

ИНФЕКЦИИ И ШИЗОФРЕНИЯ

В.А. Орлова¹, И.И. Михайлова¹, В.А. Цинзерлинг^{2,3}

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Infections and schizophrenia

V.A. Orlova¹, I.I. Mikhailova¹, V.A. Zinserling^{2,3}

¹ Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

³ Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящей работе приводится критический обзор литературы, демонстрирующий определенную этиопатогенетическую роль различных инфекций, прежде всего, вирусов из группы герпеса и хламидий в развитии и прогрессировании шизофрении, в том числе опубликованных собственных многолетних исследований авторов.

Ключевые слова: инфекционная этиология шизофрении, вирусы группы герпеса, хламидии.

Abstract

This paper provides a critical review of the literature, demonstrating a certain pathogenetic role of various infections, primarily viruses from the herpes and chlamydia groups, in the development and progression of schizophrenia, including published results of the authors' own long-term studies.

Key words: infectious etiology of schizophrenia, herpes group viruses, chlamydia, immunohistochemical diagnostics.

Шизофрения является весьма распространённым (поражающим до 1% населения) и в значительной части случаев хроническим прогрессирующим психическим заболеванием, причины которого до настоящего времени точно не установлены.

Макроскопически мозг при шизофрении не имеет каких-либо характерных особенностей, за исключением своеобразной отечности. Микроскопическая картина описана в руководствах по психиатрии [1, 2]. Микроскопические изменения полиморфны: наряду с уменьшением количества нейронов, их атрофией, сморщиванием, содержанием большого количества липофуцина, отечностью, образованием клеток-теней, выявляется и набухание клеток с изменением органелл. Характерной особенностью этого заболевания является отсутствие астроглиоза, атрофичность микроглии и регрессивные изменения олигодендроглии при отсутствии классических проявлений васкулита. Описаны тонкие нарушения цитоархитектоники, проявляющиеся изменением плотности расположения клеток, ориентации нейронов и их отростков, искажением разветвления отростков. Выявлены изменения межнейрональных связей на синаптическом уровне. В патологический процесс вовлекается как кора, так и другие отделы мозга

(подкорковые структуры, ствол мозга, гипоталамус, мозжечок). Важной особенностью патоморфологической картины мозга при шизофрении является мелкоочаговость поражения ткани, а также широкий диапазон тяжести изменений мозговой ткани. Весьма распространенной является точка зрения, определяющая описанные мозговые аномалии при шизофрении как энцефалопатию, представленную диффузными дистрофическими изменениями токсико-гипоксического характера и обусловленную обменными сдвигами в организме или в пределах самой нервной системы, в частности, в результате нарушения обмена медиаторов.

Длительное время доминировало мнение о том, что структурные изменения при шизофрении формируются еще до начала заболевания и отражают патологию развития мозга [3–5]. Это мнение подтверждалось их стабильностью по данным целого ряда томографических исследований [6–9], а также отсутствием заместительного глиоза в очагах выпадения нервных клеток [1, 2].

Однако постепенно накапливались данные, свидетельствующие о текущем патологическом процессе в мозге. Сообщалось об утяжелении нейропатологических изменений у больных после повторных приступов заболевания [3, 10, 11]. В некоторых электронно-микроскопических ис-

следованиях выявлялась корреляция между степенью дистрофических изменений олигодендроглии и тяжестью психопатологической симптоматики [12].

Возникла также унитарная точка зрения, объединяющая оба подхода к оценке генеза нейропатологических изменений при шизофрении [12–15]. Она базируется, с одной стороны, на установлении у родственников больных сходных, хотя и менее выраженных изменений МРТ- характеристик мозга, а с другой стороны — на наличии корреляций между МРТ-параметрами мозговых структур и тяжестью клинических проявлений заболевания у больных, их связью с длительностью течения болезни. Использование специфических морфометрических МРТ-индексов, направленных на дифференциацию первичной гидроцефалии и текущего атрофического процесса [16], подтверждает эту точку зрения, выявляя у больных шизофренией, наряду с первичной гидроцефалией, преобладающую центральную атрофию полушарий.

