

УДК 612.821.6+616.89-02

Н. Ю. Ивлиева

Дофамин и шизофрения

Аннотация:

Шизофрения признана «наихудшим заболеванием, поражающим человека», она пристально исследуется, однако терапевтические результаты, полученные в исследованиях, оцениваются как «весьма скромные». Не определены и причины заболевания. Появляются всё новые теории развития болезни, но дофаминовая теория сохраняет свое значение. В статье рассмотрена эволюция дофаминовой теории шизофрении, а также пути её соприкосновения с исследованиями аномального опыта «Я».

Ключевые слова: дофамин, шизофрения, болезнь, психоз, бред, дофаминовые рецепторы, стриатум, мозг, нейролептики, нейрон.

Об авторе: Ивлиева Наталья Юрьевна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва; доцент кафедры клинической психологии, Государственный университет «Дубна», эл. почта: nivlieva@mail.ru

Проблемы этиологии, классификации, нейрофизиологии и терапии шизофрении

Начнем с выдержки из введения к загадочной книге. Ее автор под псевдонимом Б. О'Брайен рассказывает о своем собственном опыте болезни. В русском переводе книга называется «Необыкновенное путешествие в безумие и обратно: Операторы и Вещи». Она впервые издана в 1958 г., и имя автора так и осталось тайной. Проблемы, поднятые в книге, перекликаются с главными болевыми точками американской психиатрии того времени. Автор пишет: «К настоящему времени достаточно определенно установлены три момента относительно шизофрении: никто не знает ее причин, никто не знает, как ее лечить; количество исследователей в этой области столь мизерно, что вряд ли стоит надеяться на решающий прорыв в ближайшем будущем» [9].

Безусловно, очень многое изменилось с тех пор, но судите сами, так ли много нужно поменять в приведенном высказывании, чтобы описать современную ситуацию: «к настоящему времени достаточно определенно установлены три момента относительно шизофрении: никто не знает ее причин, никто не знает, как ее лечить», количество исследователей в этой области велико, но по-прежнему «вряд ли стоит надеяться на решающий прорыв в ближайшем будущем». Конечно, в этом утверждении присутствует доля лукавства, т.к. по сравнению с концом 50-х гг. прошлого столетия мы очень много узнали о шизофрении, существуют хорошо обоснованные и влиятельные теории шизофрении, а появившиеся в 50-е гг. нейрорептики существенно облегчили жизнь больным.

Однако до сих пор среди специалистов отсутствует консенсус относительно диагностики и классификации этого расстройства, последний пересмотр критериев в действующей американской классификации DSM-V происходил в горячих обсуждениях, ни одна другая диагностическая категория не оспаривается так часто, как «шизофреническое расстройство», при том, что, по словам С. Н. Мосолова, проблема шизофрении – краеугольный камень всей психиатрии [4; 7]. «Более того, – пишет Мосолов, – наши западные коллеги в последнее время все более активно, подобно японским психиатрам, предлагают отказаться от термина «шизофрения».

Ситуация усложняется тем, что подавляющее большинство пациентов попадает в поле зрения врачей в ситуации острого психоза, когда чаще всего присутствуют так называемые позитивные симптомы: бред, галлюцинации, в то время как психоз не специфичен для шизофрении, и около 8% популяции испытывали психотический опыт в связи с другими причинами, а у большого числа больных шизофренией с целым набором таких симптомов, как расстройство мышления, повышенная или пониженная возбудимость, поведенческие аномалии, никогда не наблюдалось ни бреда, ни галлюцинаций [23; 25; 10].

В связи с этой проблемой в специальной литературе все чаще употребляется понятие «клинического ядра» (clinical core) шизофрении, которое «не просто конструкт, но обладает феноменологической реальностью», но которое, однако, «с трудом определяется вербально», и при попытках описать его говорят о прототипическом Гештальте заболевания или снова все чаще о некогда забытом «раннем чувстве шизофрении» (praesox-feeling) [35]. Классификация – это, прежде всего, попытка

установить закономерность, и упомянутые проблемы во многом связаны с продолжающимся поиском ускользающих закономерностей.

Относительно причин заболевания существует немало теорий, основанных на многочисленных экспериментальных и клинических данных, однако сам факт разных, часто мало связанных между собой теорий указывает на отсутствие глубокого понимания этих причин. Ш. Капур обращает внимание на то, что наиболее влиятельные теории шизофрении – нейробиологические, при том, что по-прежнему нет четко определенных устойчивых нейробиологических маркеров заболевания. Самой широко обсуждаемой из нейробиологических теорий шизофрении является дофаминовая теория [27; 31].

После осуществления проекта «Геном человека» большие надежды возлагались на генетические исследования шизофрении. И к настоящему времени результаты исчисляющихся уже тысячами научных работ в этой области указывают на то, что определенный ген, ответственный за шизофрению, вряд ли будет обнаружен, а скорее, предрасположенность к заболеванию определяется значительным (не менее сотни) числом генов, изменение в каждом из которых в отдельности производит небольшой эффект (small size effect), то есть очень незначительно повышает риск развития заболевания. Среди этих генов есть и те, что определяют развитие и функционирование дофаминового и глутаматных путей, и, вероятно, формирование синаптической передачи вообще, но они не выделяются ни представленностью, ни степенью влияния (effect size). При этом показана ассоциация заболевания с механизмами кальциевого, калиевого обмена, с широким спектром звеньев иммунной системы, например, с генами региона главного комплекса гистосовместимости [19].

