



Новые данные о природе генетического полиморфизма и их значение для теоретических моделей шизофрении

Данные о наследственности при шизофрении говорят о передаче предрасположенности к этому заболеванию. Считается, что природа предрасположенности обусловлена феноменом генетического полиморфизма, который распространяется на весь геном человека. Эта точка зрения послужила созданию теории "внутреннего токсикоза". Но генетические исследования показали, что ответственность за генетический полиморфизм несет в себе главная генетическая система гистосовместимости человека. Эта самая полиморфная генетическая система осуществляет контроль ряда физиологических функций, таких как репродуктивность, иммунитет, распознавание клеток. Анализ литературы позволяет утверждать, что функции контролируемые этой генетической системой при шизофрении нарушены. На этом основании предлагается теоретическая модель шизофрении, основанная на предположении о несбалансированности при этом заболевании генетического полиморфизма главной генетической системы гистосовместимости человека. Предполагается, что в основе шизофрении лежит частичная потеря человечеством биологических механизмов распознавания сексуальных партнеров, иммунный конфликт в системе "мать-плод", отсутствие специфичности и низкое качество иммунитета в раннем детстве.

Ключевые слова: шизофрения, генетический полиморфизм, наследственность, главная генетическая система гистосовместимости, репродуктивность, иммунитет, теоретическая модель

Objedkow Victor

The new data on the nature of genetic polymorphism and their value for theoretical models of schizophrenia .

The data on a heredity at schizophrenia speak about transfer of predisposition to this disease. It is considered, that the nature of predisposition is caused by a phenomenon of genetic polymorphism which is distributed to all by a gene of the person. This point of view has served creation of the theory of " an internal toxicosis ". But genetic researches have shown, that the responsibility for genetic polymorphism major histocompatibility complex bears in itself the person. This most polymorphic genetic system carries out the control over physiological functions, such as reproduction, immunity, recognition of cells. The analysis of the literature allows to assert, that physiological functions controllable by this genetic system at schizophrenia are broken. On this basis the theoretical model of schizophrenia based on the assumption of imbalance at this disease of genetic polymorphism of major histocompatibility complex of the person is offered. It is supposed, that in a basis of schizophrenia partial loss by mankind of biological mechanisms of recognition of sexual partners, the immune conflict in system "mother - fruit", absence of specificity and poor quality of immunity in the early childhood lays.

Key words: schizophrenia, genetic polymorphism, a heredity, major histocompatibility complex, reproduction, immunity, theoretical model.

Шизофрения является одним из наиболее тяжелых психических заболеваний, которое характеризуется прогрессирующим течением и проявляется дезинтеграцией мышления, нарушениями эмоционально-волевых функций и поведения. Заболеваемость составляет 10–70 человек на 100000 тыс. населения, распространенность — 3–4 на 1000, риск заболевания в течении жизни — около 1%. Обычно шизофрения начинается в позднем подростковом или юношеском возрасте и представляет собой хроническое заболевание, чаще всего приводящее к инвалидности. Эпидемиологические исследования указывают на увеличение числа тяжелых исходов за истекшее десятилетие и это при том, что шизофрения занимает одно из ведущих мест среди всех болезней человека в качестве причины инвалидности среди лиц до 30 лет. Эти уточненные данные явились причиной включения научных исследований шизофрении в круг наиболее приоритетных задач ВОЗ [3, 51]. Научой уже накоплен большой фактический материал по распространенности шизофрении в различных странах, социально-экономических группах и в различных типах семей. Изучена сезонность рождения подверженных шизофрении, связь этой болезни с полом, урбанизацией, иммиграцией и сопутствующими болезнями. Выявлены социальные и биологические факторы риска. В руках ученых имеются результаты нейровизуализации головного мозга страдающих шизофренией и первые итоги молекулярно-генетических исследований. Между тем, природа шизофрении остается неясной и уже традиционно рассматривается как «научная головоломка». Экспертами ВОЗ в этой связи был подготовлен ряд рекомендаций по дальнейшим исследованиям шизофрении, включая такой необходимый элемент как конструкция теоретических моделей этого заболевания. Особо подчеркивается, что планируемые исследования шизофрении должны опираться на континуальные многомерные теоретические модели взамен категориально-дихотомических ввиду того, что полученные научные данные не соответствуют модели шизофрении как «естественной нозологической единицы», как ее впервые представил Э. Крепелин [38]. Целью настоящей статьи является изложение ряда суждений в рамках поиска адекватной времени теоретической модели шизофрении, позволяющей представить роль, последовательность и значение различных факторов этой болезни. Обратимся прежде к фундаментальным понятиям теоретического моделирования в биологии и медицине.

