

ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Д.А. Полянский, В.В. Калинин

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии –
филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России*

Шизофрения – одно из наиболее распространенных психических заболеваний, характеризующееся дисгармоничностью и утратой единства психических функций. Шизофрения проявляется сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататон-гебефренной, аффективной и другой), негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная, социальная отгороженность) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений, и приводящее в большинстве случаев к стойким нарушениям социальной адаптации и трудоспособности.

По данным эпидемиологических исследований распространенность шизофрении оценивается в пределах 0,8–1,0%, а этим заболеванием страдает 45 млн. человек. В России показатели заболеваемости (15,9 на 100 000 нас.) и распространенности (392,0 на 100 000 нас.) шизофрении находятся на уровне среднемировых [22].

Несмотря на достижения мировой психиатрии в области нейробиологии шизофрении и установление некоторых ключевых механизмов действия высокоактивных антипсихотических средств, причины и сущность этого заболевания остаются недостаточно изученными. Вследствие этого до сих пор не существует единой концепции этиологии и патогенеза шизофрении.

На современном этапе развития психиатрии можно выделить две основные группы теорий этиологии и патогенеза шизофрении – психогенеза и биологические теории [21], включающие аутоинтоксикационную, дофаминовую, серотониновую, норадренергическую теории, глутаматергическую, простагландинную, мускариновую гипотезы (гипотезы нарушения баланса нейротрансмиттерных систем), гипотезу свободных радикалов, дизонтогенетическую теорию и иммунологические гипотезы. Иммунологические гипотезы шизофрении основываются в основном на представлениях об аутоиммунных процессах.

Развитие иммунологического направления в биологических исследованиях психических заболеваний тесно связано с прогрессом в фундаментальной иммунологии, оно отражает все этапы развития

иммунологии от первых концепций гуморального иммунитета до современных теорий клеточно-гуморальных взаимодействий при формировании иммунного ответа.

Исследования, проведенные на протяжении ряда десятилетий, убедительно свидетельствуют о вовлечении иммунной системы в патогенетические и патофизиологические процессы при шизофрении [10, 11, 57, 58].

Так, еще с начала XX века начал рассматриваться вопрос о роли иммунной системы в патогенетических механизмах развития шизофрении. Первые работы в данном направлении касались скорее вопросов клеточного иммунитета, учитывая определенные технические ограничения в проведении исследований. В 1903 году были обнародованы данные [32] о повышении уровня Т-лимфоцитов в периферической крови у больных на начальных стадиях развития шизофренического процесса. В 1930 году [33] у больных шизофренией, помимо собственно повышения показателей Т-лимфоцитов в периферической крови, выявлено снижение взаимоотношения Т-лимфоцитов и эозинофилов, а также появились данные о том, что у больных шизофренией отмечается пролонгированная реакция гиперчувствительности. Данные исследования представляют интерес потому, что они проводились еще в эпоху начала применения антипсихотической терапии, что подтверждает точку зрения об изначально существующих нарушениях в иммунной системе у пациентов с шизофренией.

Исследования иммунологически компетентных клеток (лимфоцитов) у больных шизофренией начались во второй половине XX века.

Первоначально механизм развития шизофрении связывали с выработкой в организме больных антител к мозговым антигенам [7, 43].

В начале 60-х годов прошлого века были впервые опубликованы данные о существовании в периферической крови больных шизофренией морфологически измененных лимфоцитов или атипичных лимфоцитов. Речь шла об изменении структуры хроматина их ядра [7, 40], причем атипичные лимфоциты

отмечались преимущественно у пациентов, находящихся в остром психотическом состоянии, то есть в начале болезни или при ее обострении. В последующих работах не обнаруживалось какой-либо связи между появлением атипичных Т-лимфоцитов и этапом течения шизофрении [38].

В работах С.Ф.Семенова, Н.И.Кузнецовой и соавт. [13, 24–26] было установлено, что сыворотка крови больных шизофренией примерно в 1/3 случаев связывает комплемент с нативным антигеном головного мозга человека. Это означает, что в организме больных образуются аутоантигены из ткани мозга и вырабатываются специфические к ним антитела. Клинический анализ позволил авторам прийти к выводу, что антитела в мозговой ткани больных шизофренией находятся преимущественно у длительно болеющих с чертами дефекта в клинической картине.

В связи с выявлением у больных шизофренией в крови мозговых антигенов и противомозговых антител возникает вопрос о возможности отнесения шизофрении к аутоиммунным заболеваниям, хотя правильнее говорить о шизофрении как о болезни, сопровождающейся аутоиммунными реакциями.

К настоящему времени сформировались два главных направления в иммунологии шизофрении: изучение роли мозгоспецифических белков в механизмах формирования аутоиммунных реакций и исследование особенностей иммунологически компетентных клеток при этом заболевании.

