Мозг и вирусы
(Вирусогенетическая гипотеза происхождения психических заболеваний)

Ойфа А. И.

- Предисловие
- Введение
- Субъективная история гипотезы
- Объективная история гипотезы
- Вирусология и генуинная эпилепсия
- Вирусы и старение мозга
- Проблема фебрильной шизофрении
- Патологоанатомическая аргументация (кариоцитолиз)
- Спонгиозная энцефалопатия (лейко- и полиспонгиоз)
- Вирусная иммунопатология мозга
- Вирусный психоген
- Вместо заключения (гетерохроматин)
- Послесловие

Предисловие

«Сегодняшние книги — это завтрашние дела»

«Без навязчивых идей книг вообще не пишут»

(Г. Гессе, 1984)

«Знание собственного неведения — есть определяющий признак всякого подлинного знания»

(С. Л. Франк, «Непостижимое», Париж, 1939)

«Познавать — значит видеть вещи, но и видеть как они погружены в абсолютное»

(Гусейн аль-Галлаж, 910 г, казнённый арабский мистик, цит. по С. Л. Франку)

«Увидеть невидимое — мечта современной науки»

(В. И. Рыдник, 1981)

«Всякая вера — есть вера в невидимое»

(В. С. Соловьев, 1901)

«Там, где кончается разум — начинается вера»

(Б. Нахман, раввин, 1770—1811)

«Научный дух — дух, помогающий вести исследование, не имея впереди непосредственной утилитарной цели»

(А. Эйнштейн)

«Истина очень часто бессловесна»

(Л. Шестов, «Апофеоз беспочвенности», 1991)

Предлагаемая книга является попыткой научно, т. е. «упорядочение воспринять» (М. О. Гершензон, «Тройственный образ совершенства», Томск, 1994) проблемы биологической психиатрии с позиций вирусогенетической концепции Л. А. Зильбера (1975). Еще в 1946 г. он назвал рак смертельным несчастьем человечества. Безумие обычно несчастье пожизненное, неизбывное, психохирургически не удаляемое, но с середины XX века получившее психофармакологическую коррекцию. Монография написана патологоанатомом, 50 лет изучавшим патологию мозга и принадлежащим к школе П. Е. Снесарева.

Не требует доказательства, что психические болезни наследуются. А вот природа наследуемого лежит вне поля зрения генетиков, их устраивает само понятие ген. Но вирус — это мобильный генетический элемент. Так резюмирует суть дела современная «Молекулярная биология клетки» (Б. Апьбертс и др., 1994, с.314). Главной целью науки является объяснение, т. е. сведение непривычного к привычному, знакомому (П. Бриджимен, 1928, цит. по Е. Н. Никитину, 1970). Подчеркнем, что наш опыт прозектора-психиатра, а не только нейро-морфолога, позволяет быть на стыке клинической и биологической психиатрии. Поэтому ракурс подхода не столько описательный, сколько сопоставительный. Обобщению подлежат как данные патологической анатомии мозга, так и личный опыт изучения энцефалитов и, в основном, достижения современной психовирусологии и нейрогенетики. Основной предмет патологии мозга при психических болезнях — это анализ энцефалопатий при шизофрении и первой среди них — токсической, которая является главной составляющей у пациентов психиатрических больниц.

Свою первую задачу автор видит в том, чтобы пересмотреть мысленно все картины патологической анатомии мозга, которые могли бы указать на вирусный генез процесса. Это прежде всего происхождение кариоцитолиза нейронов и переоценка спонгиозной энцефалопатии, которая считается верным признаком вирусного заболевания мозга. Как стало теперь ясным, привлечение электронной микроскопии к исследованию цитопатологии мозга умерших людей (в отличие от зараженных животных) является лишь пробным шаром вирусологического исследования. Даже иммуноморфологическое изучение не сможет разрешить проблемы эндогенных, наследуемых, неканонических вирусов (К. Гайдушек, 1989), как первой части тандема Л. А. Зильбера. Необходима теория и методика молекулярной вирусологии и генетики, чтобы понятие вирусогенетическое заболевание обрело смысл. Теоретическое переосмысление нами предпринято, а привлечение генной инженерии — предстоит. Иной путь пока не просматривается: обнаружить геном — невирулентного вируса можно лишь исходя из современных представлений об особенностях их пограничной жизнедеятельности.

Геном определяет обмен веществ и в клетке, и в ткани, и в органе, и в системах организма, но не в безвоздушном пространстве молекулярного микроокружения.

ДНК находят в костях и через 80 лет после смерти, и даже у ископаемых динозавров. Однако, восстановить жизнедеятельность молекул ДНК возможно только в окружении белков (ферментов). Отсюда важность глубокого замечания В. П. Эфроимсона (1978) об ограниченном поле действия гена, высказанном им в книге по генетике шизофрении. Наследство требующее глубокого

анализа. Попытка воссоединить психовирусологию и генетику принадлежит английскому психиатру Т. Кроу (1987). Речь идет о гипотезе ретровирустранспозоне при шизофрении. Однако эта система обнаружена у насекомых, и растений. Такое многообразное распространение вряд ли значимо этиологически. Не пытаясь разрешить проблему этиологии в ее узком медицинском аспекте, мы строим свои подходы на более широкой основе.

Ныне основная масса фактов в области психовирусологии принадлежит иммунологам: выявление тех или иных вирусных АГ и АТ в крови, ликворе и значительно реже в ткани мозга. Однако иммуногенетические исследования пока отсутствуют (В. П. Эфроимсон, 1971). За время своей жизни в науке автор по меньшей мере дважды счастливо избежал модных течений в исследованиях мозга. В начале 60-х гг. это было повальное увлечение ретикулярной формацией (наиболее ретивые прозелиты пытались даже видеть в ней «ложе интеллекта»). Для нас всегда это новая кора, где располагается «колыбель» и разума и безумия, — тривиально? Для модников ретикулярная формация — исток любой патологии.

В 70-е гг. слово в слово повторилась мода с лимбической корой, которая господствует в науке уже более 20 лет. Часто законодателем научной моды является Бетезда (как Париж для одежды). Так в «кладбищенской» теме гистопатологии шизофрении «высоты» захватила дезинтеграция нейронов гиппокампа, но ведь это воистину тривиально для старой коры. Тогда на подмогу приходит лукавая цифирь: доказать то, что и так очевидно. Квантификаторы считают, что им уже думать не надо, — компьютер нарисует кривую и точка, размышлять не требуется (так, однажды, на суде, ссылаясь на КТ-данные, некая психиатресса высказалась: «Так ведь машина показала, что больной был слабоумным», — речь шла о наследстве).

В науке дело диктует методика, что и рождает последователей, научную моду. Убежден, что молекулярная психогенетика и психовирусология — это всерьез и надолго, потому что наука вышла на магистральный путь молекулярно-генетической патологии. Тут решение всех и всяческих загадок болезни и клеток, и организма, и его симбионтов. Можно не сомневаться, что это станет модой, когда методики станут более доступными. К сожалению, вряд ли это по силам «кустарям-одиночкам без мотора», — наступило время групп исследователей. В качестве тупикового пути нужно обратить внимание на бесчисленные приставки «эргический» (дофаминэргический, пептид-Э, адрен-Э, серотонин-Э, холин-Э, ГАМК-Э, глютамат-Э, моноамин-Э, АХ-Э, ВР-Э и т. д. и т. п.). Важно помнить, что геном дислоцирован в хромосомах, а они в ядре клетки, которое, как считают некоторые, — вращается, (например, В. Я. Бродский, 1965). Видимо это нужно для интенсификации метаболизма, как и деспирализация хромосом в интерфазном ядре нейрона. Отсюда и задача нейроморфологии: визуализировать то, что сегодня кажется непостижимым. Например охарактеризовать гетерохроматин ядра нейрона. Задача для электронной кариологии и цитохимии. Стереотипно повторять, что мозг недоступен генетикам — это штамп, — надо обратиться к переживающему мертвому мозгу. Только для этого надо поставить вскрытие на уровень

эксперимента.

Данная работа стала возможной благодаря творческой атмосфере коллектива Института психиатрии РАМН, собранного проникновенным опытом знания людей А. В. Снежневским. Дух его школы поддерживается его преемниками и учениками, что и заставило искать ту крупицу истины, которая пока безмолвна. Автор выражает свою глубокую благодарность научному редактору и консультанту, автору книг, по которым получены основы понимания медленных инфекций нервной системы — академику РАЕН, профессору В. А. Зуеву. Благодарен также Московскому обществу патологоанатомов за апробацию различных этапов работы. Представляемая работа была обсуждена в Институте биологии гена РАН, в лаборатории нейрогенетики члена-корреспондента РАН, профессора Л. И. Корочкина.

Надеюсь, как говорил М. Вебер (1990), что разнородные специалисты не обнаружат в исследовании никаких принципиальных, фактических неправильностей. Несмотря на все связанные с этим сомнения, автор вынужден привлекать материал, выходящий за рамки его непосредственной специальности. И все же в океане информации возможны и упущения, — буду рад любым уточнениям.

Свою многолетнюю работу адресую прежде всего моим коллегам (и оппонентам) психиатрам потому, что как показывает история биологической психиатрии, главные достижения в ней принадлежат клиницистам. Ныне многообразие и сложность молекулярно-биологического исследования одним энтузиазмом решить невозможно, — нужны группы разных специалистов. Существуют данные, что около полумиллиарда жителей Земли страдает психическими заболеваниями. Их судьбой более всего интересуются именно психиатры, порой даже больше, чем родные. Приведу пример из личного опыта. Так, когда танковая орда Гудериана рвалась по Старо-Воронежскому шоссе к Сталиногорску (ныне Новомосковск), она прошла мимо Тульской психбольницы (Петелино). Тогда в ее корпусах были открыты двери и сознательные больные разбежались. Остались беспомощные. Их кормили мороженой картошкой и свеклой с полей те, кто годами их объедал и обирал — младший персонал. Единственный оставшийся народный врач Богуслав Фаддеевич (Тадеушевич) Бернгардт пытался лечить оставшихся подручными средствами (заслужить признательность душевнобольных психиатру значительно труднее, чем хирургам).

Но не лукава ли эта цифра в полмиллиарда, если 86 % больных шизофренией относятся к т. н. внебольничной, т. е. никогда в психбольницах не лечившихся (В. С. Ястребов, 1988). Тут именно клиника остается ведущим звеном любой поисковой работы. Что же касается других категорий читателей, не профессиональных психиатров, то скажем, что даже презренная с лысенковских времен мушка дрозофила не свободна от вирусов. Так что поле для аналогий в животном мире — безбрежно.

Введение

Трехтомник двух ученых-генетиков Калифорнийского университета Ф. Айала и Д. Кайгер, «Современная генетика», М., 1987) начинается с… вирусов. И это не случайно: «все в биологии обретает смысл лишь в свете эволюционного учения» (Ф. Добржанский, 1937, цит. по Р. Л. Берг, «Генетика и эволюция», Новосибирск, 1993). Из этого следует, что жизнь нуклеиновых кислот состоялась лишь тогда, когда они

структурировались с белками (ферментами), образовав про-, суб-, а затем и современные вирусы, точнее вирионы, обладающие липопротеидной мембраной мельчайшие частицы с минимальным геном, которые можно считать живыми, только при репликации (добавим, и репродукции) резюмируют упомянутые авторы.

Исходя из принципа убиквитарности, повсеместности распространения вирусов остается лишь проследить, прежде всего цитологически, их реликты, — рибо- и полисомы. Труднее определиться с наследуемыми из поколения в поколение эндогенными вирусами. Хотелось бы надеяться, что многое откроет гетерохроматин хромосом. А пока их жизнедеятельность сказывается не только и не столько в обновлении и размножении, но во влиянии на биосинтез белков. Причем, на примере именно эндогенных вирусов их никак нельзя назвать «паразитами», а вслед за С. Лурия (1970) считать такие вирусы «частью

клетки». Другое дело о путях их жизнедеятельности, изменчивости, мутабильности и превращения из репрессированных и интегрированных в геном вирусов — в свободные вирионы и даже ядерные или цитоплазматические сложные включения, скопления вирионов, с изменением формы и адаптации в этом симбиозе, к нарушению сбалансированности (тератогенез, воспаление, онкогенез и т. п.) т. е. нарушения сосуществования. Не менее сложны внутриорганные взаимоотношения вирусов в органах, открытых для вирулентных вирионов (ЖКТ, дыхательные пути и т. д.) откуда они могут попасть в забарьерные органы (мозг, герминативные органы). Не все в распространении вирусов поддается визуализации, чаще это косвенные данные иммунологии.

На экране позитронно-эмиссионного томографа (ПЭТ) сегодня можно видеть как в живом мозге распределяется радиоактивная метка (к примеру, введенная в вену меченная по углероду-14 глюкоза. И это не предел, визуализация проникла в клинику (тут уместно вспомнить, как генерал-философ считал, что «локальная наглядность годна лишь для примитивных задач» (В. П. Петленко, 1982). Каково ему ныне, когда можно наблюдать распространение глюкозы в мозгу у галлюцинирующего больного или слабоумного. Всего-то в 1960 г. отец советской гистохимии А. Л. Шабадаш публично, в институте Мозга, обижался, когда ему показывали гликоген в коре головного мозга крыс и обезьяны, поскольку он — основоположник, этого не достиг. Сейчас НТР ушла вперед мысли и требует на помощь компьютер. Так, *КТ лейкоараиозис стал прообразом спонгиоза, который столь значим в вирусной цитопатологии мозга.

Но «сначала было слово», если не в эволюции природы, то в науке уж непременно. Воистину так. Идея об атомной энергии родилась из удивительно простой для непосвященных математической формулы. Можно надеяться, что так и с понятием психоген (рискую ввести неологизм, т. к. новое понятие можно выразить лишь в новых словах (СЛ. Франк, 1939). Так было и с онкогеном. Вот только психиатрам неологизм — сигнал раздвоения личности.

Кто-то блистательный сказал: вирус — это ген на свободе. Свободной называется такая вещь, которая существует по одной только необходимости своей собственной природы и определяется к действию только самим собой (Б. Спиноза, Этика. М., 1957, с.362). Это и есть характеристика живого, а вирус не всегда обладает качествами свободы. И даже вирион, который без убежища в клетке совсем неживой. А молекулярные биологи вообще считают, что на уровне молекул

беспредметно пытаться ощутить живое (М. Ичас, 1971). Пожалуй в вирусологии это не так. Там надо размножить вирус, заразить культуру или животное, а потом и увидеть ультраструктуру. Смущает только, что в онкологии уже выделено более 250 «персональных» вирусов. Ничего подобного в психовирусологии нет. Предлагаются на роль значимых в этиологии вирусы: гриппа, герпеса, кори, цитомегаловирус и даже вирус клещевого энцефалита, ну и, конечно, многоликие ретро-вирусы. Предметом данной книги является сопоставление наиболее примитивного генома вируса и его место в самом сложном геноме человека и его нейронах.