Поэтому ждать от генетики простого решения проблемы не стоит. Однако генетические исследования усилили или даже возродили идею о том, что шизофрения выступает результатом нарушения процессов развития нервной системы (neurodevelopmental disorder) [26; 30]. Сейчас шизофрению рассматривают как группу хронических расстройств, имеющих разные проявления, с неблагоприятным прогнозом, запускаемых множеством взаимодействующих генетических, средовых, эпигенетических факторов, факторов развития, которые совместно вмешиваются в нормальные процессы развития и созревания мозга [20]. При описании заболевания, как и ранее, выделяют позитивные и негативные симптомы, а также нередко говорят о когнитивных нарушениях.

В середине прошлого века классические нейролептики, блокаторы дофаминовых D-2-рецепторов, заняли прочные позиции в психиатрии, они существенно облегчили

жизнь больным, позволили обходиться без изоляции и часто без госпитализации, иногда добиваться долговременного улучшения. Сейчас они нередко заменяются так называемыми «атипичными» антипсихотическими препаратами (действующими помимо дофаминовой и на серотониновую передачу), вызывающими меньше побочных эффектов. Однако обе группы препаратов, временно ослабляя позитивные симптомы, мало способствуют даже временному функциональному восстановлению, позволяющему человеку вернуться к учебе, работе, общению, обыденной жизни [22]. На поиск новых препаратов по-прежнему направляются огромные усилия, однако о новом прорыве речи не идет. «В целом терапевтические результаты, полученные в дорогостоящих исследованиях, нужно оценить как весьма скромные – почти у 70% больных в течение 1 – 2 лет отмечался рецидив независимо от применяемого препарата», – пишет С. Мосолов [7].

Наиболее перспективным подходом к лечению заболевания на сегодня выступает ранняя диагностика и ранняя терапия [32]. Данные генетических исследований и лучшее понимание нейробиологического субстрата шизофрении указывают на то, что «курс на болезнь» может быть изменен. На одном из первых мест стоят психосоциальная и когнитивно-поведенческая терапии: с одной стороны, это почти окончательный отказ от поиска «волшебной пули» (magic bullet), или панацеи, но с другой, это признание того, что шизофрения – это сугубо человеческая, душевная болезнь, а не просто проявление некоего генетического или нейрохимического дефекта.

Дофамин – это ветер, раздувающий пожар психоза.

(Ларуэль, Аби-Даргхам, 1999)

Дофаминовая гипотеза шизофрении родилась, когда начала проясняться природа влияния антипсихотических препаратов: когда Карлссон и Линдквист обнаружили, что введение этих препаратов животным изменяет обмен дофамина, когда во многом благодаря усилиям Симана с сотрудниками стало понятно, что центр связывания этих препаратов оказывается рецептором дофамина (который и был вначале назван «рецептором нейролептиков») и, более того, что препарат оказывается тем более эффективным, чем лучше он связывается с рецептором [37]. К этому добавились наблюдения о том, что амфетамин может вызывать психотические симптомы и повышает уровень моноаминов в мозге. Суть гипотезы сводилась к тому, что при болезни

дофаминовая трансмиссия усиливается, а блокада рецепторов посредством нейролептиков приводит к ослаблению симптомов.

Но постепенно накапливались данные, указывающие, что эта картина слишком проста. И в 1991 г. К. Дэвис с соавторами, проанализировав, по их заявлению, все исследования по тематике дофамина, шизофрении и процессов познания, предположили, что шизофрения характеризуется низким уровнем дофамина в префронтальной коре, что приводит к проявлению негативных симптомов, а уже это, в свою очередь, приводит к повышению его уровня в подкорковых мезолимбических структурах, что влечет за собой появление позитивных симптомов [16]. Одновременно и достоинством и недостатком гипотезы было то, что она во многом опиралась на исследования на животных, что позволяло углубиться в изучение нейрофизиологических и нейрохимических механизмов изменений, а с другой стороны, ставило вопросы о степени применимости добытых на животных фактов к тому, что происходит в мозге человека. Эти вопросы в свою очередь стимулировали поиски наиболее адекватных моделей заболевания на животных, и как ни парадоксально, иногда именно эти поиски заставляли исследователей обратить более пристальное внимание на феноменологию заболевания.

В последующие годы благодаря новым, постоянно совершенствующимся методам нейровизуализации, основные предположения дофаминовой гипотезы были отчасти подтверждены и существенно уточнены на людях. Были разработаны новые модели заболевания на животных, среди которых особенно стоит отметить те, что основаны на воздействиях, моделирующих участие факторов развития нервной системы (например, в результате удаления вентрального гиппокампа вскоре после рождения). Также были существенно уточнены сферы применимости фармакологических моделей, в частности, имитирующих психоз, вызванный употреблением таких веществ как кетамин, фенциклидин, амфетамин [23].