По мере развития представлений о механизмах аутоиммунных реакций, внимание исследователей сосредоточилось на изучении особенностей клеточного иммунитета. В дальнейших работах во многом повторялись ранее полученные результаты, но отмечались существенные клинико-иммунологические корреляции [46, 47]. Причины появления в крови больных шизофренией лимфоцитов с измененной морфологией до сих пор не ясны. Существует мнение, что это связано с аутоиммунным процессом. Эта связь вполне вероятна, поскольку некоторые авторы находили атипичные лимфоциты при таких классических аутоиммунных заболеваниях, как ревматоидный артрит, миастения, системная красная волчанка [48]. Другие исследователи предполагали, что появление атипичных лимфоцитов при шизофрении связано с эффектом психотропных препаратов, используемых для лечения больных [36, 38, 57]. Hirata-Hibi и соавт. [46] отрицали это предположение, основываясь на том, что атипичные клетки обнаруживают не только у леченых больных, но и у их здоровых родственников.

Важным разделом изучения состояния иммунологически компетентных клеток при шизофрении явилось исследование количественных соотношений и функциональных особенностей Т-лимфоцитов и их субпопуляций [40]. Однако данные исследований оказались крайне противоречивы. Установлено, что при шизофрении существуют два гене-

тически детерминированных нарушения – наличие антитимоцитарных антител и снижение функции Т-лимфоцитов-супрессоров. Одной из причин неоднозначности полученных результатов могло быть различие в клинической выборке обследуемых больных, недостаточно дифференцированный подход к клинической характеристике больных: больные с хроническим течением и находящиеся в остром психотическом состоянии анализировались как одна группа, при этом часто не учитывалось клиническое состояние больного на момент обследования (приступ, ремиссия). Отличия выявляются при разделении общей группы больных шизофренией по клиническим формам заболевания.

В группе больных параноидной шизофренией были выявлены увеличение числа Т-хелперов и уменьшение числа Т-супрессоров, в группе больных малопрогредиентной шизофренией обнаружено уменьшение общего числа Т-лимфоцитов; число же клеток-киллеров у больных всех групп не отличалось от такого числа у здоровых людей. Данные о снижении функциональной активности Т-лимфоцитов при шизофрении были полностью подтверждены во многих работах [37, 41, 55, 56].

Согласно данным современных иммунологических исследований, число Т-лимфоцитов у больных шизофренией в отличие от здоровых людей несколько повышено [65]. Заметные отличия по числу Т-хелперов и Т-супрессоров выявляются при разделении общей группы больных шизофренией по клиническим формам заболевания [11]. В группе больных параноидной шизофренией выявляется увеличение числа Т-хелперов и уменьшение числа Т-супрессоров, в группе больных малопрогредиентной шизофренией обнаружено уменьшение общего числа Т-лимфоцитов.

При изучении функционального состояния Т-лимфоцитов у больных шизофренией обнаружено снижение пролиферативной активности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию неспецифическими митогенами [7].

Более того, активным индуктором сниженной пролиферативной активности Т-лимфоцитов оказалась сыворотка крови больного и присутствовавшие в ней антитимические антитела. В модельных опытах *in vitro* было продемонстрировано тормозящее действие сыворотки крови больного шизофренией на лимфоциты периферической крови здорового человека: пролиферативная активность этих клеток в ответ на неспецифические митогены в присутствии сыворотки крови больного шизофренией оказалась достоверно сниженной по сравнению с таковой в присутствии аутологичной сыворотки [3, 12, 16, 29]. Это дало основание предположить, что в снижении пролиферативной активности лимфоцитов при шизофрении определенную роль играют антитимические антитела. Такие антитела, активно взаимодействуя с антигенами Т-клеток, могут служить пре-

пятствием для взаимодействия митогена с поверхностными структурами этих же клеток [8, 9, 58, 60].

Аналогичное действие могут оказывать и противомозговые антитела, которые в силу общности антигенов мозга и вилочковой железы (тимуса) также будут взаимодействовать с Т-лимфоцитами.

Само подавление антителами способности лимфоцитов отвечать пролиферацией на стимуляцию митогенами может быть обусловлено как прямым экранированием антителами рецепторов для митогенов, так и цитотоксическим действием антител на часть популяции Т-клеток (нельзя исключить и сосуществование или последовательное проявление обоих этих процессов по мере развития шизофренического психоза).

Данные о снижении функциональной активности Т-лимфоцитов, включая снижение числа CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (Т-супрессоров) лимфоцитов крови при шизофрении, были подтверждены во многих работах [35, 57, 58].

К настоящему времени достаточно известно об участии нейроиммунных нарушений в патогенезе эндогенных расстройств [4, 16, 55, 58].

Нейроиммунные нарушения могут быть связаны как с изменением регулирующего влияния центральной нервной системы на систему иммунитета, так и с дисфункцией иммунокомпетентных клеток, нарушением ими продукции цитокинов, выполняющих ключевую роль в передаче сигнала между нервной и иммунной системами [64, 67].