Как и большинство заболеваний человека, шизофрения относится к группе так называемых мультифакторных болезней, в генезе которых участвуют как средовые, так и генетические факторы.

Как было показано ранее [17], в последнее время интерес к роли возбудителей инфекционных болезней в патогенезе психических заболеваний, в том числе шизофрении, существенно возрос. В разных исследованиях были описаны возможные механизмы, по которым инфекционные агенты могут включаться в этиопатогенетическую цепь развития заболевания:

1. Предрасположенность к шизофрении определяет ряд генов, белковые продукты которых участвуют в функционировании сигнальных систем, ответственных за глутаматэргическую нейротрансмиссию, функцию олигодендроцитов, процессы нейропластичности и окислительного стресса. Одновременно они связаны с жизненным циклом таких патогенов, как вирусы простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы краснухи, гриппа, Борна, полиовирусы, а также токсоплазмы и хламидии [18]. Например, сигнальный путь нейрегулина 1 (NRG1), ответственного за глутаматэргическую передачу и функцию олигодендроцитов, связан с высвобождением фактора EBP1, угнетающего репликацию вируса гриппа А.

2. Взаимодействие вируса с генетическим аппаратом, провоцирующее экспрессию аномальных генетических структур. Например, «экзогенные» вирусные инфекции могут активировать гены, в структуру которых внедрен тот или иной вирус, в том числе внедрившийся с древних времен и распространяющийся путем вертикальной передачи потомству [19].

3. Сенсбилизация микроглии [20] под воздействием различных стимулов, в том числе и связанных с нейродегенерацией и воспалением [21]: подобно клеткам иммунной системы, микроглия обладает памятью и сохраняет свой активированный статус длительное время, что приводит к усиленному иммунному ответу на последующие слабые стимулы. Небольшое системное воспаление или стресс приводят к пролиферации микроглии и усилению продукции провоспалительных цитокинов [22], что, в свою очередь, может приводить к обострению воспалительной патологии в мозге. Изменение нейроиммунных процессов и активация микроглии, присущие шизофрении, возможны под влиянием инфекций, в том числе внутриутробных [23, 24].

4. Влияние белков биологических возбудителей (в частности, гриппа, ЦМВ) на глутаматэргические сигнальные пути, вовлеченные в патогенез шизофрении [25].

5. Влияние вирусов на метаболизм серотонина, IFN- γ , ИЛ-1 β и ФНО- α , уровень которых повышается в ответ на вирусную инфекцию, стимулирует экспрессию и активность триптофан-расщепляющего фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), а ИЛ-4 и ИЛ-10, в свою очередь, угнетают активность IDO [26]. При этом изменяется концентрация предшественника серотонина — триптофана и продукта его метаболизма — N-формилкинуренина, предшественника кинуреновой кислоты, уровень которой при шизофрении повышается, а также пиколиновой кислоты — эндогенного антагониста никотиновых, ацетилхолиновых и NMDA-рецепторов [27]. Данный эффект может быть вызван каскадом воспалительных реакций в ответ на инфицирование, что, в свою очередь, способствует нейротрансмиттерному дисбалансу, который лежит в основе симптомов многих психических заболеваний [28].

6. Нарушение под влиянием инфекции процесса метилирования белка внеклеточного матрикса рилина [29], отвечающего за процессы репарации нервной ткани.

7. Непосредственное влияние биологических возбудителей на элементы нервной ткани (нейроны, глиальные клетки, миелин) и сосудистый эндотелий [30, 31], нарушающее процессы нейротрансмиссии. Многие вирусы, в частности, герпес-вирусы, обладают выраженным тропизмом к клеткам эндотелия сосудов и нервной системы, способны пожизненно персистировать в латентном состоянии в вегетативных ганглиях, реактивироваться и восстанавливать инфекционные свойства, а также вызывать не только опасные острые воспалительные реакции и нейродегенеративные заболевания, но и малосимптомные нейроинфекционные процессы. В экспериментальной модели шизоф-

рени, полученной путем пренатального заражения мышей вирусом гриппа А, показано развитие целого ряда морфологических нарушений в мозге, сходных с таковыми у больных, — истончение коры и гиппокампа, нарушение миграции нейронов, атрофия пирамидных нейронов, снижение экспрессии рилина [33].