В 2009 г. О. Хоус и Ш. Капур опубликовали статью под названием «Дофаминовая гипотеза шизофрении: версия III – общий финальный путь» [25]. По мнению авторов, взаимодействие разных факторов риска ведет в итоге к дофаминовой дисрегуляции, приводящей к развитию психоза. Второе положение их гипотезы смещает фокус с нарушений на уровне рецепторов к дофамину и переводит его на уровень пресинаптической регуляции. Согласно третьему положению, дофаминовая дисрегуляция скорее связана с психозом, или со склонностью к психозу, а не собственно с шизофренией. И, наконец, гипотеза предполагает, что нарушения регуляции дофамина

приводят к изменениям в оценках стимулов. Это происходит за счет нарушения процесса присвоения этим стимулам значимости, в который предположительно вовлечен дофамин [3].

Судя по картине, представленной авторами гипотезы, в результате взаимодействия генетической уязвимости с определенными факторами окружающей среды существенно изменяется содержание дофамина в синаптических окончаниях дофаминергических нейронов [20]. Это приводит к изменению выделения, обратного транспорта, метаболизма дофамина, изменению числа рецепторов и другим многочисленным последствиям. Далее авторы оказываются перед необходимостью определить, какая из идей о специфической роли дофамина в процессах подкрепления является более «правдоподобной», и останавливают свой выбор на гипотезе К. Берриджа и Т. Робинсона о ключевой роли дофамина в процессах присвоения мотивационной значимости. Согласно этой гипотезе, дофамин опосредует превращение стимулов из нейтральных в привлекательные, а конкретно: мезолимбическая дофаминергическая система выступает ключевым компонентом процесса «присвоения значимости» (attribution of salience), в результате которого стимулы, или (события или мысли) привлекают внимание, стимулируют действие и, в итоге, влияют на целенаправленное поведение [3; 12].

Вполне ожидаемо, что нарушение процесса присвоения значимости в результате дисфункции дофаминергической системы может привести к хаосу в оценивании роли многочисленных стимулов, которые непрерывно действуют на организм. При этом важно понимать, что в первую очередь речь идет не о сознательных оценках, а о непрерывном и во многом автоматическом процессе, который происходит постоянно. Таким образом, гипотеза дезорганизованной дофаминовой передачи предполагает, что при развитии психоза дофамин начинает выделяться «не по правилам», а последствия его выделения как раз вполне закономерны: то, что сопровождается выделением дофамина становится значимым; проблема же состоит в том, что зачастую это могут быть совершенно случайные события [27].

«Мои чувства обострились. Маленькие незначительные вещи вокруг меня приводили меня в восхищение... Было ощущение, как будто пробудились от спячки какие-то части моего мозга». Такие примеры отчетов больных об ощущениях, предшествующих началу острого психоза, приводит Капур. Совсем на другом эмоциональном фоне это предстает в словах А. Лаувенг, описавшей свой собственный опыт борьбы с болезнью в книге «Завтра я всегда бывала львом»: «Мне казалось, что

звуки становятся какими-то необычными. Они становились то слишком громкими, то слишком тихими, или просто какими-то странными... Звон в ушах иногда превращался в такой громкий и грозный шум, что отзывался настоящей физической болью, а иногда я не могла с уверенностью понять, что же я слышу – простой звон в ушах или чьи-то слова» [6].

Далее Капур говорит, что такие ощущения вызывают у человека состояние озабоченности, повышенной эмоциональности и тревоги, желание осмыслить ситуацию, за чем нередко следует облегчение и «новое осознание» – уже в форме бреда при психозе. Важно то, что это «новое осмысление», когда «кристаллизуется бред и возникают галлюцинации», сопровождается облегчением, которое в свою очередь может служить подкреплением этого нового состояния. У Гоголя в «Записках сумасшедшего» читаем: «Сегодняшний день – есть день величайшего торжества! В Испании есть король. Он отыскался. Этот король я... Теперь я вижу все как на ладони. А прежде, я не понимаю, прежде все было предо мною в каком-то тумане» [2].

Во многом сходные с подходом Капура идеи развивают Корлетт с коллегами, однако они делают акцент не на значимости, а пытаются объяснить формирование бреда абберрантным научением [13, 14]. Авторы считают, что проблема не в том, что сам процесс научения как-то нарушен, а в том, что на входе в него поступает неверный сигнал. Сигнал этот – ошибка предсказания, в случае болезни – неверная ошибка. Они напоминают о фундаментальной роли мозга в идентификации закономерностей или ассоциаций и в результате в построении субъективной модели мира. Это сопровождается непрерывными процессами предугадывания и обновления: мозг постоянно использует исходные знания для предсказания того, каким будет следующий входящий стимул. И при возникновении любого расхождения между тем, что ожидается и тем, что воспринимается, генерируется сигнал несоответствия, который и становится ошибкой предсказания.

Таким образом, эта ошибка выступает исключительно важной для отслеживания происходящего и необходимой для нового научения и формирования более точной модели текущего состояния среды. Корлетт с соавторами считают, что нарушения дофаминовой и глутаматной передачи могут лежать в основе формирования искаженной ошибки предсказания. Она может быть выявлена на разных уровнях функционирования нервной системы, например, в реакциях дофаминовых нейронов или в активности правой дорсолатеральной префронтальной коры. И уже на основании несоответствующего ситуации сигнала об ошибке изменяются восприятие, внимание, установки, ассоциации и

мысли. Может возникнуть ощущение «изменившегося мира, ставшего зловещим и нагруженным каким-то смыслом» [14]. А изменившиеся ощущения и новые ассоциации неизбежно порождают другие ожидания и вызывают новые вопросы к миру. Далее гипотеза предполагает, что согласовать эти неожиданные и необъяснимые впечатления пациенту помогают бредовые идеи.