Как показано в 2011 году [15], иммунные нарушения у больных с параноидной шизофренией характеризуются умеренно выраженной супрессией клеточного иммунитета, включая CD4+ и CD8+ лимфоциты, которая развивалась на фоне активации ряда параметров гуморального иммунитета.

Согласно литературным данным, для больных простой и резидуальной шизофренией характерна инертность иммунных нарушений.

С другой стороны, в группе больных с простой шизофренией отмечалась тенденция к повышению показателей гуморального иммунитета (IgM, IgA, циркулирующие иммунные комплексы), а при резидуальной шизофрении были установлены наиболее низкие значения лимфоцитов CD4+-фенотипа и самый высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Изменения нейроиммунных взаимодействий при шизоаффективном расстройстве с преобладанием депрессивной симптоматики схожи с таковыми при простой шизофрении, а по сравнению с другими формами шизофрении наблюдались самые высокие значения общего количества лимфоцитов, наиболее близкие к норме показатели зрелых Т-лимфоцитов.

Особенности иммунологической реактивности при шизотипическом расстройстве характеризуются ареактивностью как клеточного, так и гуморального иммунитета: наиболее близкие к значениям нормы

были значения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), уровни IgA, ЦИК и фагоцитарной активности нейтрофилов. Преобладание в клинической картине у больных негативной симптоматики по сравнению с продуктивной симптоматикой сопровождается, согласно литературным данным, более выраженной супрессией параметров Т-клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+), более низкими значениями натуральных киллеров CD16+ и фагоцитарной активности нейтрофилов. Также имеют место более высокие показатели лимфоцитов с маркерами поздней активации HLADR и клеток, экспрессирующих Fas-рецепторы готовности к апоптозу CD95+. Для больных шизофренией с ведущей продуктивной симптоматикой характерна умеренная супрессия клеточного иммунитета.

Согласно данным работ последнего десятилетия, при острых состояниях при шизофрении отмечается повышенное общее количество Т-лимфоцитов ($58,4 \pm 16,2$ vs $49,8 \pm 11,2$; $p=0,02$) и количество Т-хелперов (CD4+) ($40,3 \pm 13,5$ vs $33,8 \pm 8,6$; $p=0,03$) по сравнению со здоровыми лицами [47]. Количество Т-супрессоров (CD8+) при новых случаях шизофрении по сравнению со здоровыми лицами снижено ($25,8 \pm 5,1$ vs $30,9 \pm 6,8$; $p=0,02$) [30].

Различные эффекты применения антипсихотической терапии на иммунную систему также являлись предметом интереса многих научных публикаций. Так, известно, что наличие в периферической крови атипичных форм Т-лимфоцитов является результатом приема антипсихотической терапии. Согласно данным литературы [53, 71], хлорпромазин нарушает функционирование Т-лимфоцитов, на третьем месяце приема оланзапина происходит снижение соотношения T4+/T8+ - лимфоцитов в периферической крови. Что касается иных негативных воздействий нейролептиков на иммунную систему, существуют данные о нарушении уровня интерлейкин-6 и интерлейкин-1RA [52], а также, под воздействием препаратов данного класса, происходят изменения содержания (уровня) интерлейкиновых рецепторов. Немаловажными являются данные о неблагоприятном воздействии на белковые структуры, участвующие в процессах дифференцировки Т-лимфоцитов, на фоне приема препаратов галоперидол и клозапин [70].

По настоящее время существуют исследования, связанные с определением как общего числа лимфоцитов в периферической крови, так и содержания субпопуляций лимфоцитов среди пациентов с шизофренией, не принимающих препараты, но данные расходятся: по мнению группы авторов [69], у пациентов с шизофренией повышен уровень Т4-лимфоцитов по сравнению с группой контроля, тогда как все другие показатели не имеют достоверных различий. S.Theodoropoulou и соавторы [68] не нашли никаких статистически значимых различий ни по одному показателю. При сравнении общего уровня лимфо-

цитов и соотношения субпопуляций лимфоцитов до и после антипсихотической терапии на третьей неделе терапии общий уровень Т-лимфоцитов нарастает. Подобные изменения могут объясняться собственно действием антипсихотической терапии, влияние которой на иммунную систему неоднократно обсуждалось ранее [39].

Более того, существуют данные, свидетельствующие о том, что назначение пациентам с шизофренией препаратов с иммуномодулирующим действием не оказывало положительного эффекта на изменения уровня лимфоцитов, тогда как такой препарат как галоперидол, наоборот, демонстрировал лечебный эффект [61]. Подобные наблюдения могут свидетельствовать об изначальных, возникающих до назначения антипсихотической терапии, нарушениях в функционировании иммунной системы. A.Zvara и соавторами было показано, что у больных шизофренией повышен синтез D2+ рецепторов на лимфоцитах в периферической крови, при этом данный процесс не связан с приемом нейролептиков [73].