В последнее время в биологии и медицине возрос интерес к моделированию патологических состояний как к самостоятельному направлению научной работы. Под моделью в данном контексте понимают мысленную (знаковую, концептуальную) систему, которая опосредованно отражает совокупность факторов (факторный принцип моделирования), воспроизводящих и имитирующих медико-биологический объект на разных уровнях его самоорганизации с целью получения информации. Теоретические модели необходимы для проникновения в сущность скрытых явлений, обновления и обогащения содержания базовых понятий и расширения сферы эмпирического опыта. Главная цель создания теоретических моделей заключается в поиске направления дальнейших научных исследований, ибо эмпирическое наблюдение само по себе не может быть достаточным инструментом для этого. Моделирование предназначено и для более глубокого проникновения в суть вещей, чем то, которое может быть достигнуто путем анализа только детерминированных связей и построенных на их основе эмпирических моделей.

Необходимость создания теоретических моделей объясняется известной автономностью эмпирического и теоретического разделов медицины. Механизм образования теоретических моделей — результат не только познания, но и различных видов абстрагирования (отождествления, идеализации, аналогизирования, прогнозирования, опережающего отражения). Роль процесса абстрагирования в создании моделей заключается и в отвлечении от сложности и многообразия изучаемых признаков с их рациональным упрощением (аппроксимация), отождествлением с уже исследованными объектами и доказанными закономерностями, включая проекцию представлений из смежных областей знаний. Абстрагирование как инструмент создания теоретических моделей также связано с идеализацией предположений, что обусловлено необходимостью формализации рассуждений. Формализация в процессе моделирования — необходимость строгого следования системе правил или концепции (системный принцип моделирования), т. е. способу фиксации логической структуры фрагмента знаний [13]. В качестве системного подхода при конструировании теоретической модели шизофрении обратимся к закономерностям эволюционной биологии. Одной из центральных идей популяционной генетики

является мысль о принципиальной возможности проекции представлений о механизмах возникновения болезни в обществе на органный, клеточный и собственно генетический уровни. Остановимся на кратком обзоре популяционной генетики шизофрении конца 60-х годов. К этому времени роль наследственности в возникновении шизофрении являлась окончательно доказанной и большинство ученых склонялось к теории семейного наследственного детерминизма. В ее пользу говорили существование семейных форм болезни, зависимость риска заболеть шизофренией от степени родства с больным человеком, более высокий морбидный риск у приемных детей от больных родителей. Казалось бы шизофрения является семейным заболеванием, распространяющимся в соответствии с законами классической генетики [39, 40, 47]. Однако широкие популяционные исследования показали, что у 89% больных шизофренией родители здоровы, а у 63%(!) вообще никто из родственников любой степени родства не страдает этой болезнью [36]. Исследования свидетельствуют, что по целому ряду причин больные шизофренией не воспроизводят генетический материал в количестве, которое соответствует распространенности этого заболевания в популяции. Против простого воспроизводства шизофрении направлен целый ряд жестких факторов социального отбора, препятствующих передаче генетического материала от поколения к поколению. Речь идет о более чем в два раза превышающий общепопуляционный уровень смертности у больных шизофренией, социальный дрейф, внутреннюю и внешнюю стигматизацию. В различных странах у пациентов с шизофренией существуют совершенно различные условия для создания семьи и воспроизводства потомства. В современной Норвегии и США пациенты с шизофренией почти так же часто вступают в брак и оставляют потомство, как и здоровые члены общества. Между тем, это никак не сказывается на распространенности шизофрении по сравнению с теми странами, где в отношении таких пациентов существует практика социальной изоляции [3, 51]. Все это ставит под сомнение генетическую обусловленность шизофрении в ее классическом, «менделевском» понимании. Даже повышенная уязвимость монозиготных лиц рассматривается скорее против генетической теории, так как число расхождений при этом крайне велико. Важно, что и при семейных формах шизофрении генеалогия болезни полностью лишена структуры, а случаи заболевания в семье обнаруживаются только у трети больных [45]. Против часто встречающегося мнения о прямолинейной «передаче» шизофрении от поколения к поколению говорят результаты «чудовищного эксперимента» в нацистской Германии. На основании «Закона об охране от наследственно больного потомства» там с 1934 по 1945 гг. было уничтожено несколько сотен тысяч психически больных, большинство из которых страдали шизофренией, а их родственники, по меньшей мере 300 тысяч человек, насильственно стерилизованы. Однако уже в конце 50-х годов популяция страдающих шизофренией восстановилась, что невозможно объяснить передачей болезни по наследству [32].