Есть книги-сводки, подводящие итоги Гималаям накопленных знаний. Они обобщают. Но добиться охвата достижений в науке гораздо труднее, если факты немногочисленны, разрозненны, фрагментарны, единичны и разбросаны по разным ямкам, которые роют в зыбучем песке узкие специалисты. Тогда надо искать лишь намечаемые тенденции развития науки. Предвидеть несравненно труднее и нет гарантий в безошибочности выводов. Тем не менее такая разновидность монографии, скажем футурологической, необходима потому, что намечает пути поиска направления исследований, проверяющих высказанные гипотезы. Последнее опережает факты, но без них и развитие будет слепым, как вера. Более того, оно невозможно, если не наметить цели, которые сегодня могут показаться непостижимыми. Гипотезы движут прогрессом науки. С другой стороны наука обычно намечает лишь методически достижимые цели.

В связи со сказанным сделаем методологическое отступление. Источник мышления — это длительное состояние активной неуверенности (К. Прибрам, 1980), преодоление опасений ошибки. «Знать, чтобы предвидеть, и предвидеть, чтобы мочь» (фр. поговорка). Этим предполагается открыть рассуждение о предлагаемой гипотезе. В клинической среде отношение к гипотезе ничуть не лучше, чем к теориям, что-то малозначащее для лечебной практики, где господствует черный ящик. Так что придется для защиты теоретического мышления привлечь «прислужницу наук» — философию (Л. Шестов, 1991), и ее главное достижение — гносеологию. Указанный философ, отторгнутый от отечественной почвы утверждает, что доказательства по аналогии самые бедные и неубедительные и даже вовсе не доказательства («Апофеоз беспочвенности», 1991, с.35). Этот мыслитель любил будоражить мысль (С. Носов, «Русская мысль», 1992). Будучи несогласным с такой оценкой роли аналогии в истории биологии, попытаемся именно в аналогиях, порой на поверку являющихся гомологиями поискать то, что взбудоражит мысль даже самых больших скептиков и пессимистов в среде психиатров, если они оторвутся от своих повседневных дел.

Онкологов занимает рак, вирусологов — СПИД, а патологоанатомов должно волновать все, что попадает на секционный стол. Должно, но не всегда узкие специалисты порой даже череп не вскрывают, а мы — кишечник. Но это ремарка. Суть же в том, что давно пора в теоретическую медицину полноправно внести «систему логических рассуждений и даже фантазий, но аргументированных, что позволит прийти к теоретическому моделированию» (Ж.А.Медведев, «Молек. генетич. мет. Развития», М., 1968, сс.246, 248, 256). А до него И. И. Мечников писал: очень хорошо знаю, что многие из моих аргументов гипотетичны, но т. к. положительные данные получают с помощью гипотез, то у меня нет никаких сомнений в целесообразности их опубликований (цит. по Шт. Николау, «Очерк о природе человека», М., 1965, с.49). И еще в 1947 г. будущий лауреат нобелевской премии констатировал, что при попытке выяснить родство вирусов поневоле

приходится прибегать к чисто теоретическим рассуждениям (Ф. Бернет, «Вирус как организм», С.49). Ригористы скажут: так ведь это было полвека тому назад. К сожалению, в отношении эндогенных вирусов это отражает состояние психовирусологии на конец XX века, слова эти вполне актуальны и сейчас.

Начнем, конечно же, с Аристотеля: гипотеза — форма недостоверного или вероятного знания. Гипотеза — основание, научное предположение, истинное значение которой становится определенным, когда она опирается на богатое теоретическое обобщение (Словарь иностранных слов, 1987; Философский энциклопедический словарь, 1983; Анри Пуанкаре, «Гипотеза и наука», М., 1903, с. 161). Последний пишет: гипотеза не только необходима, но и законна на пути к истине. Так писал еще один кандидат в нобелевские лауреаты. В своем научном ригоризме мои внутренние оппоненты попрекают меня в умозрительности. Как же иначе обобщить и новое, и старое, если не умом? Почему в биологии после Ч. Дарвина так презирают теорию? А уж в медицине и вовсе сплошное пиршество «фактологии», которую буквально уничтожал крупнейший теоретик медицины И. В. Давыдовский (1887-1968) мой учитель, которому я обязан выбором профессии.

Доктор Живаго говорил круче: фактов нет, пока человек не внес в них что-то свое, т. е. неинтерпретированное — лишено смысла. Особенно этим грешит морфология: есть картинка, а далее судите сами (такое приходилось слышать и от действительных членов АМН). Факты и числа составляют только начало настоящих исследований, — главное открыть их смысл (C. W. Mills, The Power Elite, 1957, p. 475). Однако необходимо признать и то, что «истина возникает из фактов (лат. — сделанное), но она и опережает факты» (Джемс, цит. по К. Прибраму). Но мой первый ученик в области гистопатологии мозга Г. В. Ковалевский является яростным защитником пути и трудностей поиска фактов, что по его мнению, значительно труднее, чем обобщать. Повторюсь: надо знать, что искать, хотя история науки знает и обратное — его величество случай…

К большому сожалению, современные психиатры стали только клиницистами, явно уйдя (и боясь…) усложнившейся теории биологии. Это дает себя знать отрицательно, поскольку традиционно теорию психиатрии всегда в былые годы творили (вне запертых кабинетов, — в лабораториях) те самые, кто лечил душевнобольных. Их побуждало к этому непостижимое (СЛ. Франк, 1939) в науке о мозге человека. Теперь не таблетки им предоставляют фармакологи, а теории молекулярной биологии и патологии мало востребуются. что до биологической психиатрии, которую мало знают в медицинской науке, то она выделилась в последние десятилетия, и творят ее уже даже не врачи, которые идут в кильватере моды, которая является «творчеством человеческой посредственности» (Fred Plum). Это он сказал, что шизофрения и ее гистопатология являются кладбищем идей. Оправдать моду можно только трудностями разработки методики, как например гетерохроматина интерфазного ядра нейрона, а не политенной хромосомы слюнных желез насекомых. Легче применить информацию по мембранологии. Еще проще заняться иммунологией — его величеством лимфоцитом. Оказалось, что иммунокомпетентная клетка в мозге человека — редкость (А. И. Ойфа, 1983), а в крысином — и вовсе отсутствует.

Теперь по поводу умозрительности, которая некорректно определяется с английского — спекулятивно (Speculor — наблюдаю, созерцаю, а вовсе не… торгую). Умозрение — свободное творческое конструирование без чего невозможна

мыслительная деятельность (А. С. Майданов, 1993). Еще убийственней для не принимающих сказано об умозрении у В. Даля «заключение, догадка ума, мыслительный вывод… теория». Вот только нет гарантий, что не ошибешься. Так развитие науки опровергает сейчас даже некоторые положения теории относительности. А как же иначе, «все течет, все развивается».

Наследовать достоин только тот, Кто может к жизни приложить наследство, Но жалок тот, кто копит мертвый хлам, Что миг рождает, то на пользу нам.

Гёте, «Фауст» перевод Пастернака

Своим критикам скажу так, — отрицать всегда легче, чем утверждать. В науке опровергающий должен предложить свою трактовку (Л. Я. Бляхер, 1946). Те, кто перебивается воспроизведением чужих методик, обычно не приемлют и новых воззрений. Поэтому необходимо кратко очертить два положения. Если клетку называют надежным убежищем для персистенции вирусов, то эту роль выполняет мозг во много раз более обоснованно, чем незабарьерные органы. Второе — это роль мутаций в мозговой патологии. Утверждение о крайней редкости мутаций пришло к нам из биологии более примитивных живых существ, чем млекопитающие. Вслед за В. П. Эфроимсоном следует принять, что процесс мутагенеза непрерывен, но репарируемый (ниже).

Завершая введение, хотелось бы общей характеристикой использованной литературы и информации. Видные психиатры считают, что использование научно-популярной литературы есть проявление, не больше, ни меньше, как паранойи, что в этом случае сказать об авторах этих изданий, зачастую ученых с мировым именами. Представляется, что именно популярное изложение позволяет уйти от штампов научной моды. Специально для тех, кто не испугался психиатрического табу привожу книги, которые помогут начинающим в их желании пополнить свое вирусологическое образование. Академик В. М. Жданов, «Тайны третьего царства», М., 1975; чешский тандем вирусолог В. Майер и журналист М. Кенда, «Невидимый мир вирусов», М., 1981; академик РАЕН В. А. Зуев с удивительной книгой «Третий лик», М., 1985, где автор специально касается вопроса персистенции вирусов в мозге; русский тандем Д. Голубев и В. Солоухин, «Размышления и споры о вирусах», М., 1989, где разгорается дискуссия: живое-неживое; А. В. Чаклин, «Проблема века», М., 1990; А. С. Шевелев, «СПИД — загадка века», М., 1991; Блистательный научно-популярный журнал, издаваемый у нас С. П. Капицей «В мире науки» (американский журнал, в 1989, № 12 полностью посвящен проблеме СПИДа). Прибавим сюда книгу Ф. Бернета «Вирус как организм», М., 1947 и «Двойную спираль» Дж. Д. Уотсона. Более того сам А. Эйнштейн не чурался популярно изложить свою теорию (правда, понять это без математического образования — трудно).

К большому сожалению психиатры крайне редко «опускаются» до популяризации своей науки. Это сделал биофизик Р. Р. Лидеман, который увлекательно написала книгу «За гранью психического здоровья», М., 1992. Биологические основы психиатрии блестяще отражены у Ф. Блума и др. «Мозг, разум и поведение», М., 1990 (чего стоит красочная родословная 8 поколений жителей шведской деревни с черными генотипами больных шизофренией). Это отступление необходимо для моих ироничных коллег, которые кроме своего шестка уже все остальное относят к недостойному внимания. А напрасно, надо слушать и радиопередачи с новейшими

достижениями, и открыть доступ к Медлайну, ныне и к Интернету. Покойный академик М. Е. Вартанян не брезгал и американскими медицинскими газетами.

Внук М.А.Морозова — П. В. Морозов, будучи экспертом ВОЗ, сумел собрать ученых разных стран имеющих малейшее касательство к проблеме психовирусологии и издал их труды (правда там господствовали иммунологи). Основная текущая информация вкраплена в научной периодике достаточно редко. Слышал, что сотрудники центра в Бетезде отлично информированы о работах смежных лабораторий и институтов. У нас такой обмен сведениями затруднен.

Итак, главной своей целью считаю необходимость привлечь внимание к проблеме, которая пока имеет лишь теоретическое значение, хотя нужно еще подумать излишня ли теория для господствующей ныне психофармакологии, властительницы практики лечения душевных болезней.

Субъективная история гипотезы

В науке очень редко случается «окончательное решение вопроса» (в отличие от параноиков-политиканов). Даже двуспиральная модель ДНК сегодня самими авторами подвергается сомнениям, а продолжатели спирализуют ее до невероятности. И в ней нужно найти место для интегрированного в геном хозяина небольшого генома уже несвободного эндогенного вируса. Местоположение вируса в клетке пока можно представить лишь вероятностно. А морфолог привык видеть.

Два напутствия определили профессию автора: повседневный анализ смерти «величайшего из естественных зол», словами А. Шопенгауэра, жизнь которого не была примером красоты и гармонии психического здоровья (Ч. Ломброзо, С. — Петербург, 1892). Слова И. В. Давыдовского: — патологоанатом в принципе научный работник. Второе озвучено в июле 1951 г. учеником В. М. Бехтерева, виднейшим прозектором-психиатром, профессором П. Е. Снесаревым (после русско-японской войны стажировался в Мюнхене у Алоиса Альцхаймера; там он обнаружил специфическую патологию нейрофибриллей при пресенильной деменции и был отстранен от открытия шефом, обессмертившим этим плагиатом свое имя (со слов А. В. Снежневского). Павел Евгеньевич сказал молодому врачу: — Идите своим путем. Слова банальные, но были поняты лишь через десятилетия подражания и проверки наследства учителя.

В последние годы эксперты ВОЗ осчастливили нас статистически значимым термином — «непосредственная причина смерти». Более честные предки твердо знали, что в конце концов всегда останавливается сердце и наступает смерть. Теперь появилась клиническая и биологическая смерть. Успехи реаниматологии подарили нам и смерть мозга, которую встретили в штыки (особенно судмедэксперты). Все же перед патологоанатомом всегда стоит вопрос: что привело к остановке сердца, несмотря на порой героические усилия клиницистов? Этот вопрос особенно значим после вскрытия, где нет ни пневмонии, ни рака, ни инфаркта, ни инсульта. Зачастую именно так случается в психиатрии. Тогда выступает палочка выручалочка — токсикоз, причем очень часто без указания адреса (например, печеночный, почечный, но только не мозговой). Обычно считается, что мозг не может отравлять, но всегда является мишенью для соматического воздействия. Отец отечественной психиатрии С. С. Корсаков в своих лекциях говорил студентам о яде, т. е. вирусе, который должен быть раскрыт в ближайшем будущем. О токсических свойствах

крови больных шизофренией показано на бесконечном числе биологических объектов от проростков гороха, до куриного эмбриона. Но все это осложнилось тем, что до 60-х годов XX века большинство больных шизофренией страдало смертельным туберкулезом. А после этого токсический фактор в крови больных шизофренией был повторно обнаружен.

Итак, наследием учителя осталась характеристика шизофренической энцефалопатии — токсико-аноксическая, смягченная преемниками — токсико-гипоксическая. Представляется, что можно избегнуть этого пояснения, поскольку гипоксия всегда сопровождает смерть, даже при острейшей, внезапной. Можно сказать короче — токсическая энцефалопатия, обычно хроническая, но изредка и острая при гипертоксической (смертельной) шизофрении, оторой будет посвящена особая глава. Проблема заключается в том — не является ли последняя энцефалитом?