Исходя из вышеуказанного, существует предположение, что уровень общего содержания лимфоцитов, а также соотношение субпопуляций лимфоцитов, могут являться маркерами (лабораторными показателями), свидетельствующими о качестве терапевтического ответа. К примеру, X.Zhang и соавт. [72] показали, что клиническое улучшение психического состояния у пациентов с шизофренией коррелирует с повышением уровня Т4-лимфоцитов. N.Müller и соавт. [55], к примеру, предполагали, что пациенты с различными клиническими проявлениями основного заболевания будут иметь также различные показатели иммунной системы, то есть речь идет о взаимоотношении психической симптоматики и показателей иммунной системы. Приведенные данные позволяют сделать заключение, что при шизофрении имеет место снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и гиперактивация В-лимфоцитов. Сходные изменения иммунной системы часто наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях и заболеваниях с аутоиммунным компонентом [20, 41].

Одной из функций Т-лимфоцитов является продукция интерлейкина-2. Интерлейкины – это большая группа цитокинов, синтезирующихся в основном Т-лимфоцитами. Интерлейкины выполняют разнообразные функции, но основной является стимуляция деления и дифференцировки в других клетках. Каждый интерлейкин действует на ограниченную группу клеток, экспрессирующую специфические для данного интерлейкина рецепторы. Интерлейкин-1 является центральным медиатором воспалительного процесса, запускает каскад синтеза других медиаторов, в том числе белков острой фазы, а также стимулирует клеточные и гуморальные иммунные реакции [27]. Сам по себе интерлейкин-1 не является фактором роста для Т-лимфоцитов. Механизм его действия заключается в индукции синтеза

интерлейкина-2,4 ростовых факторов, секретируемых Т-хелперами. Кроме того, интерлейкин-1 усиливает экспрессию рецепторов к интерлейкину-2, что создает условия для аутокринной регуляции пролиферации Т-хелперов. Основными его продуцентами являются Т-хелперы. Мишенями регуляторного действия интерлейкина-2 являются различные популяции Т-клеток, В-клеток, клеток натуральных киллеров, макрофаги.

Рядом авторов отмечено значительное снижение продукции интерлейкина-2 лимфоцитами крови у больных шизофренией по сравнению с таковой у здоровых людей [14, 27, 31, 66]. Более того, оказалось, что выраженность нарушения синтеза интерлейкина-2 зависит от типа течения заболевания и прогрессивности шизофрении. Наиболее значительное снижение продукции интерлейкина-2 было отмечено у больных в остром психотическом состоянии, когда в крови обнаруживаются аутоантитела к одному или нескольким аутоантигенам, что является доказательством углубления нарушений в иммунной системе больного при обострении шизофрении [1].

Несмотря на то, что одним из первых иммунологических показателей, изученных у больных шизофренией, было наличие противомозговых антител, продуцирующие их В-лимфоциты стали объектом углубленного исследования лишь в последние годы. Установлено, что количество В-клеток, синтезирующих иммуноглобулины, в периферической крови больных шизофренией повышено (при этом достаточно выражено увеличено) [20].

Изучение прямого влияния *in vitro* нейролептиков на функциональную активность лимфоцитов крови здоровых показало, что аминазин и мажептил ингибируют пролиферативную активность этих клеток, а стелазин тормозит не только пролиферативную активность Т-лимфоцитов, но и продукцию ими интерлейкина-2 [2]. Изучение влияния психотропных препаратов на число Т-супрессоров и уровень антитимических IgG и IgM у больных шизофренией позволило выявить изменения аналогичной направленности – снижение числа Т-супрессоров у больных при продолжительном лечении психотропными препаратами [71]. Несколько иные данные были получены при изучении уровня антитимических IgG и IgM у тех же больных. Уровень IgG и IgM был высоким у больных, постоянно (в течение года) принимающих психотропные препараты, значительно снижался после прекращения лечения и вновь поднимался после его возобновления [13, 44]. Вышеприведенные данные можно использовать как доказательство существенной роли аутоиммунных реакций в патогенезе шизофрении.

До настоящего времени изучение состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета проводилось у больных шизофренией, длительное время принимающих психотропные препараты, без учета давности заболевания. Практически отсутствуют

работы, в которых динамика иммунологических показателей исследуется в манифестный период болезни в зависимости от длительности и степени прогрессивности шизофренического процесса.

В 1966 году J.R. Wittenborn выдвинул положение, что в психиатрии сложилось три основных направления в изучении прогноза эффективности фармако-терапии шизофрении (цит. по 6). Первое ориентируется на фундаментальные дисциплины и отражает теоретические представления о действии лекарств, второе основывается на клинических данных о благоприятных и неблагоприятных исходах шизофрении. Третье направление составляют исследования по выявлению терапевтической резистентности больных на основе их индивидуальной чувствительности к лечению. При этом величины иммунологических показателей, близкие к значениям, характерным для здоровых людей, часто обнаруживаются у больных шизофренией, находящихся в состоянии ремиссии. Данные литературы и практика лечения шизофрении свидетельствуют о формировании у значительной части больных терапевтической резистентности к традиционным методам лечения, одним из механизмов которой может быть изменение иммунологической реактивности организма [23]. Этим объясняется перспективность использования иммуномодуляторов в комплексной терапии шизофрении с целью разработки научно обоснованных методов иммунокоррекции и преодоления у больных резистентности к психотропным препаратам. Использование иммуномодуляторов в комбинации с основной антипсихотической терапией приводило к нормализации иммунологических показателей у всех леченых пациентов, а в ряде случаев и к улучшению их психического состояния [17].