Пытаясь найти теоретическое объяснение эпидемиологическим аспектам шизофрении, многие исследователи в 70-е годы прошлого века обратили внимание на теорию генетического полиморфизма. Данная теория возникла в 40-е годы в трудах американского ученого Е. Форда, который предположил, что группы крови обладают свойствами, на которые действует естественный отбор. Понятие «генетический полиморфизм» ученый связывал с процессом селективного отбора генетических мутаций, в силу чего в популяциях возникают особи с разным уровнем биохимического полиморфизма, определяющего врожденную резистентность или предрасположенность к отдельным заболеваниям и формам реагирования. В 60-е годы Е. Форд вносит существенное дополнение к своей теории. Его суть заключалась в утверждении «преимущества гетерозигот» как основного механизма естественного отбора в популяциях [34]. Идея нашла тогда широкую поддержку и получила развитие. В 70-е годы японские ученые Kimura M. и Ohta T. предложили гипотезу «нейтральной эволюции белков и нуклеиновых кислот», основная суть которой заключается в том, что «причиной белкового полиморфизма является случайный генетический дрейф нейтральных мутаций». Нейтральные мутации приобретают, по мнению ученых, «отборное» значение, включаясь в системы сцепленных генов, только после чего приобретают значение селективных факторов. В соответствии с этими представлениями, генетический полиморфизм распространяется на весь геном человека, создавая резерв пластичности и гибкости, обеспечивая генетический гомеостаз организма и преимущества в отборе. При этом, чем большей частотой аллельных вариантов обусловлен генетический

полиморфизм, тем более сбалансирован его характер и тем в большей степени он подвержен действию отбора [41]. Большой группой ученых теория генетического полиморфизма была использована для создания общей теоретической модели болезней предрасположения. Фундамент этой теории заключается в утверждении, что болезни предрасположения определяются отдельными системами генетического полиморфизма и поддерживаются в популяции за счет селективного преимущества гетерозигот [23, 24, 25]. Полиморфизм — благо для популяции, несет неизбежные издержки в форме «болезней предрасположения», к которым, как стали считать очень многие ученые, следует относить и шизофрению. В соответствии с данной концепцией генетическая сущность шизофрении сводится к наличию генетического груза, скрытого в гетерозиготном состоянии по многим локусам и поддерживаемого селективным преимуществом гетерозигот [5, 6, 9, 19, 31]. Хорошо известна метафорическая форма этой мысли, высказанная известным ученым в области эпидемиологии шизофрении Gottesman I.I.: «Шизофрения — жертва генетического груза, которую платит индивидуум за генетическое разнообразие популяции» [37]. Теория генетического полиморфизма послужила платформой для создания концепции шизофрении как «эндотоксикоза». Центральной идеей этой разделяемой многими коллегами концепции является воздействие на головной мозг больных шизофренией токсических субстанций, детерминируемых комбинативным генетическим спектром, который формируется в процессе естественного отбора согласно обозначенным выше теориям из популяционной генетики. Теоретическая модель «эндогенного токсикоза» исходит из того, что генетическая предрасположенность к шизофрении заключается в полигенных комплексах, скрытых в гетерозиготном состоянии по многим локусам и поддерживаемого селективным преимуществом гетерозигот. Их совокупность образует комбинативный спектр из регулярных генокопий, трансляция которого в структуру белков приводит к биохимическому полиморфизму, обуславливающему эндотоксикоз. Обменные сдвиги в организме обуславливают диффузный дистрофический процесс токсико-гипоксического характера, формирующий патопластический фундамент для шизофренической симптоматики. Теория «эндогенного токсикоза» заложила методологическую основу исследований шизофрении в конце 60-х годов прошлого столетия. Эти исследования, согласно стержневой идее концепции, были направлены на поиск характерного для шизофрении комбинативного генетического спектра. Так как прямых методов изучения генетического материала еще не было создано, поиск искомого спектра осуществлялся путем сравнения полиморфизма белковых систем у больных шизофренией со здоровыми. Другим направлением исследований явился поиск токсических продуктов во внутренних средах страдающих шизофренией. За истекшие несколько десятилетий белково-азотистый обмен у страдающих шизофренией был изучен достаточно полно и уже в 90-х годах появились работы по кластерному и факторному анализу результатов таких работ, проведенных в лабораториях всего мира. Исследованию подвергся полиморфизм не только естественных продуктов нуклеиновых кислот-белков, но и их производных — жиров и углеводов. Направление в науке, получившее название биохимическая генетика, пока не позволило обнаружить биологические маркеры болезни и идентифицировать специфичный для шизофрении генетический комбинативный спектр. Биохимические исследования шизофрении в течении трех десятков лет не привели к убедительным доказательствам антигенной специфичности шизофрении. Сошлемся на некоторые публикации. В итоговом литературном обзоре видный специалист в области патохимии шизофрении проф. Морковкин В.Н. пишет, что «ни в одной серии работ не было получено однозначного ответа на вопрос о специфичности только для шизофрении каких-либо белковых субстанций» [14]. Исследования биохимической природы шизофрении действительно часто обнаруживали высокую вариабельность показателей метаболизма при этом заболевании. Однако другие исследования привели к данным, несопоставимым с вышеуказанной концепцией. Сопоставление метаболического полиморфизма с клиническими параметрами и резистентностью к лекарствам обнаружило разные типы сопряженности клинико-биохимических показателей при шизофрении. Исследования показали, что биохимическое разнообразие является формообразующим для различных типов течения шизофрении и определяет характер резистентности к нейролептикам. Причем в континууме клинико-биологических вариантов шизофрении обнаруживается спектр страдающих этим заболеванием со стабильными непалиморфными показателями обмена веществ [18], что не соответствует представлениям о

биохимическом полиморфизме как первопричине шизофрении. В литературе появились и итоговые работы по изучению токсических субстанций при рассматриваемом заболевании. В одном из недавно опубликованных и наиболее полных обзоров литературы по данной тематике, а так же на основании собственных исследований, сотрудники Московского НИИ психиатрии приходят к выводам об отсутствии при шизофрении первичных нарушений обмена веществ и соответственно специфичных токсических метаболитов. Авторы называют комплекс вторичных по сути причин развития интоксикации при шизофрении, ни одна из которых не является по сути эндогенной [20]. Необходимо отметить и изменения, произошедшие в самой эволюционной биологии. Тезис о эволюции живых организмов в направлении гетерозигот как единственного пересмотрен.

Исследования Bodmer W., получившие признание в 1998 году показали, что в популяционных процессах полиморфизм большинства белковых систем не играет существенной роли. Генетический полиморфизм всего человеческого генома обеспечивается уровнем полиморфизма одной генетической системы: МНС (Major Histocompatibility Complex) и контролируемых ею антигенов HLA (от Human Leukocyte Antigens). Именно этой системе и принадлежит основная роль в естественном отборе. Роль системы МНС на популяционном уровне в процессе отбора ученый объясняет экспрессией части локусов этой системы во всех типах клеток организма. Определенная часть локусов МНС экспрессируется в любом типе клеток, что делает эту генетическую систему в этом смысле уникальной [30].

По современным представлениям система МНС обеспечивает выживание человека как вида в условиях эндо- и экзогенной агрессии, осуществляя контроль за репродукцией, взаимоотношениями в системе мать–плод, за специфичностью и качеством иммунного ответа и за взаимодействием всех ядродержащих клеток организма, включая контакт: нейрон-синапс. С помощью системы МНС реализуется целостность организма. Внедрение в исследования системы МНС новых молекулярно- генетических методов позволило значительно расширить представления о молекулярной структуре системы МНС, в результате чего были открыты новые гены этой системы и их аллели [33]. Предположение о том, что болезни предрасположения, обусловленные популяционно-демографическими процессами, имеют прямое отношение к полиморфизму системы МНС уже нашло подтверждение при изучении таких болезней как инсулинзависимый сахарный диабет и ревматоидный артрит [29, 35].

Полиморфизм системы МНС, как показали исследования, определяет специфичность и качество иммунного ответа. Специфичность иммунного ответа имеет место при соответствии структуры чужеродных антигенов участкам молекулы МНС. Благодаря такому важнейшему свойству системы МНС, как ее полиморфизм, стала возможна взаимная комплементарность иммунодоминантных сайтов молекул огромного числа чужеродных агентов и конкретных антигенов гистосовместимости. Иммунная система непрерывно отслеживает генетически чужеродную информацию, сравнивая и сопоставляя ее с генетической структурой системы МНС. Если информация об антигене обеспечена полиморфизмом системы МНС, иммунный ответ реализуется высокопрофессиональными иммунокомпетентными клетками, а если нет, то иммунная защита происходит при преимущественном участии неспецифических факторов иммунитета [22]. С понятием специфичности иммунного ответа тесным образом связано понятие «качество иммунного ответа». Участие в иммунном ответе высокопрофессиональных иммунных клеток гарантирует и высокое качество иммунного ответа, а преобладание в нем неспецифических факторов означает и ухудшение качества. Понятие «низкое качество иммунного ответа» соответствует так же его незавершенности [26].

Исследования иммунитета при шизофрении проводились как правило в рамках инфекционно-аллергической и вирусной теорий патогенеза этого заболевания [7, 4, 11, 46]. Большой обзор исследований иммунного статуса больных шизофренией серологическими методами с описанием истории вирусной теории шизофрении содержится в монографии Васильевой О.А. [7].