Открытие хронической гриппозной инфекции [33] показало, что при медленном течении заболевания возможны первично-дегенеративные изменения в мозге при отсутствии воспалительных. Здесь уместно напомнить об отсутствии классических признаков воспалительных реакций в мозговой ткани у больных шизофренией. Кроме того, в настоящее время считается, что в форме медленной инфекции может протекать и герпес-вирусная инфекция.

8. Повреждение ткани мозга в процессе аутоиммунных реакций, возникающих вследствие сходства отдельных белков или аминокислотных последовательностей вирусов со структурами тканей человека, то есть молекулярной мимикрии [34, 35].

Во многих работах, выполненных с использованием иммунологического подхода, было показано повышение уровня антител, главным образом Ig G, к разным герпес-вирусам в крови и спинно-мозговой жидкости у больных шизофренией [36–42], а также сопряженность этих серологических показателей как с иммунологическими признаками воспаления, так и с клинической симптоматикой, нейрофизиологическими и психологическими показателями, аномалиями структур мозга и церебральных сосудов [43, 44]. В ряде исследований были выявлены косвенные иммунологические признаки наличия ассоциации герпес-вирусов с представителями бактериальных или грибковых инфекций [45–54]. Значительный материал накоплен о выявляемости у больных шизофренией токсоплазмы [55].

Имеются лишь отдельные работы, направленные на выявление хламидийной инфекции у больных шизофренией. Между тем хламидии относятся к числу важнейших биологических возбудителей, способных вызывать острые и хронические инфекционные процессы в разных органах, включая мозг, а также вносящих свой вклад в патогенез ряда неинфекционных заболеваний [56–58].

В. Fellerhoff et al. [59-61] показали возможность персистенции хламидий в клетках микроглии и нейронах. Частота выявления с помощью ПЦР хламидий в лобных долях головного мозга при патоморфологическом исследовании в 4 раза превышала таковую в контроле. По результатам прижизненных исследований, у пациентов с шизофренией отмечалось устойчивое улучшение психического статуса после антихламидийной терапии независимо от лечения психотропными препаратами.

Установлена достоверная связь между шизофренией и хламидиозом [61].

Приведенные данные свидетельствуют о безусловной роли ряда биологических возбудителей в патогенезе шизофрении. Кроме важных теоретических вопросов, не меньшее значение имеют и клинические аспекты, в том числе направленные на оптимизацию терапии. Вместе с тем, очевидно, что проблема нуждается в комплексном изучении с участием психиатров, инфекционистов, микробиологов, иммунологов и морфологов.

Литература

1. Орловская, Д.Д. Патологическая анатомия психозов / Д.Д. Орловская // Руководство по психиатрии / под ред. А.В. Снежневский. — М.: Медицина, 1983. — Ч. 1. — С. 158–186.
2. Тиганов, А.С. Патологическая анатомия шизофрении / А.С. Тиганов // Руководство по психиатрии / под ред. А.С. Тиганов. — М.: Медицина, 1999. — Ч. 1. — С. 506–510.
3. Pearlson G.D., Marsh L Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol. Psychiatry*.1999; 46 (5):627–649.
4. Chua S.E., Murray R.M. The neurodevelopment theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Acta Neuropsychiat*. 1996; 8: 25-34.
5. Jones P., Murray R.M. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br. J. Psychiatry*.1991;158: 615–623.
6. Jakob H., Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neur Transm*, 1986; 65:303–326.
7. Jaskiw G.E., Juliano D.M., Goldberg T.E et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res*. 1994; 14: 23-28.
8. Lim K.O., Harris D., Beal M., J.G. et al. Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol. Psychiatry*. 1996; 40: 4–13.
9. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M., et al. CT scan abnormalities and outcome of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1991;148: 1577–1579.
10. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim KO, et al. Progressive Brain Volume Changes and the Clinical Course of Schizophrenia in Men. A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(2):148-157. doi:10.1001/archpsyc.58.2.148
11. Perez-Neri I., Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neuro-degeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res*. 2006; 31:1279-1294.
12. Uranova N., Orlovskaya D., Vikhreva O. et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Research Bulletin*, 2001; 55 (5): 597–610.
13. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psych Research*. 1999; 33:513–521.
14. Орлова, В.А. Генетический анализ анатомо-морфологических особенностей головного мозга (по данным МРТ) в семьях больных шизофренией / В.А. Орлова [и др.] // Генетика. — № 35 (7). — С. 998–1004.
15. Орлова, В.А. Клинико-генетические исследования шизофрении (современное состояние и перспективы развития) / В.А. Орлова // Российский психиатрический журнал. — 2003. — № (1). — С. 31–35.