Согласно немногочисленным отечественным и зарубежным данным, между ВИЧ-инфекцией и шизофренией существуют сложные и неоднозначные иммунные соотношения. Широкая распространённость ВИЧ-инфекции, частота и выраженность психических нарушений при этом заболевании обуславливают актуальность изучения их особенностей у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ВИЧ-инфекция остается одной из ведущих проблем здравоохранения во всем мире. На 2012 год в мире насчитывалось 35,3 (32,4–38,8) миллиона людей с данным диагнозом [5].

К настоящему времени довольно подробно изучен патогенез ВИЧ-инфекции – клетками-мишенями ВИЧ в организме человека являются Т-лимфоциты, дендритные лимфоциты, моноциты/макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты, тимоциты, некоторые клоны В-лимфоцитов, клетки нервной системы – нейроны. Все эти клетки объединяет наличие на их мембране рецептора CD4, к которому имеет большое сродство вирусный эпимембранный гликопротеин gp 120(ВИЧ-1) и gp 105(ВИЧ-2). Из перечис-

ленных клеток-мишеней, несущих на мембране CD4, важнейшими в патогенетическом плане являются Т-лимфоциты, выполняющие функцию хелперов/индукторов и эффекторов, их количество является наибольшим среди клеток, несущих рецептор CD4 в системе крови человека. Поражение Т-хелперов обусловлено уничтожением зараженных клеток лимфоцитами-эффекторами антителозависимой клеточной цитотоксичности, блокадой рецепторов CD4 вирусным гликопротеином gp 120, аутоиммунными процессами [35, 53]. Поступление антигена ВИЧ-РНК в кровь человека стимулирует Т-хелперы (CD4+), координирующие иммунный ответ. Активация Т-хелперов (CD4+) приводит к нарастанию количественного содержания Т-супрессоров (CD8+) в крови и в свою очередь определяет феномен цитотоксичности. Снижение содержания и нарушение функции Т-хелперов влечет за собой повышение цитотоксической активности Т-супрессоров, приводящего к падению индекса дифференцировки Т-лимфоцитов CD4/CD8+ и снижению иммунитета. Концентрацию вирусной РНК как генетического материала ВИЧ определяет метод «вирусной нагрузки», показывающей сокращение числа популяции лимфоцитов CD4+.

Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на клинико-психопатологическую картину эндогенных психозов в отечественной и зарубежной литературе пока не получил однозначного решения, что могло бы способствовать более углубленному пониманию патогенеза не только ВИЧ-инфекции, но и шизофрении.

Результаты проведенного исследования в 2013 году показали, что между иммунологическими и клинико-психопатологическими характеристиками у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией существует ряд статистически значимых связей, что может указывать на некоторые общие патогенетические звенья между этими двумя заболеваниями [19]. Так, были установлены статистически значимые положительные корреляционные связи между психопатологической симптоматикой в виде идей величия и чувства вины и уровнем Т-хелперов (CD4+), иными словами, высокая выраженность идей величия и аффекта вины говорит о сохранной функции иммунитета, чему соответствует высокое содержание Т-хелперов (CD4+).

С другой стороны, в исследовании было показано, что выраженность цитотоксичности, то есть повышение содержания Т-лимфоцитов CD8+, оказалась в 7–8 раз выше при галлюцинаторно-параноидной симптоматике по сравнению с острыми аффективно-бредовыми формами шизофрении [19]. Здесь следует подчеркнуть, что галлюцинаторно-параноидная симптоматика всегда указывает на худший прогноз исходов приступов шизофрении по сравнению с острой аффективно-чувственной симптоматикой. Это в свое время было отмечено G.Langfeldt, N.Petrlowitsch, которые в данном контексте противопоставляли бла-

гоприятные в прогностическом отношении формы шизофрении с полиморфной психопатологической симптоматикой менее благоприятным формам с мономорфной (галлюцинаторной и параноидной) структурой психозов [18, 49, 50, 62–64].