Другим примером гипотезы, основанной в принципе на той же идее о нарушенной ошибке предсказания является модель, предложенная Т. Майей и М. Франком [29]. Модель разработана на основе взаимодействия ключевых участников корково-стриатного ансамбля. Авторы исходят из предположения, что при шизофрении, как и под влиянием амфетамина [15], уменьшается вызванный кратковременный ответ на значимые стимулы и увеличивается частота спонтанных фазных выбросов дофамина. То есть Майя и Франк конкретизируют, что именно не так происходит с ошибкой предсказания - она либо смазана в ответ на значимые стимулы, либо сигнал возникает сам по себе в отсутствие адекватной стимуляции, – и утверждают, что сниженный ответ на значимые стимулы является причиной негативной симптоматики, а слишком частые спонтанные выбросы дофамина – позитивной.

Особенностью модели становится то, что в ней между измененной активностью дофаминовых нейронов и симптомами шизофрении отсутствуют такие посредники как внимание, восприятие, эмоции, попытки осмысления... Вместо этого присутствует компактный нейронный ансамбль и лаконичная математическая модель, описывающая ключевые взаимодействия клеток. Такая особенность модели может выглядеть как бесспорное преимущество, хотя бы потому, что в рамках объясняющей нейробиологической модели такие функции как внимание, память, эмоции и т.д. тоже должны быть соотнесены с определенными физиологическими механизмами, в то время как за каждой из этих функций стоит большая и далеко не решенная научная проблема. Однако справедливым также становится вопрос о том, какое отношение эта модель имеет к тому душевному заболеванию, которое она призвана объяснить?

Гипотезы Капура и Хоуса, Майи и Франка, Корлетта с соавторами не дают ответов на многие важные вопросы. Обсуждение этих вопросов грозит уклониться в излишний психологизм, субъективизм – это, безусловно, «неудобные» вопросы. Однако позже некоторые авторы решились обсудить их. И это обсуждение, если и не дало определенных ответов, все же позволило глубже взглянуть на проблему и попытаться понять пределы

применимости редукционистского подхода, оставаясь в рамках нейробиологической теории.

Например, почему бредовые идеи часто такие устойчивые и никакие доказательства не в силах разубедить больного? Чем определяется содержание бредовых идей и почему чаще всего они вертятся вокруг отношений с другими людьми или существами, обладающими сознанием? Почему содержание бреда связано со столь высоким эмоциональным накалом? Как связаны бред и галлюцинации между собой, а также с негативными симптомами шизофрении: с апатией, избеганием социальных контактов, с самоигнорированием (self-neglect)? Почему «бредовое расстройство порождает определенную, часто несокрушимую личность..., которая выступает в роли внутреннего зеркала политического авторитаризма, порождая внутреннего тирана?». Наконец, действительно ли «шизофрения не может быть понята без понимания отчаяния» [8]?

Важным уточнением является признание того, что восприятие – это не пассивный процесс получения информации, а управление органами чувств на основе предыдущего опыта. То есть наше восприятие работает как отдел приема писем в сказке о короле Матиуше Я. Корчака, и до короля-сознания доходит только очень тщательно отобранная корреспонденция. В недавнем комментарии к своей гипотезе Корлетт с соавторами упоминают Г. Гельмгольца, назвавшего каждый отдельный опыт восприятия «бессознательной догадкой» и высказавшего провокационную идею о том, что все наше восприятие – форма контролируемой галлюцинации, так как в нем мы в гораздо большей степени полагаемся на предшествующий привычный опыт, чем на непосредственные входы от органов чувств. Приводят они и слова И. П. Павлова: «самые знаменитые бессознательные заключения... не суть ли истинные условные рефлексы?» [14].

В чем же причина устойчивости бредовых идей, если гипотеза об ошибке предсказания, скорее, предполагает формирование все новых идей? Авторы утверждают, что бредовые мысли существенно отличаются от других верований, например, тем, что они возникают в ответ на ощущение изменившегося мира, ставшего странным и таинственным. Неожиданные совпадения и кажущаяся важность происходящих событий вызывают к их объяснению и поискам смысла, и когда возникает чувство разрешения противоречий, устранения двусмысленностей и неопределенности, наступает облегчение. И это ощущение облегчения, снятия тревоги и стресса становится очень

вознаграждающим, оно служит мощным подкреплением вновь установленному «порядку» в мире.

Еще одной причиной устойчивости бредовых убеждений может быть изменение процесса реконсолидации. Хонсбергер с соавторами в день напоминания (реактивации) вводили животным кетамин (напомним, это - попытка моделирования заболевания). Оказалось, что если кетамин вводился до процедуры напоминания, то условная реакция страха на следующий день усиливалась. При этом важно, что этот эффект подавлялся веществом, блокирующим дестабилизацию памяти. А это значит, что влияние кетамина опосредовано именно механизмами реконсолидации, а не каким-нибудь другим параллельным процессом [24]. Исследование на животных было проведено уже после того, как были получены данные об усилении под влиянием кетамина ассоциаций с приятными и неприятными воздействиями на людях. И это исследование было направлено именно на выяснение механизма такого усиления ассоциации при напоминании. На основе этих данных был сделан вывод о том, мысленное возвращение к бредовым идеям может скорее их усилить, чем ослабить.