16. Милосердов, Е.А. Структурные особенности мозга у больных шизофренией и их родственников I степени родства по данным морфометрического анализа МР-изображений мозга / Е.А. Милосердов [и др.] // Соц. клин. Психиатрия. — 2005. — № 15.
17. Орлова, В.А. Роль вирусных факторов в развитии эндогенной психической патологии (шизофрения, шизоаффективный психоз): клиничко-биологические аспекты / В.А. Орлова [и др.] // Психическое здоровье. — 2021. — №12. — С. 65 — 78.
18. Carter, C.J. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycle of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and toxoplasma gondii. *Schizophr Bull.* 2009; 35(6):1163 — 1182. doi: 10.1093/schbul/sbn054.
19. Ойфа, А.И. Мозг и вирусы (вирусогенетическая гипотеза происхождения психических заболеваний) / А.И. Ойфа. — М: Русский мир, 1999. — 190 с.
20. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(2):161-167. <https://doi.org/10.1038/nri.2015>
21. Cunningham C, Wilcockson DC, Champion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci.* 2005; 25(40): 9275-9284. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2614-05.2005>
22. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun.* 2007; 21(1):47-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.005>
23. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
24. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2):239-257. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>
25. Bramham CR, Wells DG. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 776 — 789.].
26. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol.* 2003; 24: 242 — 248
27. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. // *Biol Psychiatry.* 2001; 50 (7): 521-530.
28. Muller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72: 269 — 280.
29. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 9341 — 9346.
30. Domegan LM, Atkins GJ. Apoptosis induction by the Therien and vaccine RA27/3 strains of rubella virus causes depletion of oligodendrocytes from rat neural cell cultures. *J Gen Virol.* 2002; 83: 2135 — 2143.
31. Bello-Morales R, Fedetz M, Alcina A, Tabares E, Lopez-Guerrero JA. High susceptibility of a human oligodendroglial cell line to herpes simplex type 1 infection. *J Neurovirol.* 2005; 11: 190 — 198.
32. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 145 — 154.
33. Зуев, В.А. Многоликий вирус: тайны скрытых инфекций / В.А. Зуев. — М., 2020. — 370 с.
- 34 -Brok HP, Boven L, van Meurs M, Kerlero de Rosbo N. The human CMV-UL86 peptide 981-1003 shares a crossreactive T-cell epitope with the encephalitogenic MOG peptide 34-56, but lacks the capacity to induce EAE in rhesus monkeys. *J Neuroimmunol.* 2007;182(1-2):135-152.
35. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007; 27(2-3):87-95.
36. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterketter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch PsychiatryNeurosci.* 2004; 254(1):4-8. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0481-6>
37. Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, Riedel M, Müller N. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(5):739-743. <https://doi.org/10.3109/15622971003653246>
38. Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to Toxoplasma gondii and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J.* 2011;49 (3):211-20.
39. Mohagheghia M, Alikhanib MY, Taheri M, Eftekhari-ane M M. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. *Human Antibodies.* 2017; 26 (2): 1 — 6. DOI 10.3233/HAB-170325
40. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yan Sh, Rodriguez KM et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res.* 2017; 115: 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
41. Dickerson F, Jones-Brando L, Ford G, Genovese G. Schizophrenia is Associated With an Aberrant Immune Response to Epstein — Barr Virus. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (5): 1112 — 1119. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby164>
42. Torrey EF, Leweke MF, Schwarz MJ, Mueller N, Bachmann S, Schroeder J, et al. Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006; 20: 879 — 885. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620110-00001>
43. Михайлова, И.И. Приступообразная параноидная шизофрения как инфекционный процесс (мультидисциплинарное исследование) / И.И. Михайлова [и др.] // Норвежский журнал развития международной науки / Norwegian J. Development of the International Science. — 2019. — № 37. — С. 31 — 35.
44. Орлова, В.А. Аномалии уровней сывороточных антител к антигенам нервной ткани у больных шизофренией: мультипараметрическая оценка / В.А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. — 2016. — № 26 (1). — С. 12 — 20.
45. Wang H, Yolken RH, Hoekstra PJ, et al. Antibodies to infectious agents and the positive symptom dimension of sub-clinical psychosis: The TRAILS study. *Schizophr Res.* 2011; 129 (1): . <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.013>
46. Hannachi N, El Kissi Y, Samoud S, Jaafar Nakhli J, Lettaief L, Gaabout S, Ben Hadj Ali B, Boukadida J. High prevalence of Human Herpesvirus 8 in schizophrenic patients *Psychiatry Res.* 2014; 15; 216(2):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.035>
47. Михайлова, И.И. Взаимосвязи клинической симптоматики и уровня сывороточных антител к герпесвирусам у больных разными формами шизофрении / И.И. Михайлова [и др.] // Российский психиатрический журнал. — 2014. — № 3. — С. 61 — 66.