Что было известно студенту-медику о вирусах. Д. И. Ивановский уехал в Крым на эпидемию табачной мозаики. Он пропустил сок листьев через фарфоровый фильтр. Фильтрат оказался заразным для неповрежденных листьев. Так был открыт фильтрующийся вирус. Потом нас учили о вирусных, заразных болезнях. И положение — вирусная инфекция — стало основополагающим. Но самое удивительное, что и студенты 90-х гг., выпускники медицинских институтов знают о вирусах ненамного больше. Зачем же тогда вышел учебник А. Г. Букринской (1986), если о нем не знают те, кому он предназначался?

Мой «дух научного беспокойства» (Н. Н. Бурденко, цит. по И. В. Давыдовскому, 1956) бился над природой шизофренической энцефалопатии. Казалось главным, что это не энцефалит. Более того, если встречался ревматический энцефалит или еще реже воспалительный процесс в мозге, неясного генеза, то шизофренная симптоматика подвергалась сомнению и снимался. Психиатры не возражали: а почему больной шизофренией не может болеть ревматизмом? А потому, что это истинное аутоиммунное заболевание (еще отчетливее это видно при СКВ) и столь характерная для шизофрении иммунодефицитарность, и ареактивность ткани мозга несопоставимы. Редчайшие острые, серозные энцефалиты у кондовых больных шизофренией озадачивали больше.

В сентябрьской книжке журнала им. С. С. Корсакова за 1954 г. были опубликованы материалы сессии посвященной 100-летию ученого чьим именем назван журнал. Главной сенсацией там были работы отца и сына Морозовых М. А. и В. М. В слепом опыте маститый ученый бактериолог, академик АМН Михаил Акимович в ликворе больных шизофренией обнаружил вирусоподобные частицы в темном поле зрения оптического микроскопа (фото на вклейке). Как рассказал мне его внук ученый понимал, что его не поймут современники. Мне пришлось наблюдать как это было встречено сотрудниками колониальной (земской) больницы под Тулой (д. Петелино). Без всяких указаний персонал, который всю жизнь жил и работал бок о бок с психическими больными, растивший там своих детей (порой даже няню бравший из больных), которые пополняли ряды персонала, — надели марлевые повязки, причем, и врачи. В частности и санитар морга, бывший Орловский колхозник. Я не надел маску не потому, что бравировал, а потому, что свято был привержен заветам моего профессора И. В. Давыдовского, высказанным на лекциях: — если бы рак был вирусным заболеванием, первыми заразились патологоанатомы и хирурги. Вот уровень знаний по вирусологии на 1946/47 учебный год в столичном мединституте (2-ой МГМИ). И Л. А. Зильбера тогда понять не смогли. История

повторяется: прозелит патана-томии, гистолог средних лет задал мне вопрос: — А заразиться от трупа нельзя?

Но забыть данные этого открытия семьи Морозовых я тоже не мог и постоянно откладывал вирусологию на потом.

В 1995 г. попалась статья психиатра-эпидемиолога разработавшего вопрос о контагиозности шизофрении, как воздушно-капельной инфекции (Э. Ф. Казанец, 1991). Автор работал с жильцами одного подъезда, где проживал больной. Он получил, разумеется, подтверждение своим предположениям: количество больных устрашающе возрастало в… подъезде. Вот только жителей и их детей в загородной психбольнице он почему-то позабыл. Вне поля зрения автора остались и психиатры, у которых постоянное речевое общение с больными. Не придал он значения и патанатомам, стремящимся к вскрытию через 1—2 часа после смерти.

С 1960 года я много лет работал с медицинской переводчицей из ГНЦМБ. 40 лет (кроме 8 лет ГУЛАГа) работала она помогая остепеняться будущим академикам. Она владела 6-ю европейскими языками. В отличие от ее сотоварищей она не изгоняла из памяти то, что прочитывала (да и мудрено было забыть, когда она 13 раз прочла отца современной психиатрии Э. Крепелина). Это была хорошо

известная у читателей медицинской библиотеки Сильвия Валентиновна (Соломоновна) Турицына (Перельман). Она знала о медицине больше любого «узкого» специалиста. Как-то она сказала мне: — А Вам надо заняться вирусологией, именно Вам. Сказано это было с глубокой убежденностью и скепсис — «вирус-инфекция» был поколеблен, а потом и побежден. На исходе 8-го десятка С. В. Турицына подарила мне ее любимый журнал «Природа» со статьей В. И. Агола об эндогенных вирусах. А потом и книги В. А. Зуева о медленных инфекциях, которые открыли новые горизонты вирусологии. В мировой литературе по интересующему вопросу преобладали иммунологические работы.

Самообразование зацепилось, конечно, за вирусные включения, о которых всякий нейроморфолог знает не понаслышке. Вот основа, на которой возникло желание поискать вирусные включения при смертельной шизофрении ультраструктурно. Забегая вперед скажу, что отыскались они с большим трудом (ниже). Если тебе не удалась мысль, — тебе не удалось ничего (М. К. Мамардашвили, 1991). Он же — мысль вырастает из удивления. Мое удивление основывается на удивительном разнообразии строения оболочек вирионов. Особенно «антенн» аденовирусов. А теперь и «атомным» строением оболочки вируса гвоздики, полученного в трех лабораториях Англии, Германии и нашего Института кристаллографии (Б. К. Вайнштейн и др., 1993).

Мое (победное) поколение студентов-медиков, к счастью, еще успело получить основы классической генетики (генная прививка) у профессора Л. Я. Бляхера. Он значительную часть курса общей биологии посвятил генетике, как и в стабильном учебнике, который вскоре был запрещен. А на семинарских занятиях мы еще решали задачи наследуемости цвета глаз и волос и т. п. о доминантности и рецессивности. Это был 1945/46 учебный год. Вскоре нагрянула лысенковщина и хромосома стала первым врагом народа победителя, державы культа личности социализма, самого диамата, а нуклеиновые кислоты уже не энгельсовский белок. Генетика стала порывом всех основ. Сами же генетики стали в лучшем случае обитателями

психушек. С одним таким я прогуливался в вековом барском липовом парке и слушал лекции доцента МГУ. Но как только речь заходила о ТДЛ, он терял самообладание, обрушивая на корифея-мичуринца всю мощь своего интеллекта и знаний. Его пропустили в Москву, но у него осталось сомнение — не болен ли он душевно, что заставило его, как говорят в Туле «подженироваться» на медсестре, правда непотребной, но преданной своей роли «психдиспансера».

На старших курсах будущие «врачи-убийцы» уже боялись сказать, что заболевание наследуется (академик невропатолог А. М. Гринштейн). В историях болезни навечно утвердилась формула «наследственно не отягощена». Должен с прискорбием констатировать, что когда в 60-е годы генетику «обратно» разрешили, то стало невозможным слушать тех, кто еще вчера нес обратное. Много сделала «Двойная спираль», но слушать «философов»-пустобрехов о роли ДНК было невыносимо. Фактом стало, что даже явные достижения клинической генетики в психиатрии долго воспринимались как дань моде, а не как основополагающие принципы медицинской теории. Так уж получилось, что молекулярной генетикой пришлось заняться в последнюю очередь, уже после молекулярной вирусологии. Оказалось, что это было объективно логично. Несмотря на растерянность перед элитой генетиков пришлось установить, что некоторые из них к вирусологии относятся презрительно, как, впрочем и ко всей медицине, свысока. Что же касается патологической анатомии, то они позволяют себе иметь представления на уровне студенческих, особенно университетского курса. Не намного ушел и биофак медицинского института. Генетикам это сходит с рук, а от нас требуется знание молекулярной биологии «на ты» (нобелевская лекция П. Берга, 1981). Этого достигнуть не удалось. Только с подачи Л. А. Зильбера пришлось понять, что вирусогенетическое заболевание это не только и не столько рак, а важный принцип.

Уже упоминалось отношение И. В. Давыдовского к вирусной природе рака (1947). А вот как провидчески он писал в 1969 г. «Наследственные заболевания в далеком прошлом имели какой-то внешний фактор, создавший то или иное предрасположение, в дальнейшем закрепившийся в потомстве» (Общая патология, с.22). За эту фразу ему можно простить антизильбирианский выпад на студенческой лекции.

Совсем недавно, увидев мегакариоциты в гигантской селезенке при болезни Верльгофа, тут же вспомнилось указание Сальвадора Давидовича Лурия, что образование гигантских, многоядерных клеток как раз характерно для вирусной цитопатологии. Это высказывание нобелевского лауреата. И в селезенке это редкость, а уж в мозге и вовсе раритет. Например, у участка некроза при герпетическом энцефалите встретилась такая многоядерная клетка неясного происхождения. Приводим панораму многоядерных нейронов в подкорковой области мозга у олигофренов, которые были обнаружены доктором П. Б. Казаковой, представителем школы П. Е. Снесарева (см. монтаж).

В трудах И. В. Давыдовского нацело отсутствует понятие мутация, основополагающая для генетики. В стабильных учебниках оно лишь «мигрирует»: то появляется, то исчезает. Вспоминают о мутации тогда, когда речь идет об уродствах развития. Но и с энциклопедией мутабильности Ш. Ауэрбах (1978) знакомятся лишь единицы, и то не генетики (формуляр библиотеки НЦПЗ). Вот яркий пример теоретической разобщенности в медицине. Недаром И. В. Давыдовский часто сетовал об упразднении в СССР университетского

образования для медиков, замененное на «кузницу кадров» узких специалистов практиков, лекарей, а не докторов медицины, как А. П. Чехов, или епископ Лука, В. Ф. Войно-Ясинецкий.

В 1968 г. Ж. А. Медведев констатировал, что максимальное число генов самых сложных вирусов не превышает 100, и это при таком многообразии фенотипов. Причем, главным являются не одежды вирионов, а взаимоотношения вируса и генома хозяина в той клеточной крепости, которая служит обиталищем вирусного генома в заточении ядра, а не на свободе клетки.

Здесь изложена скорбная история созревания врача после открытия М. А. Морозова, занявшее более 30 лет самообразования. Надеюсь это небесполезно для читателей. Прежде чем перейти к традиционному изложению «истории вопроса», необходимо привести пессимистическую ремарку F. Fennor (1979): пока еще наши суждения таковы, в которые нам хотелось бы верить, но которые мы не можем доказать. Свое отношение к вере в науке автор выразил в эпиграфах и тексте книги.

Объективная история гипотезы

Естественно, что история представлений о роли вирусов в биологии и патологии мозга будет представлена с позиций патологической анатомии, не побоюсь сказать с точки зрения субъекта исследования, но на основе объективных успехов вирусологии и генетики. Прошу только не заподозрить в «невыносимой диалектической фразеологии» (Б. П. Вышеславцев, «Философская нищета марксизма», Франкфурт на Майне, 1971, с.38; кстати, он и показал ту диалектику, что не боится таинственного, неизвестного, а не пустопорожнего «агностицизма», которым нас пугали, вместо того, чтобы раскрыть действительную диалектику субъекта и объекта; или сказать: «высшие формы бытия всегда предполагают низшие» (Он же: dacta ignorantia — научное незнание, неизвестное пока).

К большому сожалению, успехи психовирусологии несопоставимы с тем, что получено при изучении энцефалитов и таких краевых нервно-психических заболеваний, как удостоенных нобелевской премии болезни куру (D. C. Gajdusek, 1977; В. А. Зуев, 1974, 1988). Вспомним, что такие великолепные клиницисты-эмпирики, тесно общаясь с больными, сумели разглядеть отравление (С. С. Корсаков, 1893), которое потребовало полвека для биологического подтверждения, а теперь и лечения (гемосорбция). Правда и раньше делались попытки дезинтоксикации путем удаления кишечника или селезенки без достаточного обоснования. Потом «чистили» кровь, переливая или выпуская. Один досужий академик даже предложил выпустить лимфу из грудного протока с туманными целями. Надо сказать, что психиатры, хоть и молча, но отвергли такую манипуляцию. В «борьбе» с токсикозом больных шизофренией надо вспомнить и кастрацию, исходя из великих достижений эндокринологии. Не будем вспоминать психохирургию и терапию отчаяния — электрошоковую, объяснить которую рационально просто невозможно.

Первым естественнонаучным наблюдением, легшим в основу аргументированного заключения о роли вирусной инфекции в психопатологии, стал американский психиатр К. Менинжер. Он изучал последствия пандемии инфлюэнции, «испанки» в 1918 г. Причем, не только у самих переболевших, но и у потомства. Ученый-психиатр впервые выступил со своим сообщением в 1922 г. (K. A. Menninger, Am.

J. Psych., 1926, 1928). С тех пор интерес к последствиям гриппа изучается до наших дней (Лондонский институт психиатрии, R. M. Murray, 1993). Особенно много сделали детские невропатологи совместно с вирусологами (В. А. Зуев, 1990; C. Mancini, 1984). Пожалуй, самым удивительным является сообщение D. A. Liberman et al., 1989, что противогриппозная вакцина смягчает шизофренную симптоматику. Поневоле задумаешься о роли вирусов в биологии) bios — жизнь, bia — насилие, гр./ мозга. К этому следует прибавить растущий интерес к интерферону (D. Beker, 1990), как лечебному средству. Грипп продолжает владеть умами психиатров (но не всех).

В те же 20-е годы (после кровавой бани) нашу планету охватила эпидемия летаргического энцефалита, которая на долгие годы завладела вниманием психиатров, прежде всего в связи с кататонией, которая в эру психофармакологии как-то сошла на нет. На этом примере и Гудл (1932) высказался о вирусной природе многих психических заболеваний. Точно также знакомство с таежным энцефалитом (клещевым) и его психическими проявлениями, в частности латентными, послужило основанием для длинного хвоста, преимущественно иммунологических исследований от 30-х гг. до наших дней (А. Н. Шоповал, 1961; О. А. Васильева, 1991, 1992). Аналогичные замечания касаются СПИДа.

В 1948 г. Г. Ю. Малис, путем исключения микробиологических попыток, пришел к заключению, что шизофрения вызывается фильтрующимся вирусом. Собственных данных у него не было, только косвенные или иммунологические (1959). В том же году H. Baruk острый бред отнес к нейровирусной инфекции. Сотрудники Г. Ю. Малиса И. И. Рыбак и др. (1960) продолжили работы с кровью больных шизофренией.