Исследования показали [27], что головной мозг страдающих шизофренией содержит генетический материал многих нейротропных вирусов в большем количестве, чем в контрольных исследованиях у психически здоровых. О существовании сложной и пока не совсем ясной взаимосвязи между шизофренией и генетически чужеродным окружением говорит такой аспект, как сезонность рождения страдающих шизофренией. Имеется сообщение [42, 48] о преобладании

среди больных родившихся в конце зимы либо в начале весны. О низком качестве иммунитета при шизофрении косвенно свидетельствует настоящая эпидемия этого заболевания у второго поколения эмигрантов в Великобританию из стран Афро-Карибского бассейна. По данным Harrison и соавт. (1988) показатели тщательно диагностированной шизофрении среди жителей Ноттингема афро-карибского происхождения были в шесть раз выше, чем у коренного населения, при этом большинство заболевших были эмигрантами второго поколения. То, что заболеваемость возросла во втором поколении, исключает патогенетическую роль психологического стресса, связанного с фактом эмиграции. Наиболее удовлетворительное объяснение этому явлению находят в изменении «антигенной» структуры среды обитания [28]. Физиологическая роль системы МНС не ограничивается генетическим контролем за иммунитетом. Эта система обеспечивает целостное функционирование всего организма. При этом антигенам HLA класса I принадлежит функция узнавания всеми клетками организма друг друга, что обеспечивает их взаимодействие, включая взаимодействие: нейрон-синапс. По-видимому патопластический дефект при шизофрении возникает на ранних онтогенетических этапах в результате нарушения взаимного узнавания нейронов. Установлено, что при этом заболевании увеличена плотность синапсов (число синапсов в единице объема ткани) на шипиках и стволах дендритов в шестом слое префронтальной коры. Наиболее высокие показатели плотности синапсов обнаружены у молодых больных с преобладанием негативных расстройств. Данный показатель не коррелирует ни с терапией нейролептиками, ни с длительностью болезни. При этом морфологических признаков разрушения ткани мозга и изменения цитоархетиктоники, характерных, например, для нейроинфекций, при шизофрении не обнаруживается [49]. По-видимому, увеличение числа синапсов отражает процесс регенерации в результате повреждения нейронов и нарушения в результате этого их взаимного узнавания (E. Roberts, P.D. Wall). При этом видимых морфологических изменений в нейронах при увеличении числа синапсов между ними может не наблюдаться. Исследование приспособительных возможностей живых объектов показывает, что первая из этих возможностей заключается в увеличении структур клетки из числа имеющихся при возрастании интенсивности биосинтетических процессов без патоморфологических изменений. И только когда наличной материальной базы оказывается недостаточно, патопластический дефект формируется за счет разрушения тканей [15]. Таким образом, если патопластическим субстратом шизофрении является уже произошедший процесс регенерации, квалификация ее как «текущего» процесса может быть подвергнута сомнению. Важный аргумент в пользу того, что симптомы шизофрении отражают скорее декомпенсацию первично сформировавшегося дефекта, чем текущий процесс, содержится в результатах магнитно-резонансной томографии их головного мозга [50], а также в результатах клинических исследований ранних проявлений этой болезни. Наличие первичного дефекта у предрасположенных к шизофрении проявляется задолго до болезни изменением общей реактивности, снижением вегетативно-инстинктивного и общего психического тонуса, дезинтеграцией постурально-моторного развития на фоне низкого мышечного тонуса, преходящей неврологической патологией с симптомами вегетативной дисфункции, сенсорными, вестибулярными и проприоцептивными отклонениями, неравномерностью развития когнитивной, аффективной и социально-коммуникативной сфер. Эти симптомокомплексы, степень выраженности каждого из которых может быть индивидуально различной, составляют структуру нервно-психической дезинтеграции и представляют собой клиническое выражение шизофренического генотипа в первые годы жизни [10].

В литературе активно дискутируется роль полиморфизма системы МНС в репродукции человека на модели мать–плод. Ребенок, находящийся в утробе матери, содержит часть антигенов, полученных от отца, и против них иммунная система матери должна развивать иммунный ответ. МНС-несоответствие между матерью и плодом следует подозревать в случаях, когда самое тщательное обследование женщин при акушерской патологии не позволяет выявить каких-либо видимых оснований. Примечательно также, многие из этих женщин в новых браках имеют нормальную беременность [1, 22].

Научная информация о генетическом полиморфизме, рассмотренном через призму отношений мать–плод, чрезвычайно важна для интересующихся природой шизофрении по следующим причинам. Исследования возможной связи шизофрении и акушерской патологии указывают на

наличие такой связи, особенно в случаях с более ранним началом. С шизофренией коррелируют низкий вес при рождении, короткий период вынашивания и наличие перинатальных осложнений. Анализируя сведения об особенностях родов в ФРГ (9000 случаев) Muller H.G., Kleider W. обнаружили, что сезонное увеличение случаев рождения лиц, заболевших шизофренией, совпадает с увеличением количества родившихся недоношенными [43]. Мета-анализ подобных исследований показывает, что низкая масса тела при рождении является умеренным, но четко установленным фактором риска развития шизофрении. Исследователи считают, что связь акушерских осложнений и уровня заболеваемости шизофренией свидетельствует о том, что факторы семейного накопления болезни определяют и предрасположенность к акушерской патологии [44].

Результаты эпидемиологических исследований шизофрении показали, что риск шизофрении достоверно выше в генетических изолятах и в местах с генетически мозаичным населением. Так, высокая заболеваемость шизофренией установлена в следующих районах с низким индексом миграции населения: полуострове Истрия в Хорватии, во многих селах Северного Кавказа, Ирландии, островитян Полинезии, индейцев в США, аборигенов Австралии, в северной части Норвегии. Заболеваемость шизофренией высока и у генетически мозаичного населения. Так, в некоторых районах крупных городов США шизофренией болеют более 10% населения. Значительный интерес для предварительных выводов представляют и сведения о семьях страдающих шизофренией. Родственники больных шизофренией в одном из типов таких семей подвержены как и сами больные социальной дезадаптации. Рядом исследований установлено, что в таких семьях отмечались близкородственные браки. Признаки застоя и накопления гомозигот наблюдаются при низком уровне миграции населения в течении жизни всего трех поколений, что коррелирует с ростом заболеваемости шизофренией. При этом, многие люди, вступающие в брак, по характеру их генетического спектра, не подозревая этого, фактически являются родственниками. В других семьях, напротив, у родни больных наблюдаются признаки высокой стеничности и жизнестойкости, что расценивается как свидетельство их принадлежности к гетерозиготам. Речь идет о повышенной устойчивости к аллергии, инфекциям и злокачественным новообразованиям. В литературе имеются сообщения о высоком проценте музыкально и художественно одаренных детей в потомстве некоторых страдающих шизофренией женщин, повышенной плодовитости сибсов, высокой продолжительности жизни племянников и племянниц [3, 8, 17, 51].

Подытоживая все вышеизложенное, можно сделать следующие замечания:

Предрасположенность индивидуума к шизофрении изначально существует в форме несбалансированности главной генетической системы гистосовместимости человека. Ее следует рассматривать как результат генетически неудачного брака родителей этого человека, рекомбинация генов МНС от которых у него не позволяет получить максимально возможной информации об антигенной структуре среды обитания. Такие «генетически неудачные» браки обусловлены частичной «потерей» людьми биологических механизмов распознавания генетически оптимальных сексуальных партнеров. Такой индивидуум находится в изначально худших условиях в непрерывной борьбе, которую все биологические объекты ведут непрерывно за свою генетическую индивидуальность и автономность. Риск несбалансированности системы МНС определяется популяционно-демографическими процессами и выше в генетических изолятах и у генетически мозаичного населения.

Уже на ранних онтогенетических этапах несбалансированные по системе МНС индивидуумы вынуждены энергично использовать неспецифические формы иммунного ответа против тех генетически чужеродных субстанций, о структуре которых они «не осведомлены». При шизофрении ими являются разнообразные нейротропные вирусы, проникшие в мезо-кортикальную и мезо-лимбическую области головного мозга на ранних онтогенетических этапах развития. Для конкретного человека решающим является несоответствие структуры его системы МНС структуре конкретного вирусного штамма. В отличие от вирусной теории шизофрении настоящая модель исходит из того, что инфекционные агенты быстро, но неэффективно подавляются проникающими в эти области через гематоэнцефалический барьер неспецифическими иммунными факторами: активными макрофагами, цитокинами: интерферонами и интерлейкинами, фракциями комплемента и неспецифическими антителами.

Это вынужденная в такой ситуации мера: использовать с силой универсальные механизмы вместо специфических. Такая особенность иммунного ответа обуславливает повреждение собственными активными субстанциями мембранных структур нервных клеток включая антигены HLA класса 1, ответственных за контакт: нейрон-синапс. Нарушение узнавания нервных клеток друг другом происходит так же из-за незавершенности иммунного ответа, в силу чего вирусные ДНК полностью не элиминируются и «встраиваются» в их собственную ДНК, что изменяет антигенную структуру клеток головного мозга. Нарушение взаимного узнавания влечет компенсаторную перестройку нейрональных сетей в обозначенных областях головного мозга и формирование особого типа энцефалопатии без изменения citoархетиктоники, цитометрических изменений и разрушения клеточных органелл, как это бывает при нейроинфекциях.

Предрасположенность к шизофрении предопределяется повреждением отделов мозга, ответственных за мыслительные, эмоциональные и моторные процессы.

Свой вклад в предрасположенность к шизофрении вносят акушерско-гинекологические факторы. Хотя роль этих факторов остается недостаточно определенной, важно, что они неслучайны и являются звеном общей цепи событий, предопределенных несбалансированным характером системы МНС.

В первые годы жизни компенсаторно сформировавшийся дефект проявляет себя изменением общей реактивности, снижением вегетативно, инстинктивного и общего психического тонуса, дезинтеграцией моторного развития на фоне низкого мышечного тонуса, преходящей неврологической патологией с симптомами вегетативной дисфункции, сенсорными, вестибулярными и проприоцептивными отклонениями, неравномерностью развития когнитивной, аффективной и социально-коммуникативной сфер. Реактивность иммунной системы, дефекты в которой сыграли решающую роль в предрасположении к болезни, у взрослеющих тем временем детей улучшается за счет развития у них иммунологической памяти, а так же иных восстановительных и компенсаторных процессов в этой системе.

Заболит ли конкретный предрасположенный человек шизофренией зависит не от причинных, а триггерных (пусковых) факторов. Ими, судя по литературе, могут стать особого типа семейные отношения, гормональная перестройка, переутомление, употребление алкоголя или даже «солнечный удар». Триггерные факторы столь же многообразны как и причинные.

В заключение следует сказать о том, что новые данные о природе генетического полиморфизма позволяют создать целый ряд новых теоретических моделей шизофрении альтернативных теории эндогенного токсикоза. В приведенной выше схеме не учитывалась такая важная функция системы МНС, как генетический контроль гибели клеток (апоптоза). Изучение физиологических функций системы МНС при шизофрении позволяет с надеждой смотреть на перспективу объяснения природы этого во всех отношениях тяжелого заболевания.

1. Алексеев Л.П., Федорова О. // Иммунология. – 1981. – № 4. – С. 13.

2. Афанасьев В.Г. Мир живого: Системность, эволюция и управление. – М: Полит. издат, 1986. – 334 с.

3. Барбато А. Шизофрения и здравоохранение. – Киев: Сфера, 1998. – 58 с.

4. Бутома Б.Г. К вопросу об иммунологических маркерах уязвимости// Психологические и психиатрические проблемы клинической медицины: Сб. науч. тр., посвящ. 100-летию кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ им. Академика И.П. Павлова. – СПб., 2000. – С. 47–48.

5. Вартамян М.Е. Биологические нарушения и их генетическая детерминация // Шизофрения. Мультифакториальное исследование. – М., 1972. – С. 338–380.

6. Вартамян М.Е. Современные проблемы генетики психиатрических заболеваний // Проблемы медицинской генетики: сб. ст. – М., 1970. – С. 495–509.

7. Васильева О.А., Семке В.Я., Крюкова Л.К. Антитела к вирусам при шизофрении. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 85 с.

8. Генетические и эволюционные проблемы психиатрии / В.Г. Колпаков, М.С. Рицнер, Н.А. Корнетов и др.; Отв. ред. А.С. Тимофеев. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1985. – 255 с.

9. Гиндилис В.М. Генетика шизофренических психозов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.18. – М., 1979.

10. Горюнова А.В. Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении: проспективное исследование детей раннего возраста из группы высокого риска по

шизофрении: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18, 14.00.13 / Науч. центр псих. здоровья РАМН. – М., 1995. – 44 с.

11. Интерферон и другие цитокины при основной нервно-психической патологии / Н.Н. Найденова, В.Я. Семке, Т.И. Неведимова, Т.П. Ветлугина, Л.П. Якугенок. Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Прилож. № 1. – С. 85–87.
12. Калайков И.Д. Цивилизация и адаптация. – М.: Прогресс, 1984. – 240 с.
13. Куприй В.Т. Моделирование в биологии и медицине: Философский анализ. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1989. – 188 с.
14. Морковкин В.М., Картелишев А.В. Патохимия шизофрении (патогенетические, диагностические и прогностические аспекты). – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
15. Регенерация нервной ткани / Под ред. Ф.Дж. Сейла, Э. Герберта, Б.М. Карлсона. – Амстердам; Нью-Йорк; Оксфорд, 1987. – 498 с.
16. Рогожникова О.А. Особенности иммунитета у нелеченных больных впервые диагностированной шизофренией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / РАМН. Науч. центр психич. здоровья. – М., 1992. – 19 с.
17. Семенов С.Ф., Семенова К.А. Иммунологические основы патогенеза нервных и психических заболеваний. – Ташкент: Медицина, 1984. – 336 с.
18. Скугаревский А.Ф. Реактивность и резистентность к терапии больных шизофренией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.18 / НИИ общей и судебной медицины им. В.П. Сербского. – М., 1988. – 44 с.
19. Сорокина Т.Т. Наследственный биохимический полиморфизм, его роль в психической патологии // Наследственное предрасположение к психическим заболеваниям: Сб. тр. – Мн., 1981. – С. 3–15.
20. Узбеков М.Г., Мисионжник Э.Ю. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств // Рос. психиатр. журнал. – 2000. – № 4. – С. 56–65.
21. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 4–12.
22. Харрис Г. Основы биохимической генетики человека / Под ред. И.Б. Збарского. – М.: Мир, 1973. – 327 с.
23. Шеппард Ф.М. Естественный отбор и наследственность: Пер. с англ. – М.: Просвещение, 1970. – 216 с.
24. Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции: Теория стабилизирующего отбора. – М.: Наука, 1968. – 451 с.
25. Яздовский В.В., Дмитриева Н.Г., Алексеев Л.П. Динамика пролиферативного ответа лимфоцитов на митогенные лектины и анти-СД 3-антитела в культурах цельной крови и выделенных клеток у здоровых людей // Иммунология. – 1994. – № 5. – С. 21–24.
26. 1-st Symposium on the Neuroimmunology of Schizophrenia and Bipolar Disorder. Baltimore, Maryland, November 3–4, 1995 // J. Neurovirol. – 1996. – Vol. 2, № 3. – P. 195–223.
27. A prospective study of severe mental disorder in Afro-Caribbean patients / G. Harrison, D. Owens, A. Holton et al. // Psychol. Med. – 1988. – Vol. 18, № 3. – P. 643–657.
28. Auger I., Lepecuchel L., Mugnier B., Roudier J. // 14-th European Histocompatibility Conference. – Montpellier, 2000. – P. 35.
29. Bodmer W. // HLA 1997 / Eds P. Terasaki, D.Gjertson. – 1988. – P. 1–7.
30. Cavalli-Sforzei L.L., Brodmer W.E. The Genetic of human populations. – San-Francisco, 1971.
31. Doner K., Der Krieg gegen die psychisch Kranken. Psychiatrie-Verlag, Rehburg-Loccum, 1980.
32. Dupont B., Kettering S. // 14-th European Histocompatibility Conference. – Montpellier, 2000. – P. 33.
33. Ford E.B. Ecological genetics. – London, 1964.
34. Gergely P. // Allergol. Clin. Immunol. Intern. – 2000. – Vol. 353. – P. 357–360.
35. Gottesman I.I. Schizophrenia genesis: the origins of madness. – New York, 1991.
36. Gottesman I.I., Shields J. A Poligenie theory of schizophrenia // Proc. Nat. Sei. – 1965. – Vol. 58, № 1. – P. 199–205.

37. Hafner H. New perspectives in the epidemiology of schizophrenia // Jearch for the causes of schizophrenia / H. Hafner, W.F. Gattaz. – Berlin: Springer-Verlag, 1990. – Vol. 2. – P. 408–431.
38. Heston L.L. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers // Br. J. Psychiatry. – 1966. – Vol. 112, № 489. – P. 819–825.
39. Kallmann F.J. The genetics of Schizophrenia. – New York: Augustin, 1938.
40. Kimura M., Ota P. Protein polymorphisms as a phase of molecular evolution // Nature. – Vol. 29, № 5285. – P. 467–469.
41. Mednick S.A., Parnas J., Schulsinger F. The Copenhagen High-Risk Project, 1962-86 // Schizophr. Bull. – 1987. – Vol. 13, № 3. – P. 485–495.
42. Muller H.G., Kleider W. A hypothesis on the abnormal seasonality of schizophrenic births // Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. – 1990. – Vol. 239, № 5. – P. 331–334.
43. Obstetric complications and familial morbid risk of psychiatric disorders / M. Marcelis, J. van Os, P. Sham et al. // Am. J. Med. Genet. – 1998. – Vol. 81, № 1. – P. 29–36.
44. Schoenewolf G.J. The persistence of the belief that magness is Hereditary // Contemp. Psychother. – 1996. – Vol. 26, № 4. – P. 379–390.
45. Sekinna T., Kolyaskina G., Tsutsulkovskaya M.Va. The immune system alterations in schizophrenia, schizoffective and affective psychoses // Biol. Psychiat. – 1997. – Vol. 42, № 1, Suppl. C. 114S.
46. The adopted-away offspring of schizophrenics / D. Rosenthal, P.H. Wende, S.S. Kety et. al. // Am. J. Psychiatry. – 1971. – Vol. 128, № 3. – P. 307–311.
47. Torrey E.F., Rawlings R., Waldman I.N. Schizophrenic births and viral diseases in two states. // Schizophr. Res. – 1988. – Vol. 1, № 1. – P. 73–77.
48. Uranova N.A., Orlovskya D.D., Kolomeets N.S. et al. // Schizophr. Res. – 1997. – Vol. 24, № 1–2. – P. 41–42.
49. Van Horn J.D., McManus I.C. Ventricular enlargement in schizophrenia:A metaanalysis of studies of the ventricle: brain ratio (VBR) // Br. J. Psychiatry. – 1992. – Vol. 160. – P. 687–697.
50. Warner R., de Girolamo G. Шизофрения: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1996. – 191 с.