48. Orlova V.A., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Malisheva I.N. Correlations between the Serum Antibody Levels to Herpes Family Viruses and Multi-parametric Immunity Characteristics with Clinical Symptoms in Episodic Remittent form of Paranoid Schizophrenia. *International Neuropsychiatric Disease J*; 2015; 4 (1): 1 – 13. <https://doi.org/10.9734/INDJ/2015/16029>.

49. Орлова, В.А. Сопряженность функционального состояния центрального звена слухового анализатора (по данным длиннолатентных и когнитивных ВП) и уровня сывороточных антител к вирусам группы герпеса при шизофрении / В.А. Орлова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – № 1. – С. 13 – 19.

50 Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res*. 2011; 128 (1-3): 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.020>,

51. Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB. et al. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012; 38 (6): 1137-1148. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs046>

52. Михайлова, И.И. Клинико-иммунологические корреляции у больных неблагоприятно протекающей приступообразной шизофренией и их сопряженность с МРТ-признаками аномалий головного мозга / И.И. Михайлова [и др.] // Психическое здоровье. – 2014. – № 10. – С. 17 – 31.

53. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Malisheva I.N., Berezovskaya T.P. The role of Herpes family viruses in the pathogenesis of paranoid schizophrenia: the data of multidimensional correlations of immunological, morphological and clinical characteristics. *International Neuropsychiatric Disease Journal*. 2015; 3(3): 74-83.

54. Михайлова И.И. Взаимосвязи между особенностями иммунитета и клиническими параметрами приступообразной параноидной шизофрении / И.И. Михайлова [и др.] // *Norwegian J of development of the International Science*. – 2019. – № 34. – С. 19 – 27.

55. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, Yolken RH. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018 Aug 20;44(5):983-992. doi: 10.1093/schbul/sby082

56. Цинзерлинг, А.В. Хламидиозы (диагностика, роль в патологии человека) / А.В. Цинзерлинг // *Архив патологии*. – 1989. – № 1. – С. 3 – 9.

57. Contini C., Seraceni S., Cultrera R, Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. *Chlamydia pneumoniae* Infection and Its Role in Neurological Disorders// *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2010; 2010: 273573.

58 Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции: диагностика, клиника, лечение, реабилитация : руководство для врачей / Ю.В Лобзин [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2010. – 484 с.

59. Бойко, Э.В. О развитии полиорганного хламидийного поражения при первичном локальном заражении глаза в эксперименте / Э.В. Бойко [и др.] // *Архив патологии*. – 2011. – № 6. – С. 15 – 18.

60. Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R. High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. // *Med Hypotheses*. 2005;65(2):243-52.

61. Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R. Associations between Chlamydia pneumoniae infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. // *Mol Psychiatry*. 2007;

62. Fellerhoff B, Wank R. Increased prevalence of Chlamydia DNA in post-mortem brain frontal cortex from patients with schizophrenia. // *Schizophr Res*. 2011;129(2-3):191-5.