Как уже упоминалось, в 1954 г. М. А. Морозов опубликовал результаты исследования центрифугата ликвора, где он обнаружил вирусоподобные тельца. Удивительно, что до сих пор его работы не проверены на трупном ликворе (забор шприцем из воронки мозга) и ЭМ исследование. О том как отреагировали медики из провинции тоже было сказано. Остается сообщить, что столичные медики восприняли сообщение вполне продуктивно. Будущие академики из числа молодых врачей были откомандированы в Мечниковский институт для овладения вирусологической техникой (А. С. Тиганов) и стали усиленно опробовать ликвор, заражать куриные эмбрионы, или исследовать кровь (Р. А. Наджаров). Но, как хорошо известно, — ренегаты есть худшие враги непонятых идей. По установившейся глупой традиции отрицательные результаты у нас не публикуются. А результаты в руках психиатров были негативными. Все же ручеек вирусологических исследований тянулся несколько лет в Институте психиатрии Академии. Так Г. Д. Кобринский исследовал иммуноморфологию лейкоцитов крови. Ультраструктурно в них были обнаружены при шизофрении наряду с атипичными АГ и структуры, которых не было у здоровых (1972). Тогда же в этой лаборатории И. В. Домашнева обнаружила пассируемый эффект после введения центрифугата ликвора больных шизофренией в мозг мышей (неопубликованные данные). Но именно тогда была сделана ставка на генетику и иммунологию крови больных шизофренией, причем приоритет был отдан лимфоцитам. Биофизически были обнаружены особенности люминесценции их ядер (R. R. Lideman, L. L. Prilipko, 1972). Так тихо скончалось вирусологическое направление в мультидисциплинарном изучении шизофрении в Институте с монотематическим

изучением шизофрении.

Быть может слабым отголоском в нашей стране была Ленинградская школа, где придерживались инфекционной природы шизофрении, что однако противоречило всем данным патологической анатомии, полностью отрицавшей какую-либо воспалительную реакцию в тканях мозга при шизофрении. Инфекционность противоречит и эпидемиологии шизофрении, которая однозначно указывает, что распространенность заболевания стабильна даже в экстремальных условиях, — эпидемий шизофрении не наблюдается. Душевные болезни инфекциями назвать невозможно. Однако приведу одно личное наблюдение. Студент-медик, 20 лет, тяжко трудился за квартиру дворником. В конце зимнего сезона заболел корью, которая протекала тяжело, с высокой температурой и длилась дольше обычного, через 2 недели после выздоровления у него началась глубокая депрессия, вслед за ней явления кататонии с мутизмом. Больной длительно лечился в психиатрическом стационаре, после которого взял академический отпуск. Мои коллеги нацело отвергают какую бы то ни было связь с перенесенной корью и манифестации шизофрении, толкуя о «почве». Действительно, еще в период абитуриентства его поведение в коридоре клиники было для высококвалифицированного психиатра (Э. Б. Дубницкая) таким, что «не понравилось» опытному глазу специалиста. Он был слегка заторможен, скован и не пытался вступить в контакт. Это было за 4 года до манифестации. Наследственность у больного неблагополучна, но не очевидная для каждого (никто в больнице не лежал). Парень вернулся к учебе, но вскоре оказался в стационаре, несмотря на поддерживающую терапию. Ведущие его врачи сами усомнились в формальном диагнозе (М. Б. Мазурский). В вирусологии есть понятие — «вирус-помощник». Таковыми, по-видимому, и являются те вирусы, в которых узкое медицинское мышление хочет видеть «этиологию», по аналогии с «кирпич-голова» — смерть или контузия, с посттравматической психопатологией с доброкачественным регредиентным течением. В приведенном случае все не так, все непохоже ни на что.

«Почва» на психиатрическом языке — это генотип, но он далеко не стабилен и подвержен массе влияний (Р. Б. Хесин, 1984), и экзо- и эндогенным. Но об этом медики еще не наслышаны. Гораздо более известна удивительная устойчивость вирусной ДНК и РНК — только автоклавирование обеспечивает обезвреживание вирулентных вирионов. Что до эндогенных вирусов, то о них мы знаем еще очень мало и только мнительные родственники раковых больных побаиваются заразы.

Итак, вирус — это не только инфекция. Академик В. М. Жданов (1988) в посмертной статье даже написал «вирусы — враги всего живого на земле». Действительно трудно отыскать данные о пользе вирусов. Но такие высказывания появляются. Например, в генной инженерии вирус гриппа оказался полезным для снабжения культуры ткани печени при отсутствующей алкогольдегидрогеназе, с последующим введением при циррозе печени. А С. Лурия (1981) подтвердил: «вирус — это часть клетки». Он и соавторы «Общей вирусологии» высказали мысль, что сейчас появляется все больше данных, что хронические медленно прогрессирующие заболевания нервной системы, возможно, имеют вирусное происхождение (с.518). Еще в 1956 г. И. В. Давыдовский заметил, что классические вирусные инфекции имеют место в несообщающихся с внешней средой органах и системах, например, в нервной. Это очевидно для любого медика. Хуже знают, что любой даже крайне вирулентный вирус может длительно персистировать (вирусоносительство бешенства собаками и ВИЧ) (В. А. Зуев, 1988). Более того, персистировать

(persistentia — сохранять предыдущее состояние) пожизненно, сохраняя не только иммунитет, но и постоянную возможность активизироваться (герпес). Сейчас считается, что персистенция — свойство дефектных вирусов, где часть генов утратило свою функцию (Ройзман Б., 1989; Холланд Д. Д., 1989). Естественно, что нас особо интересует персистенция в мозге, где могут создаваться очаги поражения нейронов и глии, которые трудно локализовать. При герпесе это Гассеров узел (Libikova H., 1983). Это положение уже вошло в учебник (Букринская А. Г., 1986), но не дошло до студентов-медиков. Оно разделяется и группой немецких ученых специалистов по культивированию вирусов (Koschel K. et al, 1987). Они утверждают, что клетки мирно сосуществуют с персистирующими нейротропными вирусами. Остается под вопросом правильно ли такие клетки-носители функционирую, или обеспечивают извращенный обмен? Второй вопрос касается вертикальной передачи персистирующих вирусов потомству: что это внутриутробная инфекция или все же это механизм входящий в круг интеграционных заболеваний (Д. Голубев, В. Солоухин, 1989, с. 114), стойко изменяющих наследственность клетки (Л. А. Зильбер, цит. по Голубеву и Солоухину, там же). От беременной плоду выделяют не только генетическую передачу, но и трансовариальную, трансплацентарную передачу в родах, а также с молоком матери. Имеется большая литература по латенции семейства герпетических вирусов (Ройзман Б., Баттерсон У., 1989; Baichwal V. R., et al, 1988; Deassete V. B., et al, 1988; Editorial, Lancet, 1988, № 8631; Libby E. et al, 1988; Rajcani J. et al., 1988; Wechsber S. L. et al., 1989). В последние годы установлена пожизненная персистенция вируса кори после перенесенного в детстве острого заболевания (В. А. Зуев, 1988). Но подострый склерозирующий коревой панэнцефалит Ван Богера встречается крайне редко.

Знакомство с этими фактами персистенции позволяет усомниться в «демонической силе» вирусов. Ю. С. Борискин и Н. Н. Богомолова (1984) полагают, что вирусы могут гнездиться в клетках мозга и организма без видимых последствий пока равновесие не будет нарушено. Общеизвестно, что в геноме большая часть районов остается репрессированными, а «работает» лишь незначительная часть хромосом. Принять такие постулаты можно только отказавшись от всего предшествующего (студенческого) образования. Ни один биолог (и врач) не может считать себя достаточно образованным, если он не знаком с основами вирусологии в ее современном молекулярном виде. Кроме того, за последние 15—20 лет по существу большинство разделов вирусологии было переписано заново (Н. В. Каверин, Л. Л. Киселев, 1989). Скажем больше — развитие представлений о вирусах так стремительно развивается, что сроки пересмотра укорачиваются. Например, в отношении ретровирусов. Во всяком случае, если вирусы возникли вместе с жизнью (К. Г. Уманский, 1980), то мутируют они, видимо, чаще, чем это предполагается.

Для молекулярной вирусологии — вирус это переносчик генетической информации (В. И. Агол, 1973), а не только и не столько «инфекционный агент». Еще в 60-е гг. Л. А. Зильбер провозгласил наличие неинфекционных вирусов, которые переданы по наследству от не всегда больных предков. Тогда о «паразитизме» вирусов можно сказать лишь, как о генетическом. Даже при хронической инфекции, когда вирусы присутствуют постоянно в организме и их выявление возможно только в периоды обострения (С. Лурия и др., 1970, 1981). Иногда присутствие вирусов обнаруживается столь изощренными способами, что становится сомнительным само их наличие (Edit., New. Sci., 1987, № 1566).

Примером этого могут служить необычные вирусы — прионы, состоящие из

инфекционного белка с молекулярной массой 27-30 кД. Прионы не содержат нуклеиновых кислот, чем и отличаются от канонических вирусов. Они являются возбудителями, так называемых, подострых трансмиссивных губкообразных (спонгиоформных) энцефалопатий человека (куру, болезнь Крейцфельда-Якоба, которую К. Гайдушек назвал вирусной деменцией) (1989, гл.33, с.383), а также синдром Герстмана-Штреуслера и амиотрофический лейкоспонгиоз), а у животных: скрепи, трансмиссионная энцефалопатия норок, хроническая изнуряющая болезнь неволи оленя и лося, губкообразная энцефалопатия коров (В. А. Зуев, 1988). Оказалось, что ген, кодирующий прионовый белок, содержится в ДНК здоровых особей. Это напоминает ситуацию с онкогеном, который находят и у здоровых. Медленная инфекция прионовой природы обусловлена возможностью активации кодирующего гена. Оказалось, что внесенный извне прион обладает активирующим действием (Прузинер С. Б., 1984). Именно такие взаимоотношения вирусов с организмом помогают понять и проблему эндогенных вирусов (В. И. Агол, 1976). Приняв феномен наследуемых, эндогенных вирусов можно пересмотреть всю концепцию пресловутых функциональных психозов.

В последнее десятилетие молекулярными генетиками обнаружены дефекты в локусах хромосом, названных «генами психоза» (Basset A. S., et al., 1988; Delisi L. E., et al., 1987) откуда один шаг до вирогенной мутации (Ckarenbach P., et al., 1987). Измененные ДНК и РНК синтезируют аномальные белки и ферменты, видоизменяющие поведение, как это показано на животных (Curless R. G., et al., 1987). При несомненных важных результатах молекулярно-генетических исследованиях они требуют определения природы дефектов и аномалий генома. Так TJ. Crow (1987) резюмировал: «гены недостаточно объясняют этиологию». Он также предполагает вирусную природу этих находок. Кондовый генетик так подвел итог: генетики все болезни считают наследственными, а вирусологи — вирусными (С. В. Агеев, 1995, личное сообщение). В том-то и величие Л. А. Зильбера, что он совместил эти оба подхода в понятие — вирусогенетическое заболевание.

Все это касается не только шизофрении. В 1988 г., в протоколах национальной академии США появился доклад группы авторов (Sacchi N., et al.) где утверждается, что ген ETS-2 (аналог гена ets ретровируса Е-26 эритробластоза цыплят), который локализован у человека в 21 хромосоме, предположительно вовлечен в патогенез болезни Альцхаймера и синдром Дауна. Однако исследование структуры этого локуса у больных пресенильной деменцией никаких изменений состава ДНК (перестройки, дупликации), выделенной из фибробластов клеток головного мозга семейной и спорадической болезни Альцхаймера выявлено не было. Авторы считают, что отсутствие структурного дефекта опровергает этиологическое значение исследованного гена. Нам важен факт его аналогии с эндогенным онкогеном ретровируса. Но вирусные антигены выявить также не удалось (Narayan O., 1975). В 1988 г. G. K. Wilcok выявил антитела к 7 типам вирусов при болезни Альцхаймера. Однако К. Гайдушек (1989) не смог выделить неканонические вирусы всеми каноническими методами классической вирусологии. Вопрос о роли персистенции вирусов в сенильном мозге открыт, несмотря на авторитет нобелевского лауреата.

По современным представлениям нарушение обмена веществ зависит от расположенных в ядре ДНК (как отражается на метаболизме кольцевидные нуклеиновые кислоты митохондрий пока неясно) и синтезирующем белки аппарате рибосом и полисом РНК цитоплазмы (белоксинтезирующие РНП нейронов превосходят даже таковые в гепатоцитах, что соответствует уровню этого

метаболизма). Главным продолжает оставаться вопрос о происхождении эндотоксикоза (острого и хронического) при шизофрении. Представляется, что возможно изменение обмена веществ в мозге при вирогенном поражении. Закономерен вопрос: если ген вируса интегрирован в геном нейронов (и нейроглии) и репрессирован там гистонами, значит ли это, что эти локусы метаболически полностью инертны? Судя по гетерохроматину — это не так (ниже). Отсутствие размножения (репродукции) вируса скорее правило, чем исключение и это касается как экзогенных, персистирующих вирусов, так и эндогенных наследуемых (хотя вертикальная передача первых тоже не исключается). E. Lycke, R. Zigler (1983) прямо пишут, что вирусные инфекции ведут к образованию психотоксических соединений, вызывающих психопатологические симптомы и синдромы (при КЭ, СПИДе и др.). Тем не менее еще мало изучены механизма токсического действия вирусов (Рюкерт Р. Р., 1989; Pasterna C. A., 1987), а А. Г. Букринская (1986) вообще вирогенный токсин отрицает. Длительное или острое присутствие вирусного генома в клетке это новое для нашей науки (медицины) состояние, которое требует и новой интерпретации последствий, как и выяснения возможных «свободных» локализаций вируса или вириона в клетке. Электронная микроскопия мозга пока дала лишь отрывочные наблюдения, если не считать экспериментального заражения (Б-А. Ерман и др., 1984). Открытие медленных инфекций (В. А. Зуев, 1985) вызвало ряд аналогий не всегда обоснованных, хотя важен уже сам принцип наличия таких заболеваний, текущих десятилетиями. Так болезнь Крейцфельда-Якоба привела к смерти женщину патологоанатома, 62 лет, которая 22 года имела контакт с мозгом умерших от КЯБ (De Lisi L. E. et al., 1987). Таких казусов при работе с мозгом больных шизофренией ни у психохирургов, ни прозекторов, даже вскрывающих в сроки от 40 минут до 2-х часов после смерти, не описано и не известно специалистам. Точно также обстоит и с эпилепсией, хотя при ней выявлены вирусы (ниже).

В 1988 г. вышла книга В. А. Зуева о медленных инфекциях, как последнее обобщение. Там утверждается, что количество таких заболеваний достигло 40, но не исключается, что, в принципе, любой вирус способен персистировать. Если вспомнить вирусоносительство, то это действительно возможно. Что касается психовирусологии, то применить к ней понятие — инфекция невозможно. Также никто не считает инфекцией и онковирусологию, основанную Л. А. Зильбером. Тем не менее в последние годы вирус герпеса и его латентные формы выдвигаются некоторыми исследователями биологической психиатрии в качестве этиологии шизофренической энцефалопатии (Kjecoit-Glaser J. et al., 1987; Lycke E. et al., 1983). М. Лангсон и А. Бейли (1980) так расценивают одну из 5 форм герпетического энцефалита: малые или субклинические формы могут со временем привести к хроническим заболеваниям, психическим расстройствам и агрессивной психопатии. Было показано, что психосоциальный стресс (экзамен у студентов) вызывает обострение герпетической инфекции (Gyorkey F. et al., 1987). При том, что герпес на губах так част (кстати и при фебрильной шизофрении) за столетие систематического изучения мозга умерших от этого заболевания не дает оснований сказать, что даже некротический энцефалит встречается у них пусть редко, но систематически. Это никем из патологов мозга никогда не отмечалось. Герпетический энцефалит попадает в психиатрию «с улицы» очень редко (для автора 1 раз за 40 лет). И все же надо помнить и неонатальном и внутриутробном герпес-энцефалите.

Лишены всяких оснований ссылки на сходство патологии мозга при шизофрении с «другими аутоиммунными заболеваниями» (De Lisi L. E. et al., 1987; Knight et al., 1987). Исходит это от иммунологов, которые иногда толкуют об аутоиммунном

компоненте. Если в крови или ликворе обнаруживаются эти находки, то с этим можно согласиться, но не в ткани мозга, за барьером, в частности и иммунным (Ю. Я. Малашхия, 1986). Эталоном аутоиммунных энцефалитов и васкулитов является ревматизм мозга и системная красная волчанка (СКВ). Ничего подобного нет при шизофрении и эпилепсии в мозгу. Наоборот, токсико-гипоксическую энцефалопатию можно отнести к иммунодефицитным заболеваниям. История морфологии знает много примеров, когда цитогенетики шли впереди даже молекулярных генетиков (гетерохроматин).

Привлекает внимание гриппозная персистентная инфекция, полученная на мышах в лаборатории В. А. Зуева 1988 и в 1991; Tentsov Y. Y., Zuev V. A. et al.). У детей с отставанием развития (В. А. Зуев, Ю. Ю. Тенцов и др., 1990), причем молекулярновирусологически (генетически). Аналогичные представления и у Torrey E. P. et al. (1988) из Балтиморской группы занятой психовирусологией, несмотря на высокий авторитет К. Тайдушека (ниже). Все своеобразие гриппозной инфекции станет очевидным в связи с исследованием вирусологии эпилепсии. Что до патогистологического исследования олигофренов (П. Б. Казакова, см. монтаж), то данные об этиологии при них отсутствуют.

Благодаря инициативе представителя нашей страны в ВОЗ П. В. Морозова (внука) были проведены международные конференции и вышли сборники работ по вирусной природе психических болезней (там эпилепсия еще отсутствовала). Там превалировали иммунологические работы. Электронно-микроскопические исследования человеческого мозга могли лишь быть пробным шаром, где добиться результатов можно лишь при основательном поиске (ниже). Даже выделение вируса не решает вопроса этиологии. Кроме того, возможна персистенция многих вирусов (А. Г. Букринская, 1986). Слишком сложны взаимоотношения вирус-мозг и энцефалит не облигатен при них (В. А. Зуев, личное сообщение).

В 1991 г., в Лондоне вышел сборник под редакцией Квебекского профессора E. Kurstak о биологических факторах в психиатрии (здесь уже цитировались работы из этого издания). Как всегда, превалировали иммунологические работы, но встречались и психовирусологические. Наше внимание привлекли работы с ДНК цитомегаловируса и вируса герпеса (Moises H. W., Rajcani J. et al., 1991). Мало обоснованными были попытки выявить этиологию шизофрении в эксперименте (Feenstra A. et al., 1991). Очень важна практически многозначительная работа J. D. Amsterdam et al. (1991) о подавлении карбонатом лития герпес-энцефалита. Влиянием микроэлементов на геном интересуются ныне и психофармакологи. Ch. Barr, C. A. Mednik (1991) останавливаются на вирусной инфекции (!) у престарелых больных шизофренией (известно, что в старости вирусы активируются, депрессируются) (М. Канунго, 1982). Сейчас появляются публикации по ретровирусам, особенно ВИЧ, наше внимание привлекла их нейротропность (Pare W. P. et al., 1992; M. P. Naer et al., 1991; Rasheed S., 1991).

В 1994 г. коллеги R. Yelken, E. F. Terrey (Вашингтон, Госпиталь Св. Елизаветы и Балтиморский центр нейронаук) любезно предоставили нам сданную в печать рукопись большого обзора по психовирусологии «Вирусы, шизофрения и биполярные расстройства», откуда стали доступны ранее неизвестные работы на трупном мозге, чего у нас еще не осуществлено. Но прежде наше внимание обратило на себя новое понятие, введенное самим E. F. Torrey (1988) — латентный шизовирус. Нам представляется это преждевременным, поскольку из всех кандидатов между

экзогенными вирусами ни один еще не избран на этот пост. Картина с эндогенными вирусами будет нами освещена в главе о вирусном психогене.

Английские ученые G. R. Taeler et al. Еще в 1985-86 гг. провели молекулярную гибридизацию ДНК цитомегаловируса в мозге умершего от хореи Гентингтона и шизофрении (Aulakh G. S. et al., 1981; Carter G. J., 1987). В 1988 г. аналогичную работу опубликовали Moises H. W. et al. Rajeshi J. et al., (1991) тоже самое осуществили с вирусом герпеса в 18 биоптатах мозга и постмортальном материале в 26-ти блот гибридизации, обнаружив последовательности в 17 % и 15 % в контроле соответственно. Трудно после этого говорить об этиологическом значении вируса герпеса при шизофрении. Amsterdam J. D. et al. (1985) обсуждают роль вирусов в этиологии аффективных расстройств, а 1992 (а, в) получают негативные результаты при исследовании мозга умерших больных шизофренией.

Таково состояние вопроса о психовирусологических исследований, часть из них будет приведена в других главах в связи с более новыми подходами.

Итак, здесь приведено достаточно материалов для обследования вирусной природы психических заболеваний, которые психиатры по инерции продолжают называть «функциональными», против чего блестяще возражал академик Д. С. Саркисов на VIII съезде невропатологов и психиатров с позиций патологоанатома. Мы исследовали мозг доцента технического вуза, 28 лет, пользовавшегося свободным выходом. Он вскрыл себе локтевые вены и, истекая кровью, не позвал на помощь. Клинический диагноз — аффективный психоз, гистопатологическая — шизофрения. Причем выраженность триады П. Е. Снесарева, как у больных в конечном состоянии. Яркий пример псевдофункционального поражения.

Еще более этот штамп становится атавизмом, исходя из данных молекулярной патологии, которая постулат единства структуры и функции сделала несомненным. А вирусология — это область молекулярных взаимоотношений геномов ультра- и макроорганизма (трехтомник «Вирусология», с англ., под редакцией В. Филдса и В. Найпа, М., 1989). Отвергнуть сейчас вирусную гипотезу можно лишь предложив другую равную ей по всеобщности, как концепция Л. А. Зильбера о вирусогенетических заболеваниях. Даже патохимия шизофрении (В. М. Морковкин, А. В. Карталишев, 1988) является лишь следствием процессов, происходящих в последовательности: ДНК -» РНК -> белок (ферменты). «К сожалению, в жизни как и в науке, всякая почти цель достигается окольными путями, а прямая дорога к ней делается ясною для ума лишь тогда, когда цель уже достигнута» (И. М. Сеченов. «Рефлексы головного мозга», 1952, с.8). А пока выдвигаются новые рабочие гипотезы. Так английский психиатр, давний приверженец вирусной гипотезы T. J. Crow (1986), в своем обзоре на Берлинской конференции по перспективам биологии шизофрении, помещенном тотчас после работ генетиков, выдвинул концепцию этиологии — ретровирус/транспозон. Но эта система обнаружена и у насекомых, и в кукурузе, что ярко показывает генетическое родство всего живого на земле. Автор считает, что возникновение психозов — результат экспрессии «вирогена», который не наследуется, а локализуется в «горячей точке», вблизи гена церебральной доминантности (ген — кодирующий латерального роста мозга). Психозы же рассматриваются как непрерывный процесс от униполярных через биполярные нарушения к психозам и шизофрении, чем он считает объясняется поражаемость левого полушария. Вот пример молекулярно-биологического подхода,

с которым в деталях все же согласиться невозможно.

Так понятие транспозон принадлежит молекулярной генетике (Стент Г., Кэлиндар Р., 1981) и означает перемещение блоков генов из одной хромосомы в другую, причем ограниченными с двух сторон противоположно ориентированными парами элементов. Существует мнение, что они аналогичны вирусным геномам. А ретровирусы? Последние уже выделяются в ретровирусологию и их относят к онковирусам (обзор под ред. Ф. Л. Киселева, ВИНИТИ, 1988; Ретровирусы… в патологии, Рига, 1989). Вспомним, что и СПИД осложняется онкогенными заболеваниями. Ретровирусы характеризуются наличием обратной транскриптазы (ревертазы) транскрибирующей РНК вируса в ДНК, который в виде провируса интегрируется в геном клетки (Wunderlich V., 1988). Это свойство характерно для эндогенных вирусов. Но эти вопросы так мощно разработанные в онковирусологии не нашли развития даже в нейроонкологии, не говоря уже о психовирусологии.

Сообщения здесь немногочисленны (Res. Viral Hypoth. of Merit. Disord., Ed. P. V. Morozov, Adv. Biol. Psych., 1983, V.12).

Главная проблема современной вирусологии — СПИД (Green J. et al., 1988), что видно по информационному взрыву. Для нас важно, что и при СПИДе обнаружен механизм образования провируса (Д. Н. Вебер, Р. А. Вейсс, «В мире науки», 1988, № 12), что обеспечивает возможности персистенции. С другой стороны при СПИДе отмечают различные психические отклонения (Bastian P. O. et al., 1972). Могут возразить, что они возможно являются психогенными, это снимается наступлением деменции у этих больных (Binjok R. et al., 1988; Green J. et al., 1988; Miller D. C., 1988; Nelson J. A. et al., 1988; Porwit A. et al., 1989). Так нейроморфология, которая описывается при СПИДе в виде микроглиоза (Biterfold P. et al., 1989), а также поражение олигодендроглии, как мишени действия ретровируса (Korestoff I. M. et al., 1989) очень далека и от шизофренической энцефалопатии и атрофических процессов старости. Более важно, что ретровирусы, как мутагены, могут вызывать перегруппировку в генах (ред. Ф. Л. Киселев см. выше). Однако нам нужен эндогенный вирус, который наследуется вместе с мутацией-вставкой, а это пока с таким вирулентным ретровирусом, как ВИЧ, не прослеживается.

Ходячий довод тех, кто все отрицает сводится к штампу: «не понимаю, а потому не могу допустить», как будто меркой нашего ограниченного внимания исчерпываются бесконечные возможности природы (А. М. Бутлеров, 1982). Развитие клинических проявлений болезни в организме содержащем вирус или иной формы и распространенности наличия или отсутствия репликации и ее интенсивности, а формирование противовирусного иммунитета далеко не всегда чувствительный индикатор патологического процесса (Р. С. Кауфман, Б. Н. Фиддс, 1989). Пожалуй, ни одна болезнь не обходится без иммунологического компонента, но в случае заболевания мозга это лишь зеркало забарьерных поражений. Прибавим к этому высказывание Р. Шоупа (1989): «вирусов намного больше, чем вирусных болезней», уточним — особенно тех, что нам пока неизвестны.

История науки учит нас, что гипотезы, которые кратко и ясно объясняют все, не объясняют ничего. Это саркастическое высказывание принадлежит С. Лему (Природа, 1989, № 5). Но известно и другое — отрицать всегда проще, чем утверждать. Только путем выдвижения рабочих гипотез движется вперед наука (Л. Б. Баженов, 1968). Чтобы понять и объяснить вирусную гипотезу психических

болезней нужно отказаться от традиционных представлений о вирусах (М. А. Олдстоун «В мире науки», 1989, № 10). Персистирующие в клетке вирусы могут нарушать специализированные клеточные функции, не затрагивая жизненно важные, т. е. не убивая клетки. Вот суть нового взгляда на присутствие вируса в организме и мозге в частности, без принятия такого взгляда понять современную вирусологию невозможно. К этому нужно прибавить еще и постулат убиквитарности (повсеместности) распространения вирусов в природе.

Является ли ключевым вопрос о нейро-(психо-) тропности вируса, т. е. о его приверженности мозговым структурам? На примере ВИЧ видно, что экзогенный ретровирус распространен по всему организму и мозге в частности. Так ставят вопрос и 12 соавторов Л. Е. Делизи (1987). История психиатрии учит обратному: есть болезни мозга, среди которых наиболее важна шизофрения, не менее, а более отчетливо это проявляется у атлетов, болеющих эпилепсией; атрофические процессы в старости их сенильным церебральным амилоидозом без всяких (или редких) проявлений висцерального поражения этим этиологически неясным процессом. Не менее ярко болезнь мозга выступает при МДП, особенно после успехов литиевой терапии. С эндогенными вирусами дело может обстоять так, что генетически преформируются в мозговых структурах на самых ранних стадиях эмбриогенеза,

когда идет бурное митотическое размножение нейробластов, облегчающих и интеграцию, и локализацию вирусного психогена. Поэтому строго говоря понятие нейро-вирулентность должно относиться лишь к экзогенным вирусам (бешенство, полиомиелит, болезнь Крейцфельда-Якоба). И все же остается неясным механизм и нейро-, и психотропности.

Медленные инфекции неминуемо ведут к смерти (В. А. Зуев, 1988). Этого нельзя сказать о психических болезнях. После, как оказалось, — временной, победы над туберкулезом они стали жить и умирать как здоровое население, несмотря на госпитализм, долгое пребывание в условиях психиатрических больниц. Больные эпилепсией и МДП и вовсе умирают вне поля зрения психиатрической службы. Сложнее вопрос о развитии маразма у больных гидроцефальной кахексией, у стариков, — здесь можно проследить центральный генез их смерти. А если смерть наступает, как обычно от пневмонии, то сопоставление с медленными инфекциями исключается прерванным процессом маразматизации.

Мы еще не раз вернемся к вопросу о врачебных представлениях об этиологии, т. е. верификации вируса-виновника будь то грипп, вирусы семейства герпеса или загадочные ретровирусы. Последние наиболее интересны в плане их возникновения (из «бункеров Пентагона», газета «Правда», 1986, 28 октября, № 30), до онковирусов и перманентной передачи из поколения в поколение. При всех вариантах дело будет решено методами молекулярной вирусологии (о выявлении вирусов при медленных инфекциях писал В. А. Зуев, в методической монографии (1979), о методах культивирования мозга эмбрионов человека, животных и, что нам представляется наиболее важным, трупного мозга написали Вепринцев Б. Н., Викторов И. В., Вильнер Б. Н. (1988) и Полищук Н. Н. и др. (1990). Здесь хочется только подчеркнуть, что человеческие болезни нужно изучать в человеческих органах и тканях. Но только приблизив методику к условиям эксперимента, — вскрытие через полчаса после смерти (П. Е. Снесарев, 1950).

Современная генетика (Айала Ф., Кайгер Дж., 1987) начинает свои знания с современной вирусологии. И это не случайность, а закономерность: исследование ведется с самого примитивного в природе генома, каковым является вироген. Выводы из постулата любой читатель может сделать сам. Вирусы не только нас окружают, но и являются частью нашего генома, наших клеток (С. Лурия, 1970, 1981).

На этом казалось бы традиционная обзорная часть работы должна закончиться (состояние проблемы на январь 1990 г. опубликована, вернее вышла в свет, в июне 1995 (А. И. Ойфа, 1994)). Но еще в начале сентября 1993 г. по радио «Свобода» прозвучала популярная передача — «По следам Эскулапа». Там говорилось, что на только что закончившемся в Глазго (Шотландия) Всемирном конгрессе вирусологов была представлена работа по вирусной природе эпилепсии. Это было неожиданностью. До 1995 г. шли тщетные поиски первоисточника (так и не найденного). Потом в своей компьютерной системе вопрос был проверен в Институте мозга РАМН С. В. Агеевым, который посоветовал обратиться в Институт молекулярной биологии РАН, где на системе «Медлайн», к. х. н. О. К. Мамаева обнаружила более 30 работ на тему вирусного поражения мозга при эпилепсии. Естественно, что обзор придется продолжить. Автор ощутил в полной мере возможности наступившей эры информации и ее молниеносности: полтора года поисков и запросов и минуты выяснения нужной информации.

Думается, что тема, заявленная в названии книги, разрешена на 95 % именно с обнаружения вирусной природы эпилепсии, где так ярко проявляется заболевание мозга, а не «всего организма», как это трафаретно утверждается медициной прошлого. Нейроморфологи это знают хорошо и горячо настаивают, подчеркивая, что мозг и сома это «особ статья» теории нашей науки и жизни (А. А. Мелохин, 1983 личное сообщение). Причем, статья далеко не исчерпанная и понятая. Постараемся это показать на примере падучей.

Все повторилось с базой данных системы «Медлайн», когда она появилась и в нашем институте (см. дополнительную литературу) в 15 работах и материалах Конгресса изучения биологии шизофрении изложены данные по вирусной генетике. Это проверка исследований К. Гайдушека. Пока ничего принципиально нового выявить не удалось. Представляется, что фактология, как всегда, отстает от теории вопроса.

Вирусология и генуинная эпилепсия

Историю древнейшей (известна в древнем Египте) болезни изложили в 1949 г. В. Пенфильд и Т. Эриксон. Психиатрические аспекты заболевания освещены во II томе руководства А. В. Снежневского его любимым учеником (а теперь и преемником) А. С. Тигановым (1983, с. 3-49). Там приводятся мнения ученых, которые считают, что от этой формы судорожной болезни пора отказаться. А ее природность, первичность и врожденность часто самоочевидна. На основании исследований последних лет проблему генуинной эпилепсии снять преждевременно. Приравнять ее со вторичной, посттравматической или нейроинфекционной, т. е. экзогенной — невозможно (если не допустить наследуемости некоторых вирулентных вирусов, например, герпеса).

Первое, что говорит против — наличие выраженного наследования в ряде поколений

семьи (В. П. Эфроимсон, 1978) и высокая пенетрантность (для ОБ — 96,5 и у ДБ - 4,3 %). Эпидемиология эпилепсии в странах Латинской Америки и Африки (Senazake N. et al, 1993). Бетезда (показала цифры — 57-1000) в развитых странах — 1 % (Н. А. Веретенников и др., 1994, в печати). Причем, основная причина распространения — интракраниальные (чаще отогенные, бактериальные) инфекции, детские в первую очередь. Общеизвестно, что судорожная готовность детей значительно выше, чем у взрослых. Удивительно, что говоря о нейроинфекциях, мы почему-то забываем, среди них наиболее часты — детские вирусные. За последние 5 лет появились доказательства этого путем исследования с помощью КТ, ЯМР и ПЭТ томографии, а также современных вирусологических и иммунологических методов. Они доказали, что в поражении височной доли мозга вирусы играют важную роль. Прежде всего опять же вирус герпеса, в том числе и неонатально (Malm G. et al., 1991; Vinters H. V., 1993; Bergold P. J. et al., 1993), Цитомегаловирус и вирус Epstein-Barr`a (Cinbis M. et al., 1991), Rasmussens (энцефалит) (Tien R. D. et al., 1992), энцефалит при свинке (Ito M. et al., 1991), краснухе (Guizzaro A. et al., 1992) и, наконец корь (Fukuya H. et al., 1992; Popovic-Miocinovic L. et al., 1994. Загреб). А также проклятье конца нашего века — СПИД (Bartolomei F. et al., 1992; Malik B. et al., 1992; Sempere A. P. et al., 1992; Clyna L. P. et al., 1993). В последнем случае всегда возникает вопрос, а не был ли мозг эпилептогенным до заражения. К этому перечню надо прибавить случаи диагностики энцефалита с эпилепсией и миоклонией с помощью ЯМР томографии, но, конечно, не этиологически (Takahshi S. et al., 1992) и в нашей лаборатории — Н. Ю. Саватеева. Остается лишь упомянуть, что и терапия становится этиологически прицельной. Например альфа интерфероном (Bocket L. et al., 1992; Robinson S., 1992; Lycke I. et al., 1992). Важный негативный факт — среди них нет инфлюэнцы, что невозможно трактовать иначе как, вспомнив А. П. Авцына (1962, личное сообщение) отрицавшего возможность гриппозного энцефалита вообще. В. А. Зуев (1995, личное сообщение) также не знает такого последствия гриппа. Но не все так однозначно с инфлюэнцей. Так в 1991 г. Prother S. M. et al. говорит об энцефалите при инфлюэнце-А и менингите при типе В у детей (Mertsola J. et al.). Покойный проф. А. П. Авцын свое заключение об отсутствии признаков гриппозного энцефалита сделал на материале крупной Московской инфекционной больницы (Красносоветская). Причем, на хвосте пандемии гриппа в 1957 г. Нет оснований не верить его нейроморфологической квалификации.

Но еще в 1978 г. Desselberger U. et al. выдвинул интерпретацию многообразия проявлений гриппа как процесса следствия рекомбинационного происхождения ряда штаммов гриппа. Причем получено это было на анализе нуклеотидов. Воспалительная реакция в мозге протекает зачастую без каких-либо внешних проявлений и может даже вызвать новое заболевание (Penny R., 1973 цит. по Беклемишеву Н. Д.). Здесь мы сталкиваемся с мутабильностью вирусов.

A. Linnane et al. and Ozawa et al выдвинули гипотезу, что ДНК митохондрий мутируют гораздо быстрее, чем ДНК хромосом (New Sci., 1989, v.122, № 1663, p.31). Это направление поиска пока не реализовано, хотя изредка и попадаются сообщения о митохондриях и их патологии. Но о гетерохроматине их кольцевидной ДНК никаких сообщений еще не было.

Какие же выводы можно и нужно сделать из этой базы данных? Прежде всего необходимо вспомнить то, что дала отечественная патологическая анатомия, причем не только секционных случаев (А. Н. Шоповал — последствия таежного энцефалита,

1961; Динерштейн Л. В., 1967; Э. Л. Гербер выполнила работу, которую анонимно опубликовал В. А. Карлов в 1990 г.). На операционном материале исследовали височную долю мозга Л. В. Динерштейн, 1978; А. В. Клей, 1983, причем с ультраструктурным контролем. Последний автор установил при фиксации через 1—2 минуты после извлечения мозгового материала наличие клеток-теней, что полностью снимает их аутолитический характер. Оба автора видели очаговый, периваскулярный, лимфоцитарный энцефалит в части оперированных случаев (операции ВИЭМ Ленинграда и нейрохирургия в Свердловске). Что касается глиозов (и склерозов), то это совсем не облигатный факт. Нам не пришлось это констатировать в случае внезапной смерти атлета, угодливо помогавшего всей больнице в тяжких условиях деревенского быта. Он был болен эпилепсией с детства и был сложен, как бог, его нельзя было никак отнести к пресловутым «органикам». В височных долях его мозга волокнистых структур обнаружено не было.

П. В. Беличенко (1994) вводил посмертно в крупные нейроны височной доли красители и обнаружил уродство их отростков («динозавроподобные»), доказав это с помощью современных средств микроскопии трехмерно. Когда в медицине заходит речь об уродстве, то это уже не только дизонтогенез (истинный), но еще и безошибочный тест на мутацию, если вы не докажете, что пирамидный нейрон изуродовали рубцы. Клетки-монстры при туберозном склерозе (А. И. Ойфа, 1967) этого сказать не позволили. Не показал и П. В. Беличенко. Вот, что лежит в основе эпилептизации мозга (В. А. Карлов, 1990), Психиатрическая «модель» терапии отчаяния — ЭСТ тоже не позволяет сказать, что сам по себе судорожный припадок влечет (или исходит) из деструкции и последующего рубцевания, глиозного или фибробластического (Г. А. Ротштейн, 1951; В. С. Цивилько, 1949; и наши личные наблюдения этих ятрогенных осложнений).

Совершенно случайно, у Э. Фрома (1994, с.167) было обнаружено указание, что хромосомная формула XYY сопровождается эпилепсией. Тут вспомнился доклад В. П. Эфроимсона (1967) в Московской коллегии адвокатов, где ученый указал, что такой набор хромосом наблюдается у очень сильных мужчин, которые часто становятся антисоциальными личностями. Генный инженер лаборатории нейрогенетики Института биологии гена РАН В. М. Панин так интерпретировал это явление. Эпилепсия у таких людей реализуется через гормональное воздействие (1995). Он же информировал, что у линейных мышей, склонных к аудиогенной эпилепсии, заинтересованы различные хромосомы. Но тут известен и тот факт, что молодые мыши подвержены судорожным припадкам, а с возрастом эффект исчезает (как и у детей заболевание протекает регредиентно). Нам представляется, что без современного анализа генома нейронов обойтись невозможно. Трудности на этом пути таковы: операцию удаления 1/3 височной доли проводят лишь в Санкт-Петербурге (ВИЭМ), в Екатеринбурге (НИИ нейрохирургии) и в Киеве. НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН этим не занимается. Последствия этой операции лишь изредка попадают в психиатрические прозектуры, и редки там «собственные» случаи смерти больных эпилепсией. Сбор материала диссертантами очень труден еще и потому, что в моргах психиатрических больниц отсутствуют условия для сбора «мокрого» архива, как, впрочем, и гистологического. Биопсии же ткани мозга у нас не приняты. Так что нам остается лишь следить за достижениями молекулярной генетики и вирусологии развитых стран.

Изложенные материалы служат прежде всего подтверждением персистенции вирусов детских инфекций, их последствий в развитии эпилепсии, которую надо

назвать вторичной. Проблема же генеза генуинной эпилепсии аналогична таковой при шизофрении — необходимо разобраться с эндогенными вирусами, вирогенной мутацией и условиями их наследования (В. П. Эфроимсон, 1978). Точно также остается и вопрос о вирусе помощнике и пассажире в мутантном мозге эпилептика с детства, если томограмма не позволяет утверждать последствий воспаления в височных долях мозга. Это и проблема для инфантильного аутизма с эписиндромом, где не иначе, как с отчаяния, ведут поиск даже интраутеринальной вирусной инфекции (G.A. Herder, 1993, Норвегия). Но это уж проблема сочетанных болезней (В. А. Карлов, 1987). В геронтологии об этом написал И. В. Давыдовский (1966), который позволял себе говаривать — «бабушкология» или полипатия старости. Например, у умершей в возрасте 80 лет пришлось констатировать 3 конкурирующих смертельных заболевания: обширный инфаркт миокарда, рак желудка и туберкулез легких в активной фазе.

Касательно психиатрии покойная проф. Е. Н. Каменева ставила вопрос о роли инфекций в возникновении шизофрении (1956), а в конце 60-х гг. в колыбели московской психиатрии, в Преображенской больнице она выступала с докладами о шизоэпилепсии и эпишизофрении. Вот тут впору еще раз вспомнить В. П. Эфроимсона (1978) с его «ограниченностью поля действия гена», что он, к сожалению, не раскрыл. В геронтопсихиатрии природа деменции в той или иной мере всегда сочетанная (La demence mixte, французских авторов). Касательно сочетания ревматизма мозга и сопровождающих его, как правило, шизофренной симптоматикой, то этот вопрос разрешить чисто анатомически просто не представляется возможным (аутоиммунный процесс и ареактивность мозга при шизофрении, иммунодефицит). Клиницисты ограничиваются сакраментальной фразой: — А почему больной шизофренией не может болеть геморроем? (опухолью мозга и т. п.). Однако иммунопатология ревматизма мозга и иммунодефицит при шизофрении — это несопоставимые процессы. Очевидно, что генетика поведения и ее психопатология не всегда совмещаются с патологической анатомией мозга.

В 1992 г. А. С. Тиганов с сотрудниками опубликовал обстоятельное клиническое исследование: психопатология и клиника шизофрении, протекающей с пароксизмальными и пароксизмоподобными расстройствами. Это было первое в нашей печати исследование шизоэпилепсии у 70 больных, тогда как бытовало мнение, что это несовместимо и редко. Причем, подчеркнуто, что у 65 проявления («зарницы») шизофрении наблюдались с детства в субклиническом выражении. Авторы расценивают такое сочетание, как дизонтогенез. К сожалению, в нашей практике такого не встречалось. Тут многое может сделать современная томография. Такой большой и многообразный орган, каким является головной мозг человека, всегда таит в себе много загадок, а психовирусология еще очень молода, чтобы разрешить хотя бы некоторые из них. Представляется, что после доказательства роли вирусов при эпилепсии уже никто не осмелится утверждать, что мозг вирологически стерилен.

Вирусы и старение мозга

Геронтопсихиатрия не относится к «горячей точке» интересов психиатрии. Наоборот прозектор-психиатр, интересы которого определяются не планом, а характером смертности. Более 40 лет потребовалось биологической психиатрии, чтобы осознать ведущее значение амилоидоза мозга в феноменологии атрофических заболеваний мозга. В 1927 г. П. Диври открыл с поляризационной микроскопией амилоидную

природу ряда патологических структур мозга стариков. Но лишь в 60-е годы это было подтверждено флуоресцентно и ультраструктурно (А. И. Ойфа, 1987). В Америке сейчас с гораздо большим темпом изучается т. н. сенильная деменция альцгеймеровского типа (СДАТ) Причем, главным критерием сенильной и пресенильной деменций является увеличенное количество нейрофибриллярных клубков при болезни Альцхаймера. Что касается вирусологических исследований, то все как раз наоборот — в фокусе молекулярной биологии на первом месте остается пресенильная деменция (McLachlan D. R. et al., 1984, 1985; Glenner G. G., 1985; Weiner L. P., 1987; Tole-dano-Gasca A., 1988; Master C. L. et al., 1989; Fridland R. P. et al., 1990). Но выявить вирусы классическими вирусологическими методами не удалось (К.Тайдушек, 1989). По всей вероятности не только и не столько репликация вирусной ДНК лежит в основе проявления жизни эндогенных вирусов.

М. С. Канунго (1982) в своей книге «Биохимия старения» отметил, что вирусы обычно репрессивны, а в старости активизируются, особенно эндогенные вирусы (Dean R. G. et al., 1985; Ono Tetsuya et al., 1985 a, b).

Наиболее ярко это выражается в онкогенезе, но не мозговом.

Первое место в старческой патологии мозга занимают сосудистые поражения. Однако, это не церебро- и менинговаскулярный амилоидоз, а атеросклероз, где предполагается вирусная латенция (Musiani M. et al., 1990). Рак и атеросклероз Vijglan (1987) относит к мутации ДНК предрасполагающей к болезням. Действительно, на внутренней поверхности интимы крупных сосудов детей всегда видны мелкие, белые бляшки, которые затем растут, желтеют от отложений холестеринэстеров и становятся главной причиной смерти в сениуме. Но персистенция вирусов в склеротических бляшках вопрос, который не снимается, а становится актуальным. Процесс старения благоприятствует частичной или полной активации генов эндогенных вирусов (ретровирусов). Последние могут рекомбинироваться с другими последовательностями клеточного генома или ретровируса (Huebner A. I. et al., 1989 цит. по Р. Б. Хесину, 1989, с.286). Можно предположить, — пишет Р. Б. Хесин (с.287), — что некоторые вирусы утеряли свои функции, начав играть роль «обычных» генов, кодирующих мембраны и нуклеиновые кислоты.

Sharpe A. H. et al. (1990) изучили нейротропный вирус мышей, вызывающий поражение нижних мотонейронов в виде абортивной ретровирусной инфекции с губчатой (спонгиозной) дегенерации ЦНС. Электронно-микроскопическое исследование не выявило вирионов, но иногда можно было увидеть незрелые вирусные частицы. В данной системе именно нейрон идентифицирован как мишень действия вируса CaS-Br-E. В 1992 г. группа сотрудников университета Франкфурта на Майне подтвердили, что наряду с корковыми нейронами (пирамидными) обнаружено поражение моторных нейронов спинного мозга при СДАТ (явное отступление немецкой психиатрии перед американским напором, хотя сенильная и пресенильная деменции легко дифференцируются нейроморфологами (Nolken R. et al.). К этому прибавим, что фибриллы, ассоциированные со скрепи (ФАС) относят к вирусиндуцированному амилоиду, т. е. патологическому продукту, предшествующему вирусной репродукции (Diringer H. et al., 1986), результатом экспрессии вирусных генов. Конечно трудно сравнивать экспериментальную и человеческую патологию, даже вызванную неконвенциональными, медленными вирусами. При болезни Альцхаймера зачастую процесс развивается за 2-5 лет, хотя

возможно и катастрофальное развитие деменции при тяжелом стрессе, например гибель сына. Церебральный амилоидоз — детище не столько медленной, но многолетней сенильной деменции (Gordon E., 1988) медленно нарастающего процесса, возрастных болезней. Причем, они сочетаются в причудливые комбинации (А. А. Крылов, 1987). Из таких комбинаций можно назвать церебральный амилоидоз и атеросклероз. Gordon E. (1988) вместе с тем подчеркивает, что не было идентифицировано ни одного вирусного агента, способного вызвать ряд неврологических заболеваний и сенильную деменцию. Автор включает сюда и болезнь Крейцфельда-Якоба, хотя известна ее высокая заразительность при миллионной редкости. Но элементы церебрального амилоидоза весьма характерны при этом заболевании, помимо спонгиозной энцефалопатии. Предполагается важная роль пептидных гормонов, которые способны передаваться от человека-человеку с кровью или другими тканями. Считается, эндогенные нейропептиды влияют на депрессию генов и приводят к синтезу амилоида, патогномоничного признака при сенильных атрофических процессах мозга.

Японские исследователи (Ono Tetsuya et al., 1989) изучили геном эндогенного вируса и установили, что в процессе старения он становится гипометилированным, причем это связано с ретровирусами. Эти вирусы с дерепрессированными вирусными геномами определяются в мозге и селезенке мышей (в мозге С-типа, в селезенке В-типа). Ничего подобного у человека пока не обнаружено (в доступной нам литературе).

Но генез слабоумия не сводится к амилоидогенезу, тем более, что клинико-анатомически встречаются (редко) т. н. безбляшечное слабоумие. Причем, и в пресенильном возрасте. Наше наблюдение касалось мужчины 54 лет, страдавшего первичной гипотонией (в прошлом спортсмен, что характерно для гипотонии). В мозге обнаружена склеротическая капилляропатия, конвалюты в коре головного мозга. Известно, что количество сенильных бляшек не соответствует глубине слабоумия (порой даже снижение веса мозга не соответствует глубине слабоумия). Не будем касаться т. н. «вирусной деменции» (К. Тайдушек, 1989), которая завершала болезнь куру и болезнь Кройцфельд-Якоба.

E. Gordon (1988) (Калифорнийский университет) считает, что пресенильная деменция развивается за счет образования эндогенных нейропептидов, приводящих к (вирогенному) амилоидозу. Последнее определение принадлежит D. M. A. Mann, 1985 (Манчестер). Он считает, что вся анатомия результат действия нейротоксина, проникающего в мозг. С этим трудно согласиться, т. к. обособленность мозговой патологии общеизвестна: интактный мозг при выраженной соматической патологии. Или наоборот, тяжелая патология мозга при относительно малой во внутренних органах. Во всяком случае, «анатомо-центрическое» объяснение деменции нуждается в пересмотре. Один факт — поражение гиппокампа без клинических проявлений деменции. Коснемся еще вопроса о внутренней гидроцефалии, которую считают результатом «центральной» (термин томографистов) атрофии мозга. Она сопровождается паравентрикулярным лейкоараиозисом (обычная субэпендимарная спонгиозность). Это явление встречается постоянно и относится к нарушению ликвородинамики и развития глиоза. Кроме того, оно характерно, в несколько меньшей степени, для субпиального слоя коры. Чаще спонгиоз поражает белое вещество, как и хронический отек. Спонгиоз в сером веществе встречается

значительно реже. Оба относят к проявлениям вирусного поражения мозга, особенно

в сером веществе (К. Гайдушек, 1989). В любом мозгу можно найти пусть минимальные, но проявления спонгиоза, губчатости, криброзности (см. вклейку). Но назвать перивентрикулярную спонгиозность вентрикулитом (Charey E. B. et al., 1991) не представляется возможным, потому что отсутствует эпендимит, не проявлений воспаления и в сосудистых сплетениях. Только врожденная (конгенитальная) гидроцефалия (Yille J., 1991) протекает относительно доброкачественно, являясь предметом детской нейрохирургии и ускользает от секционного стола. При экспериментальном заражении мозга крыс (Filds, 1972, цит. по В. А. Зуеву, 1979) и хомячков (Haspel et al., 1975, цит. по ВД. Тимакову и В. А. Зуеву, 1977, с.74) мутантными вирусами (реовирус и вирус кори соответственно) медленно развивается окклюзионная гидроцефалия с явлениями атрофии плаща. Все же сенильная гидроцефалия остается вещью в себе.

Но вернемся к главной цели нашей работы. Еще в 1958 г. Л. А. Зильбер отметил своеобразие отношений вирусных инфекций с ЦНС. В частности, бессимптомности инфекций, но указывает на тропность вирусов к определенным тканям. А Shein H. M., 1974 (цит. по Х. Либиковой и Й. Погода, 1984) подчеркнул, что мозг, как орган с низкой степенью регенерации представляет собой ткань, которая имеет чрезвычайно «полезные» для латентной вирусной инфекции свойства и что инфицированность мозга бывает не диффузной, а локальной. Возражение вызывает лишь понятие инфекция, когда речь идет об эндогенных вирусах, распространенность которых связана с наследственными закономерностями, и особенности формирования мозга в онтогенезе. Стало общим местом констатация того, что мозг орган особенный (Kidson Ch. et al., 1984), что там есть наиболее сильно поражаемые области (Ferry G., 1987). Только конкретизация этих положений задача чрезвычайной трудности, — мозг большой и крайне разнообразно построенный орган, даже кора головного мозга отличается по долям и извилинам. Поэтому, когда говорят об этиологии болезни Альцхаймера (Toledano-Gasca A., 1988) и сводят вопрос к повреждению 21 хромосомы, как генетического фактора, то, очевидно, что на этом замкнуться мало, если не привлечь сюда патогенетические процессы (McLachlan D. R. C. et al., 1985). Конечно, разграничение этиологии и патогенеза носит в какой-то мере учебный характер, но все же различие этих понятий необходимо. Так McLachlan с соавторами проблему гетерохроматина отнесли к патогенезу, тогда как нам представляется, что это вопрос структуры поврежденной хромосомы и следовательно относится к вопросам этиологии. Причем повышение доли гетерохроматина, выявленного различными методами важнейший факт природы больного (или мутированного…) генома.

Геном человека содержит много различных эндогенных провирусов и ретровирусподобных элементов (Levy L. S. et al., 1990). Однако, авторы идентифицировали в ДНК человека необычную ретровирусоподобную последовательность, которую отождествили с дефектным, а не интактным ретровирусом. Более того, оказалось, что мутация провируса превращает их в ретровирусные онкогены (Yarmus H., 1989). Автор подчеркивает, что в век большой оснащенности исследований, старушка наблюдательность не потеряла своего значения (особенно для морфолога), не говоря уже о способности интерпретации результатов. Например, напомним, что дефектный вирус лежит в основе способности к персистенции (В. А. Зуев, 1979). Свойства эндогенных ретровирусов привлекают внимание исследователей. Так ретровирусоподобные частицы в клетках позвоночных практически содержатся повсеместно и их генетическая информация, экспрессия же этих генов зависит от типа клеток и являются часто туморогенными ретровирусами (Lubinieckj A. S., 1989). Но среди новых свойств ретровирусов сейчас

клонировано 4 варианта. Они ассоциированы с широким спектром заболеваний человека, включая рак, иммунодефицита и неврологические нарушения иммунологического статуса, что особенно важно при анализе патологии мозга (шизофрения, атрофический процесс старости) (Chandro Prakash et al., 1990). О шизофрении мы уже говорили, как об иммунодефицитном страдании и вернемся еще (для психиатров это камень преткновения), а сейчас напомним, что пресенильную деменцию (б. Альцхаймера), пытаются охарактеризовать, как инфекционный процесс. Все начинается с вируса герпеса, который выделен из Гассерова узла (Deatly A. M. et al., 1990). Но это было сделано и при шизофрении Х. Либиковой, а также в височной доле при эпилепсии. Такое распределение возвращает нас к удивительной формуле В. П. Эфроимсона — «ограниченность поля действия гена», не диффузное, а локальное. Вирусная гипотеза происхождения б. Альцхаймера обсуждается и исследуется, хотя и не очень активно. Так Fridland R. P. et al. (1990) сообщили, что ни в одном случае (всего 28 больных) не были обнаружены АТ к лентивирусам, как и других деменциях (синдром Дауна, б. Паркинсона, Пика и гидроцефалии, всего 12 наблюдений). Церебральный амилоидоз при болезни Альцхаймера был изучен при необычных вирусных заболеваниях как синдром Гарстмана-Штраусслера, где обнаружена амилоидная патология характерная для пресенильной деменции, что дает право авторам говорить о вирусной компоненте в генезе этой разновидности болезни старения мозге (Mastere C. I. et al, 1988). Нам представляется, что амилоидоз мозга тоже многофакторное заболевание, наблюдаемое при разной нозологии, хотя и всякий раз со своими особенностями (поражение пирамидных нейронов при вилюйском энцефаломиелите, которое предсказал А. П. Авцын). В протоколах национальной академии наук США в 1988 г. (V. 85, № 4898) опубликована редакционная статья «Инфекционный агент, участвующий в б. Альцхаймера». Она касалась последования лейкоцитов больных и здоровых, которые после гомогенизации были введены в мозг хомячков. У 5 через год проявились признаки БКЯ. Особенно наглядно это проявилось при реинокуляции мозга хомячков. Высказано предположение, что один и тот же инфекционный агент может у человека и животных вызвать различные заболевания мозга (особенно если учесть возможность мутации вируса).