Наряду с этим в ранее проведенном исследовании [19] было также установлено, что по мере тече-

ния шизофрении низким значениям цитотоксичности могут соответствовать высокая степень выраженности эмоционального аутизма и импульсивности, то есть эти психопатологические категории вполне могут отражать стабилизацию иммунного статуса ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андросова Л.В., Секирина Т.П. Изменение функциональной активности Т-лимфоцитов под влиянием стелазина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91, № 8. С. 87–89.
2. Андросова Л.В., Секирина Т.П., Кушнер С.Г., Абрамова Л.И., Каледва В.Г., Коляскина Г.И. Система интерлейкинов у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104, № 2. С. 43–47.
3. Бурбаева Г.Ш., Бокша И.С., Воробьева Е.А. и соавт. Системные биохимические нарушения при шизофрении // Психиатрия. 2007. № 4. С. 72–78.
4. Девойно Л.В. Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций. Новосибирск, 1983. 234 с.
5. Десять ведущих причин смерти в мире. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения, № 310 (июль 2013г.). URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>.
6. Калинин В.В. Прогноз эффективности фармакотерапии острых приступов шизофрении на основе клинических и электроэнцефалографических показателей: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1982. 183 с.
7. Коляскина Г.И. Закономерности аутоиммунных процессов при шизофрении: клинико-иммунологические и генетические корреляции: Автореферат дисс. ... докт. биол. наук. М., 1972. 30 с.
8. Коляскина Г.И. Закономерности аутоиммунных процессов при шизофрении (клинико-иммунологические и генетические корреляции): Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М., 1972. 21 с.
9. Коляскина Г.И., Кушнер С.Г. О некоторых закономерностях появления противомозговых антител в сыворотке крови больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1969. Т. 69, № 2. С. 1679–1683.
10. Коляскина Г.И., Бурбаева Г.Ш. Современные подходы к изучению иммунитета при шизофрении // Вестник АМН СССР. 1979. № 7. С. 76–84.
11. Коляскина Г.И., Лосева Т.М., Пивоварова А.И. Особенности Т-лимфоцитов при шизофрении // Журнал Иммунология. 1980. № 5. С. 71–75.
12. Коляскина Г.И., Секирина Т.П., Андросова Л.В. и др. Изменения иммунологического профиля больных шизофренией в процессе лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. Т. 104, № 4. С. 39–45.
13. Кузнецова Н.И., Семенов С.Ф. Обнаружение антител к мозгу в сыворотке больных нервно-психическими заболеваниями // Журнал невропатологии и психиатрии. 1961. Т. 61, № 6. С. 869–873.
14. Кушнер С.Г., Коляскина Г.И., Каледва В.Г. и др. Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных шизофренией и шизоаффективным психозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. Т. 100, № 4. С. 64–65.
15. Лобачева О.А. Клинико-иммунологические закономерности адаптации больных шизофренией: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2011. 46 с.
16. Мазнина Т.П. Динамическое исследование уровня антигитимической активности в процессе лечения больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1977. Т. 77, № 8. С. 1194–1197.
17. Мосолов С.Н. Полвека антипсихотической фармакотерапии: основные итоги и новые рубежи // Дофаминовая теория шизофрении. М., 2007. С. 14–49.
18. Немцов А.Б., Калинин В.В., Зайцев С.Г. и др. Прогноз эффективности фармакотерапии больных острой шизофренией на основе корреляционного и регрессионного анализа клинических и электроэнцефалографических показателей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1982. Т. 82, № 9. С. 1348–1353.
19. Полянский Д.А., Калинин В.В., Мазус А.И., Ольшанский А.Я. Иммунологические и клинико-психопатологические соотношения у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 11. С. 75–78.
20. Потапова В.А., Трубников В.И. Клинико-иммунологические корреляции при шизофрении с разным типом течения болезни (на модели В-лимфоцитов) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 87, № 5. С. 727–732.
21. Психиатрия: Руководство для врачей. В двух томах / Под ред. А.С.Тиганова. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2012. Том I / А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. С. 207–218.
22. Психиатрия: справочник для практикующего врача / Под ред. проф. А.Г. Гофмана. 2-е изд., перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 94–98.
23. Рогожников О.А. Особенности иммунитета у не леченных больных впервые диагностированной шизофренией: Дисс. ... канд. мед. наук. 2014. 186 с.
24. Семенов С.Ф., Георгиевский С.И., Назаров К.Н., Усик В.Д. Экспериментальное изучение нейротоксинов // Вопросы клиники, патопсихологии и иммунологии шизофрении. М., 1961. С. 166–192.
25. Семенов С.Ф., Назаров К.Н., Чуприков А.П. Аутоиммунные процессы при врожденных энцефалопатиях, эпилепсии и шизофрении. М.: Медицина, 1973. 336 с.
26. Семенов С.Ф., Попова Н.Н. Нервно-психические заболевания в свете иммунопатологии мозга. М.: Медицина, 1969. 204 с.
27. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. 1998. № 3. С. 9–17.
28. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. 1998. № 6. С. 3–8.
29. Щербачева И.В. Особенности врожденного и приобретенного иммунитета при высоком риске возникновения шизофрении и в процессе ее развития: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2006. 245 с.
30. Baskak S., Ozsan H., Baskak B. et al. Peripheral Blood T-Lymphocyte and T-Lymphocyte Subset Ratios before and after Treatment in Schizophrenia Patients not taking Antipsychotic Medication // Turkish J. Psychiatry. 2008. Vol. 19, N 1.
31. Bessler H., Levental Z., Karp L. et al. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. 1995. Vol. 38, N 5. P. 297–302.
32. Bruce L.C., Peebles A.M. Clinical and experimental observation on catatonia // J. Mental Sci. 1903. N 49. P. 614–628.
33. Dameschek W. The white blood cells in dementia praecox and dementia paralytica // Arch. Neurol. Psychiatry. 1930. N 24. P. 855.
34. Daruna J.H. Introduction to Psychoneuroimmunology. Amsterdam: Elsevier, 2004. 280 p.
35. Daruna J.H. Introduction to Psychoneuroimmunology. Burlington, USA, London, UK: Elsevier Academic Press, 2004. P. 199–203.
36. De Lisi L.E., Goldin L.R., Gershon E.S. Studies of biological factors associated with the inheritance of schizophrenia: A selective review // J. Psychiatr. Res. 1987. Vol. 21, N 4. P. 507–513.
37. De Lisi L.E., Goodman S., Neckers L.M., Wyatt R.J. An analysis of lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients // J. Biol. Psychiatry. 1982. Vol. 17, N 9. P. 1003–1009.
38. De Lisi L.E., Weber R.J., Pert C.B. Are there antibodies against brain in sera from schizophrenic patients? Review and prospectus // Biol. Psychiatry. 1985. Vol. 20, N 1. P. 110–115.
39. Detting M., Schaub R., Muller P. Further evidence of HLA-Encoded susceptibility to clozapine induced agranulocytosis // Pharmacogen. 2001. Vol. 11. P. 135–141.
40. Fontana A. An immunological basis of schizophrenia and affective disorders // J. Neuropsych. 1980. Vol. 6, N 5. P. 284–289.
41. Ganguli R., Brar J.S., Solomon W., Chengappa K.N., Rabin B.S. Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production // Psychiatry Res. 1992. Vol. 44, N 2. P. 113–115.
42. Ganguli R., Rabin B.S., Brar J.S. Antinuclear and gastric parietal cell autoantibodies in schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. 1992. Vol. 32, N 8. P. 735–738.
43. Heath R.G., Krupp I.M. Schizophrenia as an immunologic disorders. 1. Demonstration of antibody globulins by fluorescent antibody techniques // Arch. Gen. Psychiatry. 1967. Vol. 16. P. 1–9.
44. Heath R.G., McCarron K.L., O'Neil C.E. Antiseptal brain antibody in IgG of schizophrenic patients // Biol. Psychiatry. 1989. Vol. 25. P. 725–733.

45. Henneberg A., Riedl B. T-Lymphocyte Subpopulations in Schizophrenic Patients // *Europ. Arch. Psychiatry Neurolog. Sci.* 1990. Vol. 239. P. 283–284.
46. Hirata-Hibi M. et al. Stimulated lymphocytes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982. Vol. 39, N 1. P. 82–87.
47. Hirata-Hibi M., Hayashi K. The anatomy of the T lymphocytes // *Schizophr. Res.* 1993. Vol. 8, N 3. P. 257–262.
48. Kolyaskina G.I., Sekirina T.P., Androsova L.V., Kushner E.F., Vasilieva E.F., Tsutsulkovskaya M.Ya. Immunological studies in schizophrenia // *Ann. Psychiatry.* 1996. N 6. P. 105–122.
49. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia and the factors influencing the course of the disease. A katamnestic study, including individual re-examinations in 1936. With some considerations regarding diagnosis, pathogenesis and therapy. Copenhagen: Levin & Munksgaard, 1937. 228 p.
50. Langfeldt G. The prognosis in schizophrenia. Copenhagen: Levin & Munksgaard, 1956. 66 p.
51. Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry / David A.S., Fleminger S., Kopelman M.D., Lovestone S., Mellers J.D.S. 4th Edition. Wiley-Blackwell. A John Wiley & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, UK, 2009. Part 2, Ch. 7. P. 397–472.
52. Maes M., Bocchia Chiavetto L., Bignotti S. et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2000. N 10. P. 119–124.
53. McAlister C.G., Rapaport M.H., Pickar D., Paul S.M. Effects of short-term administration of antipsychotic drugs on lymphocyte subsets in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1989. Vol. 46, N 10. P. 956–957.
54. Müller N., Ackenheil M. The immune system and schizophrenia // *Stress, the Immune System and Psychiatry* / Leonard B. & Miller K. (Eds.). New York: John Wiley & Sons, 1995.
55. Müller N., Ackenheil M. Immunoglobulin and albumin content of cerebrospinal fluid in schizophrenic patients: relationship to negative symptomatology // *Schizophr. Res.* 1995. Vol. 14, N 3. P. 223–228.
56. Müller N., Ackenheil M. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1998. Vol. 22, N 1. P. 1–33.
57. Müller N., Ackenheil M., Hofschuster E., Mempel W., Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic therapy // *Psychiatry Res.* 1991. Vol. 37, N 2. P. 147–160.
58. Müller N., Hofschuster E., Ackenheil M., Eckstein R. T-cells and psychopathology in schizophrenia: relationship to the outcome of neuroleptic therapy // *Acta Psychiatr. Scand.* 1993. Vol. 87, N 1. P. 66–71.
59. Müller N., Riedel M., Ackenheil M., Schwarz M.J. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: a conceptual re-evaluation // *World J. Biol. Psychiatry.* 2000, Vol. 1, N 4. P. 171–179.
60. Müller N., Riedel M., Gruber R., Ackenheil M., Schwarz M.J. The immune system and schizophrenia: an integrative view // *Ann. of NY Acad. Sciences.* 2000. Vol. 917. P. 456–467.
61. Oral T., Ceylan E. Şizofren hastalarda haloperidolün bağışıklık sistemine etkisi. *Psikiyatri.* 1991. P. 27–30.
62. Petrilowitsch N. Beiträge zu einer Struktur-Psychopathologie. Basel, New York: Karger, 1958. 118 s.
63. Petrilowitsch N. Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. Basel, New York: Karger, 1966. 120 s.
64. Petrilowitsch N. Typology and therapy of schizophrenias // *Int. Pharmacopsychiatry.* 1969. Vol. 3, N 3–4. P. 175–185.
65. Rapaport M.H., Muller N. Immunological states associated with schizophrenia *Psychoneuroimmunology*, 3rd ed. / Ader R., Felten D.L., Cohen N. (Eds.). Edition, San Diego: Academic Press, 2001.
66. Rothermundt M., Arolt V., Weitzsch Ch. et al. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis // *Biol. Psychiatry.* 1996. Vol. 40, N 12. P. 1294–1297.
67. Theodoropoulou S. et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 47, N 1. P. 13–25.
68. Theodoropoulou S., Spanakos G., Baxevanis C.N. et al. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients // *Sch. Res.* 2001. Vol. 47. P. 13–25.
69. Unterwiesing B.S., Whitworth A., Kemler G. et al. T-Cell subset in schizophrenia: a comparison between drug naive first episode patients and chronic schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 1999. Vol. 38. P. 61–70.
70. Whatley S.A., Curti D., Das Gupta et al. Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normal and schizophrenic patients // *Mol. Psychiatry.* 1998. Vol. 3, N 3. P. 227–237.
71. Zarrabi M.H., Zucker S. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine treated patients // *Ann. Intern. Med.* 1979. Vol. 91. P. 194–199.
72. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y. et al. The effects of Ginkgo biloba extract added to haloperidol on peripheral T cell subsets in drug-free schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial // *Psychopharmacology.* 2006. Vol. 188, N 1. P. 12–17.
73. Zvara A., Szekeres G., Janka Z. Over-expression of dopamine D2 receptor and inwardly rectifying potassium channel genes in drug-naive schizophrenic peripheral blood lymphocytes as potential diagnostic markers // *Dis. Markers.* 2005. Vol. 21, N 2. P. 61–69.