References

1. Orlovskaya D.D.. Pathological anatomy of psychosis. In: *A Guide to Psychiatry*. Ed. A.V. Snezhnevsky. Part 1. M.: Medicine, 1983: 158 -186. (In Russian).

2. Tiganov A.S. Pathological anatomy of schizophrenia.. In: *A Guide to Psychiatry*. Ed. A.S. Tiganov. Ch.1. M.: Medicine, 1999: 506-510. (In Russian).

3 Pearlson G.D., Marsh L Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol. Psychiatry*. 1999; 46 (5): 627 – 649.

4 Chua S.E., Murray R.M. The neurodevelopment theory of schizophrenia: evidence concerning structure and neuropsychology. *Acta Neuropsychiat*. 1996; 8: 25-34.

5 Jones P., Murray R.M. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br. J. Psychiatry*. 1991; 158: 615 – 623.

6 Jakob H., Beckmann H. Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neur Transm*, 1986; 65: 303 – 326.

7 Jaskiw G.E., Juliano D.M., Goldberg T.E et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study. *Schizophr Res*. 1994; 14: 23 -28.

8. Lim K.O., Harris D., Beal M., J.G. et al. Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset. *Biol. Psychiatry*. 1996; 40: 4 – 13.

9. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M., et al. CT scan abnormalities and outcome of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1991; 148: 1577 – 1579.

10. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim KO, et al. Progressive Brain Volume Changes and the Clinical Course of Schizophrenia in Men. A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(2):148-157. doi:10.1001/archpsyc.58.2.148

11. Perez-Neri I, Ramirez-Bermudez J., Montes S., Rios C. Possible mechanisms of neuro – degeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res*. 2006; 31:1279-1294.

12. Uranova N., Orlovskaya D., Vkhreva O. et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Research Bulletin*, 2001; 55 (5): 597 – 610.

13. Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psych Research*. 1999; 33:513 – 521.

14. Orlova V.A., Trubnikov V.I., Odintsova S.A., et al. Genetic analysis of the anatomical and morphological signs of the brain detected by magnetic resonance imaging in families of patients with schizophrenia. *Genetics*. 1999; 35 (7): 998-1004. (In Russ.).

15. Orlova V.A. Clinical and genetic studies of schizophrenia (current state and development prospects). *Russian Psychiatric Journal*. 2003; 1 (31-35). (In Russ.).

16. Miloserdov E.A., Gubsky L.V., Orlova V.A., et al. Structural peculiarities of the brain in patients with schizophrenia and their relatives according to morphometric analysis of MRI images of the brain. *Soc. and clinical Psychiatry*, 2005; 15 (1): 5 – 12. (In Russ.).

17. Orlova V.A., Mikhailova I.I., Lavrov V.F., et al. The role of viral factors in the development of endogenous mental pathology (schizophrenia, schizoaffective psychosis): clinical-biological aspects. *Mental health*. 2021; N12:65 – 78.

18. Carter, C.J. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycle of pathogens: cytomegalovirus, influenza, herpes simplex, rubella, and toxoplasma gondii. *Schizophr Bull*. 2009; 35(6):1163 – 1182. doi: 10.1093/schbul/sbn054.

19. Oifa A. Brain and viruses (virus-genetic hypothesis of the origin of mental diseases). M: *Russkii mir* 1999. 190 p. (In Russian)