Существует еще одно важное соображение, связанное с ошибкой предсказания, которое может объяснить укрепление уверенности в странных убеждениях. Дело в том, что в ситуациях, когда ошибка предсказания становится чрезмерно вариабельной, зависимые от нее процессы научения начинают вносить меньший вклад в поведение. Дидерен и Шульц доказали это экспериментально: они предлагали испытуемым в отсутствие всяких правил предугадать величину последующего вознаграждения в каждой пробе, и преднамеренно меняя разброс ошибки, показали, что при снижении предсказуемости в определенном диапазоне снижается и темп научения [17]. На основании этого предполагается, что в результате патологически высокой вариабельности сигнала ошибки предсказания при психозе этот сигнал начинает все меньше влиять на формирование внутренней модели реальности.

На вопрос о содержании бреда, казалось бы, можно дать довольно простой ответ: гипотезу, объясняющую необычные измененные ощущения, человек строит на основании своего личного опыта, а опыт приобретается в определенной социокультурной среде. И особенности бредовых представлений в разные эпохи подтверждают такое предположение. Например, последнее время в болезненных иллюзиях часто возникают новые гаджеты и предоставляемые ими невероятные возможности [40]. Но это – лишь конкретные детали. Суть иллюзорного образа мыслей может определяться состоянием

тотальной неопределенности больного в изменившемся мире. И вероятно, самыми неопределенными в окружающей среде являются чувства и намерения других людей, на которые, тем не менее, мы больше всего ориентируемся в жизни: «В самых важных вещах – например, любит ли тебя кто-то...– никогда не бывает ясности...» – говорит героиня замечательной книги Грейс Макклин «Самая прекрасная земля на свете» [6]. Поэтому совсем не удивительно, что главными действующими лицами бредовых представлений являются люди или человекоподобные существа.

Если же человеку не удастся справиться с хаосом в пограничном состоянии, то преодоления неопределенности ему удастся добиться уже в психозе, когда вдруг нередко возникает тиран: «я хотела держать себя в руках, чтобы не потерять контроля над хаосом. И тут появился Капитан» [5]. Хорошо известно, что устойчивость авторитарных режимов во многом основана на преднамеренном создании атмосферы полной неопределенности. С. Назар в книге «Beautiful mind» (в русском переводе эта книга вышла под названием «Игры разума») - удивительной биографии только что упомянутого Дж. Нэша – приводит высказывание политолога Дж. Гласса, изучавшего бредовые расстройства: «Бредовое расстройство порождает определенную, часто несокрушимую личность, абсолютный характер которой может загнать человека в безвыходное положение. В этом отношении она выступает в роли внутреннего зеркала политического авторитаризма, порождая внутреннего тирана» [8, с. 450].

И вполне может быть, что не очень-то важно, в результате чего возник хаос: из-за плохой работы глутаматного рецептора, неправильного выделения дофамина или из-за столкновения прагматического мира и мира идеального, как в рассказе Чехова «Черный монах», - если этот хаос не удастся преодолеть, то любой из нас оказывается на грани безумия. Автор, фразу из книги которого мы привели в начале этой статьи, считает, что «шизофрения угрожает тому, у кого не хватает мужества и поэтому он расчленяет свою личность ради того, чтобы принять себя и быть принятым обществом». Стал ли безумцем доктор Рагин из рассказа Чехова «Палата №6»? – Ответить трудно. Но ему определенно не хватило мужества – и он оказался заперт в отделении для сумасшедших.

Одна из статей называется «Дофамин, научение на основе вознаграждения и активная догадка» [16]. Безусловно, это не самый лучший перевод с английского на русский. Но словосочетание «активная догадка» обнаруживает глубокие смыслы. И может быть, воля к устранению неопределенности, опосредована дофамином. Но также возможно, что им опосредована и воля к принятию неопределенности. В записных

книжках Л. С. Выготского есть запись: «Шизофрения – болезнь вершин или глубин личности?» [1].

Дофамин и аномальный опыт «Я»

В симптоматическом богатстве шизофрении также трудно объяснить жесткую и неадекватную атрибуцию возникающих при психозе идей. Почему одни слова больной приписывает «голосам», а другие себе, почему перестает узнавать свои мысли? Возникло предположение, что проблемы такого рода могут быть вызваны общими сложностями в выявлении источников и причин поступающей стимуляции, в первую очередь, в определении собственной причастности к возникновению тех или иных событий. Эта способность, с одной стороны, является базовой, и на ней во многом основаны чувство «Я», самосознание, самоконтроль, ответственность, а за ней и вина. С другой стороны, она сама представляет собой довольно сложный конструкт.

В работе с названием «Изучение аномального опыта «Я» Парнас с соавторами приводят такие высказывания пациентов: «Я потерял контакт с самим собой... Я чувствую себя подобно несущественному объекту, вещи, вроде холодильника, но не человеческому существу». «У меня было слегка странное ощущение отсутствия связи между мной и тем, что я думаю». «У меня возникает чувство, что это не я написала, но я знаю, что это не так» [34]. А исследователь К. Кин из своего собственного опыта болезни заключает, что шизофрения – это «фундаментальное расстройство «Я» (self-disturbance), а не просто биохимический дисбаланс». Это расстройство она характеризует как нарушение экзистенциальной проницаемости между миром и «Я». «Лечение, – пишет она, – помогает наблюдающему «Я» доминировать над страдающим «Я», но настоящей меня больше здесь нет» [28].

Перед лицом таких проблем исследование причастности (agency) – попытка ухватиться за соломинку, но эта попытка должна быть предпринята. В первую очередь речь идет о некотором внутреннем механизме, при помощи которого индивидуум приписывает те или иные события результатам своих действий. Теоретических и экспериментальных подходов к проблеме было предпринято немало. Вполне ожидаемо, что в некоторых из них фигурирует дофамин.

В частности, Рэдгрейв и Герни предполагают, что дофаминовые нейроны непосредственно вовлечены в процессы такого рода [36]. По их мнению, тот самый короткий дофаминовый сигнал, который, как считают многие, кодирует ошибку предсказания вознаграждения, вместо этого играет ключевую роль в выявлении тех

аспектов окружающей среды или собственных действий, которые оказались причиной неожиданных изменений. Рэдгрейв и Герни считают, что разряд дофаминовых нейронов, начинающийся в ответ на неожиданное событие в течение первых 100 миллисекунд, идеально подходит для того, чтобы «зафиксировать» это событие, и в случае, если оно произошло после совершения определенного движения, связать это движение с последовавшим за ним событием, то есть понять, что это событие – результат собственного действия. И соответственно, если работа дофаминовых нейронов нарушается, то нарушится и связывание действия с результатом, что и может происходить при шизофрении.

Какие данные должен получать механизм, связывающий действия с их результатом? В него должна, во-первых, поступать информация о контексте, во-вторых, он должен «видеть» результат, но самым важным в нем должно быть звено, отслеживающее текущие действия. Конечно, можно наблюдать за этими действиями с помощью зрения, слуха, осязания..., но есть способ более оперативно донести информацию о текущем действии до различных отделов нервной системы. Существует такое понятие как «эфферентная копия» (efference copy), которое обозначает копию двигательной команды. Эта двигательная команда отдается исполнительной системе, а ее копия, например, по аксонным ответвлениям направляется в другие, не связанные непосредственно с исполнением движения, отделы мозга.

О наличии такого сигнала можно судить на основании не только прямых, но и косвенных данных. Например, у здоровых испытуемых в ответ на звук чужого голоса возникает особое электрическое колебание в мозге (электрическая негативная волна с пиком, приходящимся приблизительно на 100мс), в то время как в ответ на звук собственного голоса такая волна подавлена [42]. Иначе обстоит дело у больных шизофренией: такая волна у них возникает как в ответ на чужую, так и на свою речь. Предполагается, что отсутствие этой волны в ответ на свой голос в норме объясняется результатом подавления реакции под влиянием эфферентной копии – сигнала о том, что человек начал говорить (в отношении воспринимающих этот сигнал систем обычно говорят о «сопутствующем разряде» (corollary discharge)).

Или другой пример из статьи с необычным названием «Два ока за око» [38]. Во введении авторы заявляют, что утверждения, которые мы часто слышим от дерущихся детей о том, что «другой ударил сильнее», абсолютно правдивы. В своем исследовании они показали, что, пытаясь равнозначно ответить на силовое воздействие, которое перед

этим мы же сами произвели, мы бываем гораздо более точными, чем тогда, когда отвечаем на воздействие, поступившее извне, в последнем случае мы давим с силой почти вдвое превышающей исходную.

Интересно, что больные шизофренией в подобных условиях оказываются гораздо более точными, отвечая на внешнее воздействие [39]. Источником эфферентной копии выступает часть мозга, отвечающая за движение, а принимают информацию и генерируют сопутствующий разряд области, как-то отвечающие на последствия этого движения. Такой областью мозга, которая может связывать действия с результатом, является стриатум: он получает входы от большей части коры больших полушарий, от миндалины и гиппокампа. Таким образом, отслеживая контекст, он получает «быстрые» входы из таламуса и от дофаминовых нейронов, которые, вероятно, информируют его о результате, а также он получает детальную информацию из двигательных областей коры.

Проекционные нейроны стриатума, особенно дорсальной его части, довольно четко делятся на те, что экспрессируют только D1-рецепторы и те, что экспрессируют D2-рецепторы. Нейронов, на которых присутствуют и те и другие рецепторы относительно немного. И здесь важно обратить внимание на то, что сигнал, который может быть четко отнесен к эфферентной копии, получают преимущественно клетки, экспрессирующие D2-рецепторы [41].

Теперь перечислим основные факты, которые попытаемся связать:

- в стриатуме при шизофрении повышена концентрация дофамина,
- под влиянием дофамина возбудимость нейронов, экспрессирующих D2-рецепторы уменьшается,
- эфферентная копия, критичная для установления своего посредничества для события, приходит, главным образом, к тем клеткам стриатума, на которых находится больше всего D2-рецепторов.
- при шизофрении нарушается способность устанавливать источник событий,
- наиболее эффективны нейролептики, являющиеся антагонистами D2-рецепторов.

Напрашивается довольно простой вывод о том, что при шизофрении вероятность активации нейронов стриатума в ответ на сигнал об эфферентной копии снижается, что может усложнить определение своего авторства производимых действий, и под влиянием нейролептиков такая реакция может восстанавливаться. Но предлагаю взглянуть на некоторые факты о других участниках процесса передачи сигнала в стриатуме. Возьмем, например, входы к клеткам стриатума от дофаминергических нейронов. Известно, что

часть дофаминовых нейронов помимо дофамина выделяет в качестве медиатора глутамат (в результате ко-трансмиссии). Выделившийся из пресинаптических окончаний глутамат захватывается соседними астроцитами, в них превращается в глутамин и отправляется назад в нейронные окончания. Там из глутамин снова синтезируется глутамат и он может быть опять использован как медиатор.

В этот цикл и вмешались исследователи, посредством генетических манипуляций затруднив превращение глутамин в глутамат только в дофаминовых нейронах [33]. В результате они получили животных без дефектов в развитии с нормальными дофаминовыми нейронами, выделяющими дофамин так же, как нейроны обычных мышей, но при этом с ослабленной ко-трансмиссией глутамата. Эмоциональное и двигательное поведение этих мышей было нормальным, более того, можно было говорить о фенотипе, устойчивом к развитию психоза. Так, например, животные демонстрировали большее латентное торможение по сравнению с мышами, не подвергавшимися генетической модификации (как мы ранее отмечали, у больных шизофренией латентное торможение ослаблено). Следовательно, к развитию заболевания могут быть причастны и особенности совместного выделения глутамата и дофамина дофаминергическими нейронами.

Я сюда с коллегами задалась вопросом о том, возможно ли выявить определенную область мозга, в первую очередь ответственную за нарушения и критичную в механизме развития заболевания [43]. Отдавая дань накапливающимся подтверждениям глутаматной гипотезы шизофрении, они попытались повлиять на NMDA-рецепторы. Свое внимание они направили на интраламинарную группу ядер таламуса, имеющих тесную связь как со стриатумом, так и с префронтальной корой, то есть, со структурами определенно причастными к развитию заболевания.

Также ранее были показаны некоторые изменения в клетках этих ядер при шизофрении. Количество NMDA-рецепторов в этих ядрах выше, по сравнению с другими таламическими ядрами. Исследователи создали линию нокаутных мышей, у которых был нарушен ген, отвечающий за синтез одной из субъединиц типичного для этих ядер NMDA-рецептора. В результате у этих мышей нейроны интраламинарных ядер таламуса остались без NMDA-рецепторов. Было обнаружено, что такие животные демонстрируют множество проявлений, подобных тем, что наблюдаются при шизофрении (подобный шизофрении фенотип).

Таким образом, поиски вокруг гипотезы об эфферентной копии приносят несомненно значимые результаты. Но при исследовании возможных нарушений на разных

уровнях организации важно понимать, что речь идет о «поломке» очень тонко настроенного наисложнейшего инструмента; и возможно, ответ на вопрос о причинах болезни находится в области понимания тонкостей его организации, или даже – в области действия любви, свободы и ответственности, а не в области обнаружения дефектов. И пусть в завершении снова прозвучит вопрос Л. С. Выготского: «Шизофрения – болезнь вершин или глубин личности?» [1].

Библиографический список:

1. Выготский Л. С. Записные книжки Л. С. Выготского // Избранное. М.: Канон+РООИ «Реабилитация», 2017. 608 с.
2. Гоголь Н. В. Собрание сочинений в двух томах. Том 2. М.: Полиграфресурсы, 1999. 640 с.
3. Ивлиева Н. Ю. Роль стриатума в организации произвольного движения // Журнал высшей нервной деятельности. 2021. №71 (2). С. 164–183.
4. Клиническая психология. / под ред. М.Перре, У.Бауманна. 2-е междунар. изд. М. и др.: Питер, 2007. 944 с.
5. Лаувег А. Завтра я всегда бывала львом / Пер. с норв. Самара: ИД «Бахрах-М», 2009. 288 с.
6. Маклин Г. Самая прекрасная земля на свете / Пер. с английского. СПб.: Азбука, 2013. 332 с.
7. Мосолов С. Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010. №110 (6). С. 4-11.
8. Назар С. Игры разума. История жизни Джона Нэша, гениального математика и лауреата Нобелевской премии. М.: АСТ CORPUS, 2016. 747 с.
9. О'Брайен Б. «Необыкновенное путешествие в безумие и обратно: Операторы и Вещи». Москва: Класс. 1996. 144 с.
10. Торри Э. Ф. Шизофрения (книга в помощь врачам, пациентам и членам их семей). СПб.: «Питер», 1996. 438 с.
11. Bell V. Derationalizing Delusions / V. Bell, N. Raihani, S. Wilkinson // Clinical Psychological Science. 2021. №9 (1). Pp. 24-37.

12. Berridge K. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? / K. Berridge, T. Robinson // *Brain Research reviews*. 1998. №28 (3). Pp. 309-369.
13. Corlett P. From prediction error to psychosis: ketamine as a pharmacological model of delusions. / P. Corlett, G. Honey, P. Fletcher // *Journal of Psychopharmacology*. 2007. №21 (3). Pp. 238-252.
14. Corlett P. Prediction error, ketamine and psychosis: An updated model. / P. Corlett, G. Honey, P. Fletcher // *Journal of Psychopharmacology*. 2016. №30 (11). Pp. 1145-1155.
15. Daberkow D. Amphetamine paradoxically augments exocytotic dopamine release and phasic dopamine signals. / D. Daberkow, H. Brown, K. Bunner // *Nature Neuroscience*. 2013. №33 (2). Pp. 452-463.
16. Davis K. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. / K. Davis, R. Kahn, G. Ko, Davidson M. // *American Journal of Psychiatry*. 1991. №148. Pp. 1474-1486.
17. Diederer K. Scaling prediction errors to reward variability benefits error-driven learning in humans. / K. Diederer, W. Schultz // *Journal of Neurophysiology*. 2015. №114. Pp. 1628–1640.
18. FitzGerald T. Dopamine, reward learning, and active inference. *Front. Comput. / T. FitzGerald, R. Dolan, K. Friston // Nature Neuroscience*. 2015. №9. P. 136.
19. Foley C. Genetics of Schizophrenia: Ready to Translate? / C. Foley, A. Corvin, S. Nekarome // *Current Psychiatry Reports*. 2017. №19 (9). P.61.
20. Fusar-Poli P. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. / P. Fusar-Poli, M. Tantardini, S. De Simone // *European Psychiatry*. 2017. №40. Pp. 65-75.
21. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2018. №392 (10159). Pp. 1789-1858.
22. Gomes F. Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention. / F. Gomes, A. Grace // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. №22 (9). P. 4467.

23. Ham S. Drug Abuse and Psychosis: New Insights into Drug-induced Psychosis. / S. Ham, T. Kim, S. Chung, H. Im // *Experimental Neurobiology*. 2017. №26 (1). Pp. 11-24.
24. Honsberger M. J. Memories reactivated under ketamine are subsequently stronger: a potential pre-clinical behavioral model of psychosis / M Honsberber, J. Taylor, P. Corlett // *Schizophrenia Research*. 2015. №164. Pp. 227–233.
25. Howes O. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway / O. Howes, S. Kapur // *Schizophrenia Bulletin*. 2009. №35 (3). Pp. 549-562.
26. Insel T. Rethinking schizophrenia // *Nature*. 2010. №468 (7321). Pp. 187-193.
27. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. 2003. №160 (1). Pp. 13-23.
28. Kean C. Silencing the self: schizophrenia as a self-disturbance // *Schizophrenia Bulletin*. 2009. №35 (6). Pp. 1034-1036.
29. Maia T. An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. T. Maia, M. Frank // *Biological Psychiatry*. 2017. №81 (1). Pp. 52-66.
30. Marsden C. Dopamine: the rewarding years // *British Journal of Pharmacology*. 2006. №147 (1). Pp. 136-44.
31. McCutcheon R. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms / R. McCutcheon, A. Abi-Dargham, O. Howes // *Trends in Neurosciences*. 2019. №42 (3). Pp. 205-220.
32. Millan M. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives / M. Millan, A. Andrieux, G. Bartzokis // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016. №15 (7). Pp. 485-515.
33. Mingote S. Dopamine neuron dependent behaviors mediated by glutamate cotransmission [Электронный ресурс] / S. Mingote, N. Chuhma, A. Kalmbach // *ELife*. 2017. №6. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28703706/> (дата обращения: 18.05.2022).
34. Parnas J. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience / J. Parnas, P. Møller, T. Kircher // *Psychopathology*. 2005. №5. Pp. 236-258.
35. Parnas J. A disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 2011. №37 (6). Pp. 1121-1130.
36. Redgrave P. The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? / P. Redgrave, K. Gurney // *Nature Reviews Neuroscience*. 2006. №7. Pp. 967-975.

37. Seeman M. History of the dopamine hypothesis of antipsychotic action // *World Journal of Psychiatry*. 2021. №11 (7). Pp.355-364.
38. Shergill S. Two eyes for an eye: the neuroscience of force escalation / S. Shergill, P. Bays, C. Frith, D. Wolpert // *Science*. 2003. №301 (5630). P. 187.
39. Shergill S. Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia / S. Shergill, G. Samson, P. Bays // *American Journal of Psychiatry*. 2005. №162. Pp. 2384–2386.
40. Stompe T. Old wine in new bottles? Stability and plasticity of the contents of schizophrenic delusions. / T. Stompe, G. Ortwein-Swoboda, K. Ritter // *Psychopathology*. 2003. №36. Pp. 6–12.
41. Wall N. Differential innervation of direct- and indirect-pathway striatal projection neurons / N. Wall, M. De La Parra, E. Callaway, A. Kreitzer // *Neuron*. 2013. №79 (2). Pp. 347-360.
42. Wolpert D. An internal model for sensorimotor integration / D. Wolpert, Z. Ghahramani, M. Jordan // *Science*. 1995. №269 (5232). P. 1880-1882.
43. Yasuda K. Schizophrenia-like phenotypes in mice with NMDA receptor ablation in intralaminar thalamic nucleus cells and gene therapy-based reversal in adults / K. Yasuda, Y. Hayashi, T. Yoshida // *Transl Psychiatry*. 2017. №7 (2). P. 1047.

N. Yu. Ivlieva. Dopamine and schizophrenia

Schizophrenia is recognized as the «worst human disease», it is closely studied, however, in general, the therapeutic results obtained in the studies are assessed as «very modest»; the etiology of the disease has not been determined. There are more and more new theories of the development of the disease, but the dopamine theory remains important. The paper considers the evolution of the dopamine theory of schizophrenia, as well as the ways of its contact with studies of the abnormal experience of the «Self».

Keywords: dopamine, schizophrenia, disease, psychosis, delusion, dopamine receptors, striatum, brain, antipsychotics, neuron.