ВОПРОСЫ ИММУНОЛОГИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Д.А. Полянский, В.В. Калинин

Приведенные в настоящей работе литературные данные показывают значимость иммунологических нарушений при шизофрении. Вместе с тем показано, что между ВИЧ-инфекцией и шизофренией существуют сложные и неоднозначные иммунные соотношения. Вопрос о влиянии ВИЧ-инфекции на клинико-психопатологическую картину эндогенных психозов в литературе пока не получил однозначного решения. Результаты проведенных исследований показали, что между иммунологическими и клинико-психопатологическими характеристиками у

ВИЧ-инфицированных больных шизофренией существует ряд статистически значимых связей, что может указывать на некоторые общие патогенетические звенья между этими двумя заболеваниями. Решение данной задачи могло бы способствовать более углубленному пониманию патогенеза не только ВИЧ-инфекции, но и шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, иммунология, ВИЧ-инфекция, иммунологические и клинико-психопатологические характеристики у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией.

IMMUNOLOGY INVOLVEMENT IN SCHIZOPHRENIA AND HIV

D.A. Polyansky, V.V. Kalinin

The review of literature in this article suggests the importance of immune disturbances in schizophrenia. It also points to a complicated and understudied immune relationships between HIV and schizophrenia. So far, according to literature, the issue of HIV influence on the clinical-psychopathological picture of endogenous psychoses has not been resolved in research. Previous results point to a number of significant links between immunological and

clinical-psychopathological characteristics in schizophrenics with HIV that could suggest common pathogenetic underpinning for these two diseases. Investigation of this subject would contribute to a better understanding of pathogenesis in both HIV and schizophrenia.

Key words: schizophrenia, immunology, HIV, immunological and clinical-psychopathological characteristics in schizophrenics with HIV.

Полянский Дмитрий Алексеевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: dmi2792@yandex.ru

Калинин Владимир Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России