20. Perry VH, Cunningham C, Holmes C. Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nat Rev Immunol.* 2007; 7(2):161-167. <https://doi.org/10.1038/nri2015>
21. Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci.* 2005; 25(40): 9275-9284. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2614-05.2005>
22. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain Behav Immun.* 2007; 21(1):47-59. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.03.005>
23. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
24. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013; 43(2):239-257. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000736>
25. Bramham CR, Wells DG. Dendritic mRNA: transport, translation and function. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 776 – 789.]
26. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol.* 2003; 24: 242 – 248
27. Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. // *Biol Psychiatry.* 2001; 50 (7), 521-530.
28. Muller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72: 269 – 280.
29. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A, et al. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 9341 – 9346.
30. Domegan LM, Atkins GJ. Apoptosis induction by the Therien and vaccine RA27/3 strains of rubella virus causes depletion of oligodendrocytes from rat neural cell cultures. *J Gen Virol.* 2002; 83: 2135 – 2143.
31. Bello-Morales R, Fedetz M, Alcina A, Tabares E, Lopez-Guerrero JA. High susceptibility of a human oligodendroglial cell line to herpes simplex type 1 infection. *J Neurovirol.* 2005; 11: 190 – 198.
32. Fatemi SH, Emamian ES, Kist D, Sidwell RW, Nakajima K, Akhter P, et al. Defective corticogenesis and reduction in reelin immunoreactivity in cortex and hippocampus of prenatally infected neonatal mice. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 145 – 154.
33. Zuev V.A. The many faces of the virus: the secrets of latent infections. M.; 2020. 370 p. (in Russian)
34. Brok HP, Boven L, van Meurs M, Kerlero de Rosbo N. The human CMV-UL86 peptide 981-1003 shares a crossreactive T-cell epitope with the encephalitogenic MOG peptide 34-56, but lacks the capacity to induce EAE in rhesus monkeys. *J Neuroimmunol.* 2007;182(1-2):135-152.
35. Sugita S, Takase H, Kawaguchi T, Taguchi C, Mochizuki M. Cross-reaction between tyrosinase peptides and cytomegalovirus antigen by T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Ophthalmol.* 2007; 27(2-3):87-95.
36. Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch PsychiatryNeurosci.* 2004; 254(1):4-8. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0481-6>
37. Krause D, Matz J, Weidinger E, Wagner J, Wildenauer A, Obermeier M, Riedel M, Müller N. The association of infectious agents and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(5):739-743. <https://doi.org/10.3109/15622971003653246>
38. Tedla Y, Shibre T, Ali O, Tadele G, Woldeamanuel Y, Asrat D, et al. Serum antibodies to *Toxoplasma gondii* and Herpesviridae family viruses in individuals with schizophrenia and bipolar disorder: a case-control study. *Ethiop Med J.* 2011;49 (3):211-20.
39. Mohagheghia M, Alikhanib MY, Taheri M, Eftekhari-ane M M. Determining the IgM and IgG antibodies titer against HSV1, HSV2 and CMV in the serum of schizophrenia patients. *Human Antibodies.* 2017; 26 (2): 1 – 6. DOI 10.3233/HAB-170325
40. Tanaka T, Matsuda T, Hayes LN, Yan Sh, Rodriguez KM et al. Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Res.* 2017; 115: 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
41. Dickerson F, Jones-Brando L, Ford G, Genovese G. Schizophrenia is Associated With an Aberrant Immune Response to Epstein – Barr Virus. *Schizophr Bull.* 2019; 45 (5): 1112 – 1119. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby164>
42. Torrey EF, Leweke MF, Schwarz MJ, Mueller N, Bachmann S, Schroeder J, et al. Cytomegalovirus and schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006; 20: 879 – 885. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620110-00001>
43. Mikhailova I. I., Orlova V. A., Minutko V. L., Simonova A.V., Pogodina E. A. Episodic paranoid schizophrenia as an infectious process (multidisciplinary study). *Norwegian J. Development of the International Science.* 2019; 37: 31 – 35.
44. Orlova V.A., Mikhaylova I.I., Minutko V.L., Simonova A.V., Pogodina E.A. Anomalies in the levels of serum autoantibodies to antigens of nervous tissue in patients with schizoaffective psychosis: association with herpes viruses. *Doctor. RU. neurology and psychiatry.* 2020; 19: 4: 43 -49 (in Russian).
45. Wang H, Yolken RH, Hoekstra PJ, et al. Antibodies to infectious agents and the positive symptom dimension of sub-clinical psychosis: The TRAILS study. *Schizophr Res.* 2011; 129 (1): 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.013>
46. Hannachi N, El Kissi Y, Samoud S, Jaafar Nakhli J, Le-taief L, Gaabout S, Ben Hadj Ali B, Boukadida J. High prevalence of Human Herpesvirus 8 in schizophrenic patients *Psychiatry Res.* 2014; 15; 216(2):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.035>
47. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko, Malysheva I.N., Eliseeva N.A. Relationship between clinical symptomatology and the level of serum antibodies to human herpesvirus in patients with different types of schizophrenia *Russian Psychiatric Journal* 2014; 3: 61 – 66. (In Russian.).
48. Orlova V.A., Mikhaylova I.I., Minutko V.L., Malisheva I.N. Correlations between the Serum Antibody Levels to Herpes Family Viruses and Multi-parametric Immunity Characteristics with Clinical Symptoms in Episodic Remittent form of Paranoid Schizophrenia. *International Neuropsychiatric DiseaseJ;* 2015; 4 (1): 1 – 13. <https://doi.org/10.9734/INDJ/2015/16029>), нейрофизиологическими
49. Orlova V.A., Gerasimova O.V., Mikhailova I.I., Minutko V.L., Gnezdickij V.V. Correlation between the functional state of the central link of the auditory analyzer (according to cognitive EP data) and the level of serum antibodies to herpes viruses in schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry.* 2017;1:13 – 19 (In Russian).
50. Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, et al. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res.* 2011; 128 (1-3): 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.020>,

51. Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB. et al. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012; 38 (6): 1137-1148. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs046>
52. Mikhajlova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Berezovskaja T.P., Shavladze N.Z., Malysheva I.N., Tokarev A.S., Panina A.V. Clinical and immunological correlations in patients with unfavorable flowing paroxysmal schizophrenia and their conjugates with MRI-signs of brain abnormalities. // *Mental health.* 2014. № 10. С. 17-31 (In Russian).
53. Mikhailova I.I., Orlova V.A., Minutko V.L., Malisheva I.N., Berezovskaya T.P. The role of Herpes family viruses in the pathogenesis of paranoid schizophrenia: the data of multidimensional correlations of immunological, morphological and clinical characteristics. *International Neuropsychiatric Disease Journal.* 2015; 3(3): 74-83.
54. Mikhailova I. I., Orlova V. A., Minutko V. L., Simonova A.V., Pogodina E. A. Episodic paranoid schizophrenia as an infectious process (multidisciplinary study). *Norwegian J. Development of the International Science.* 2019; 37: 31 – 35 (In Russian).
55. Xiao J, Prandovszky E, Kannan G, Pletnikov MV, Dickerson F, Severance EG, Yolken RH. *Toxoplasma gondii*: Biological Parameters of the Connection to Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2018 Aug 20;44(5):983-992. doi: 10.1093/schbul/sby082]
56. Zinserling A.V. Chlamydiosis: diagnosis and role in human pathology *Arkh. patologii* 1989;51 (1): 3-9 (in Russian).
57. Contini C., Seraceni S., Cultrera R. Castellazzi M, Granieri E, Fainardi E. *Chlamydia pneumoniae Infection and Its Role in Neurological Disorders*// *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2010; 2010: 273573.
58. Zinserling V.A., Chukhlovina M.L. (2011) *Infectious Lesions of nervous system. Issues of etiology, pathogenesis and diagnostics.* Saint-Petersburg, ElbiSPb . 583 p (In Russian).
59. Lobzin Yu.V. Poznyak A.L., Sidorchuk S.N. *Chlamydia infections: diagnostics, clinic, treatment and rehabilitation. Manual for doctors.* SPb, Foliant, 2010, ,484 p. (in Russian)
60. Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R. High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. // *Med Hypotheses.* 2005;65(2):243-52.
61. Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R. Associations between *Chlamydia pneumoniae* infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. // *Mol Psychiatry.* 2007;
62. Fellerhoff B, Wank R. Increased prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in post-mortem brain frontal cortex from patients with schizophrenia. // *Schizophr Res.* 2011;129(2-3):191-5.

Авторский коллектив:

Орлова Вера Александровна — врач-психиатр, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-606-64-28, e-mail: vorlova@yandex.ru

Михайлова Ирина Иосифовна — врач-психиатр, главный специалист лаборатории диагностики вирусных инфекций Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-917-532-21-18, e-mail: iim@bk.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, врач-патологоанатом Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru