941. Вып. 3:94–117. Molochek AI. Psychoreactive mechanisms in schizophrenia. Problems of forensic psychiatry. M., 1941. Is. 3:94–117. (In Russ.).
 39. Снежневский АВ. Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. М., 1972. Snezhnevsky AV. Schizophrenia. Multidisciplinary study. M., 1972. (In Russ.).
 40. Андросова ЛВ, Михайлова НМ, Зозуля СА, Дупин АМ, Ключник ТП. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;114(12):60–64. DOI: 10.17116/jnevro201411412160-64 Androsova LV, Mikhaylova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Inflammatory markers in schizophrenia in aged. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;114(12):60–64. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201411412160-64
 41. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J. Neuroinflammation.* 2020;17(1):56. DOI: 10.1186/s12974-020-1721-z

Сведения об авторах

Клюшник Татьяна Павловна, профессор, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории нейрo-иммунологии, директор ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Смулевич Анатолий Болеславович, академик РАН, доктор медицинских наук, заведующий отделом по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ИКМ ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

E-mail: absmulevich@list.ru

Зозуля Светлана Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Воронова Евгения Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и психосоматики ИКМ ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

E-mail: voronova_e@mail.ru

Information about the authors

Tatyana P. Klyushnik, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Anatoly B. Smulevich, Professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Head of Department, Sechenov University, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

E-mail: absmulevich@list.ru

Svetlana A. Zozulya, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Evgeniya I. Voronova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Sechenov University; Leading Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

E-mail: voronova_e@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Клюшник Татьяна Павловна/Tatyana P. Klyushnik

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Дата поступления 12.11.2020 Received 12.11.2020	Дата рецензии 20.12.2020 Revised 20.12.2020	Дата принятия 21.12.2020 Accepted for publication 21.12.2020
--	--	---