D. C. Guiroy, D. C. Gajdusek (1988) сравнили амилоидные проявления при б. Альцхаймера, нормальным старением, паркинсонизм-деменция Гуаманияна и вирусных деменций куру, БКЯ и высказали гипотезу, что во всех случаях есть сходная серия молекулярно-биологических событий. Пожалуй только, нужно различать и особенности этих заболеваний, их патологии. Итоги роли вирусов в патологии мозга обобщил L. P. Weiner (1987). Он говорит об острых, персистентных, латентных, хронических и медленных инфекциях ЦНС. Еще замечает, что их надо отнести к многофакторному воздействию вирусов на ЦНС, зависимости этого эффекта от структуры вируса, его репликации и защитной системы хозяина, ГЭБ, тропизма к клеткам мозга. Обращается внимание на важную значимость вопроса о селективной восприимчивости клеток мозга, становление латенции или персистенции вируса. Рассматривается взаимодействие вируса с клеточными рецепторами, этапов репликации вирусов, включающих транскрипцию и трансляцию структурных и неструктурных вирусных белков, которые находятся под контролем генома вируса, но с учетом влияния фактора хозяина на экспрессию вирусных генов (добавим и их репрессию). Так автор очертил многофакторность воздействия вирусов на мозг.

В 1984 г. японский ученый Д. Асано обобщил результаты поиска генов старения и выделил наличие атипичных белков в старом организме и характерных молекул

ДНК в митохондриях. Осталось неясным, являются ли возрастные изменения белков при старении следствием случайных поломок в генетическом аппарате или они индуцируются специальными механизмами в результате активации незначительного количества «генов старения». За последние годы выросла дисциплина митохондрология, но она в основном занята гигантскими митохондриями мышц и патологией, выявляемой ультраструктурно. Так Saraiva A. A. et al (1985), изучив митохондрии в нейронах и дендритах при болезни Альцхаймера, обнаружили паракристаллические включения в интермембранном пространстве митохондрий дендритов. К сожалению, трактовали авторы свою находку как нарушение обмена в нейронах. И мы столкнулись с тем, что электронные микроскописты уходят от расшифровки паракристаллических включений, оставляя их как данность, как феномен, не поддающийся определению. И наоборот, А-Ф. Быковский (Институт им. Н. Ф. Гамалея РАМН) показал нам включения, которые определялись как вирусные. Идентификация нуждается в коллективном обсуждении, но знать о такой возможности ультрамикроскопистам совершенно необходимо. Рекомбинантные бакуловирусные системы относят к белкам предшественникам _-амилоида человека (Knops J. et al., 1991), так что снимать со счетов вирусы невозможно.

Медико-биологические науки достигли значительных успехов в показании экзогенной патологии и гораздо меньших — в изучении эндогенной. Это обобщение принадлежит R. G. Cutler (1984). В качестве примера эндогенных патологических возрастных изменений он рассматривает рак и болезнь Альцхаймера (Балтиморский центр изучения геронтологии). Представляется, что эндогенные заболевания не ограничиваются лишь возрастными. Наоборот, в молодом и среднем возрастах эндогенная этиология (генетическая) даже более характерна, например, шизофрения, эпилепсия и даже опухоли мозга, с дерепрессией онкогенных вирусов (ретровирусов) Duplan J. F. (1987). Но в раковых опухолях выделено уже полтораста вирионов, а из мозга еще ни одного. Это может говорить только об одном — эндогенные вирусы, их биология резко различается от тех, что размножаются более легко. Отсюда и такое понятие как ретровирусный комплекс (Cinader B., 1987). Или, говоря о гипотезе патогенеза б. Альцхаймера, роняют о «некоторых» вирусах или вирусоподобных агентах (Haase A.T. et al., 1986).

Завершить этот раздел можно тем, что подчеркнуть всем известный факт — забарьерность тканей мозга, начиная от сосудистой сети и кончая ядерной мембраной нейронов и глии. Именно это обеспечивает особый характер жизнедеятельности мозга по сравнению с другими органами, не говоря уже о тех, что граничат с внешней средой непосредственно (легкие и ЖКТ). Мы не будем лишь касаться барьера мужских гонад.

Итак, нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) структур мозга, несмотря на ряд общих и перекрестных антигенов, обладают рядом особенностей, которые и определяют характер вирусного «населения» его клеток и их ядер. Последние определяют направленность и цитологического и кариологического исследования. Со студенческой скамьи мне казалось очень грубой работа с гомогенизированным мозгом. Сейчас разработаны методы фракционирования различных элементов клетки, например, митохондрий. Также нужно работать и с цитоплазмой, и с кариоплазмой нейрона. Однако, это не исключает, а предполагает ультраструктурный контроль за фрагментами, фракциями нейронов. Очень трудно выйти прицельно на ту или иную структуру нейрона электронно-микроскопически. Там обычно отсеивают огромное количество полей зрения прежде чем подберут

нужную органеллу. Такие исследования очень дороги и трудоемки, но без них мы сумеем лишь искать эксвизиты, случайные находки.

Еще одно условие успешного поиска вирусов в мозге — это перейти на трупный материал, хотя в принципе биопсия мозга сейчас столь же недоступна, как и секционный материал, за которым ныне охотятся наши бывшие соотечественники.

Проблема фебрильной шизофрении

Загадочность острейшего лихорадочного заболевания с тяжелыми психическими нарушениями для прозектора-психиатра всегда лишь смертельная шизофрения (Die todliche Katatonie, Stauder K. H., 1934). Такие случаи в жизни психиатрических больниц являются событием. А. В. Снежневский всегда был в курсе этих заболеваний и спрашивал: — «Какой по счету приступ?» — И, если это было не первым или вторым шубом, с сомнением покачивал головой. Психиатры видят как больная (женщины превалируют) «выходит» из приступа, но выздоровление бывает длительным и не без потерь. Как правило, на первых порах к консультированию привлекают не только терапевтов, но и инфекциониста, чтобы исключить тиф и на всякий случай назначаются антибиотики, хотя в классическом случае не бывает даже пневмонии. Обычно же назначают нейролептики. Активная терапия привела к терапевтическому патоморфозу заболевания, что смягчило гистопатологические изменения в мозгу. Исследование прозектором этого гипертермического приступа не меньшее событие, чем для психиатров. В 1955 г. академик патологоанатом А. И. Струков рассказал, что не мог поверить, что такая катастрофа развивается только в мозге (последний исследовался в нейроморфологической лаборатории клиники им. С. С. Корсакова). Поэтому он взял 90 (!) кусочков из всех уголков трупа и нашел лишь геморрагический пелиоз кожи и острое полнокровие внутренних органов. Он тоже горестно качал головой, — глубоко сидит у патологоанатомов-соматиков представление, что мозг не более как «мишень» для атак сомы, хотя и такое случается.

В те времена, когда еще не было психофармакологии, или ее не успевают применить («пожар» длится 2-3 дня) картина изменений в мозге сводится к массовому острому набуханию пирамидных нейронов коры головного мозга с вкраплением клеток-теней (что еще морфометрически не просчитано) и диапедезными периваскулярными кровоизлияниями, т. е. картина острой токсической энцефалопатии. Подчеркнем, — никаких признаков воспалительной реакции нет ни в мозгу, ни в соме. Если же таковые обнаруживаются, то психопатологические нарушения и органные проявления относят к т. н. «маске» или инфекционно-аллергическим заболеваниям (А. С. Шмарьян, 1961). И отстаивание такой возможности лежит на прозекторе. Приведу 2 собственных наблюдения. В Тульскую психбольницу (Петелино) поступает в бессознательном состоянии рабочая мокрой шахты Мосбаса К., 20 лет, немецкая переселенка. Смотреть ее сбежались все врачи вместе с научным консультантом, видным представителем школы Серейского — Снежневского, — Г. А. Ротштейном: — типичный случай мусситирующего делирия и, обращаясь ко мне, — точите ножи, — фебрильная шизофрения. Однако больная не умерла ни на завтра, ни через неделю, ни через месяц. Консультант-терапевт полковник МВД И. Домарев установил у нее острую атаку ревмокардита, которая не сразу, но была купирована. Психотическое состояние не улучшалось. Психиатры теряли терпенье и приступом взяли интерниста: полковник разрешил инсулинотерапию. Через 3 недели после ее начала больная скончалась. На вскрытии

— бородавчатый эндокардит, а гистологически-острый, очаговый менингоэнцефалит. Теперь можно сказать, что стимуляция торпидности мозгового процесса, привела к активации аутоиммунного заболевания. Надо отметить, научный консультант в позу не встал, а предложил провести областную конференцию по ревматизму мозга.

Второе наблюдение относится к мужчине, 54 лет, который остро заболел на высоте интенсивной административной работы, причем вначале он сознавал свое мозговое заболевание. Все же была поставлена (академиком Н.) фебрильная шизофрения. Вскрытие ничего не дало. Гистопатологически — острый менингоэнцефалит (вероятно, эпидемический) с выраженной полинуклеарной инфильтрацией (родственники были против люмбальной пункции). Диагноз стал — врачебной тайной.

Теперь, при интенсивной терапии нейролептиками произошел патоморфоз, что выразилось в смягчении патогистологической картины: набухание нейронов стало касаться лишь апикальных отростков пирамидный нейронов, скуднее и кровоизлияния. Трудность здесь в том, что при гипертермии (подъем температуры достигает более 40°) и сама может повлечь явления набухания. В эксперименте это было показано L. Omorokow (1918) при перегреве кроликов и крыс в термостате (А. И. Ойфа, В. Н. Клещинов, 1985). В последнем случае с ультраструктурным подтверждением тигролиза, лизиса РНП.

Существующие представления о фебрильной или гипертоксической шизофрении нашли свое монографическое отражение в 1967 г. В. А. Ромасенко и в 1982 г. А. С. Тигановым. В последней монографии, меньшей по листажу, воззрения на патогенез заболевания заняли уже вдвое больше места, чем в первой, и были изложены в соавторстве с ДД. Орловской. Они остаются в узких сейчас рамках классической патофизиологии (стресс — А. С. Тиганов) и патологической энцефалопатии, клинической биохимии и гематологии, немножко иммунологии и так сказать, «полиэргические» нарушения метаболизма в мозге; и, конечно, не без «инфекционно-аллергической природы» процесса, хотя этому противоречит отсутствие васкулитов с участием иммунокомпетентных клеток. Здесь перечислено далеко не все, что привлекается к попыткам объяснения этого загадочного приступа в течение обычно периодических форм шизофрении, но Л. А. Ермолина (1971 а, б) защитила возможность развития приступа и при приступообразно-прогредиентной шизофрении. После выхода монографии А. С. Тиганова прибавилось немного. Следует сказать, что изучение формальной генетики обычно ограничивается генеалогическим исследованием.

В 1988 г. Г. Я. Авруцкий с группой клиницистов и, как теперь выражаются, — биологов, провели комплексное клинико-лабораторное исследование 67 наблюдений фебрильных приступов и осложнений нейролептической терапии. Исследователи пришли к предположению о вирусной природе страдания, хотя и не без непременной «аутоиммунной приставки» в трактовке патогенеза. Мозговой барьер надежно закрыт для всех гематогенных компонентов, без которых невозможно говорить и о туманной «аутоиммунном компоненте». Аллергические проявления в мозге обычны при паразитарных заболеваниях, ревматизме и СКВ. Среди лихорадочных приступов (всего 113 наблюдений) авторы выделили «злокачественный нейролептический синдром» (35 случаев) и «токсико-аллергическая реакция» (11 клинических феноменов). К сожалению, авторы давая

сборные цифры летальности по разным источникам (15 — 72,9 %) собственной статистики не привели. Один из соавторов Г. Я. Авруцкого Б. Д. Цыганков (1997) выпустил монографию, где объединил все фебрильные приступы шизофрении и привел библиографию вирусной гипотезы, но не привел данных патологической анатомии, а без этого материал нельзя считать верифицированным, тем более, что там господствует аллергия.

H. Ording et al. (1988) называют лихорадку злокачественной гипертермией. Есть мнение, что в гипертермии виновен галоперидол, по нашим наблюдениям это не так. Все же в ходе психофармакологической терапии такая реакция при побочном действии все же существует. Причем, в клинической картине часто превалирует нарушение сознания, что затрудняет разграничение с соматогенным психозом (А. С. Шмарьян, 1961). Задача прозектора-психиатра тоже не из легких в эру терапевтического патоморфоза:

суметь квалифицировать картину острой токсической энцефалопатии и… гипертермии. В бывшей больнице Кащенко встречались такие осложнения, но гистопатологический анализ был труден и требовал привлечения клинических данных, что до аллергии в мозгу (на коже это проще), то появление там эозинофилов, лимфоцитов и плазматических клеток, клеток-эффекторов (Н. Д. Беклемишев, 1986), не в эксперименте, а на секционном материале, — крайняя редкость и наблюдается никак не при нейролептической терапии, а — энцефалитах, особенно паразитарных. Предполагается, что лекарство, соединяясь с белком образует гаптен, обладающий антигенными свойствами, но в потоке психотропной терапии появление лимфоцитов в мозге было никак не большим, чем у психически здоровых (А. И. Ойфа, 1983). В мозгу у умерших на высоте нейролептической терапии наблюдался токсикоз различной выраженности, особенно у стариков со смертельной передозировкой (Galanes A. N. et al., 1989), о которой предостерегал Э. Я. Штернберг. Аллергия в мозгу — темная страница.

Патогенез гипертермии не заканчивается на том основании, что центр терморегуляции находится в гипоталамусе, а лишь начинается этим. Все знают гипертермию при инфекционных заболеваниях, когда пирогены носят экзогенный характер, но есть и эндогенные виновники подъема температуры, например интерлейкин-1 (Norman D. C. et al., 1985). В. П. Эфроимсон (1971, «Иммуногенетика», с. 153) сообщает о корреляции между образованием интерферона и пирогенностью вируса. В тоже время известно, что «высокая температура является основным фактором спонтанного выздоровления при острой вирусной инфекции» (Tasovac B., 1991). И все же в этом смертельном пасьянсе клиницистам приходится даже охлаждать голову, теперь с помощью шлема— электрохолодильника. Введение моноцитов периферической крови человека в боковой желудочек головного мозга крысы вызывал температурную реакцию и у молодых, и у старых животных (Tocco-Bradley R., 1985). Но в клинике хорошо известно, что сплошь и рядом у умирающих от пневмонии стариков отсутствует температурная реакция. Тем удивительней, что при нейролептической терапии с гипертермией становится диагноз фебрильной шизофрении даже после 60-ти лет. Это сомнительно и требует изощренной верификации.

Высокая температура является основным фактором спонтанного выздоровления (или смерти…) при острой вирусной инфекции (Tasovac B., 1991).

В нашем психовирусологическом «манифесте» (, 1994), термин впервые был употреблен финским психиатром и разработчиком идеи вирусной природы психических болезней Renan Rimon (устно в 1980 г. в беседе с П. В. Морозовым, личное сообщение) — сказано: «указаний на выявление вируса пока не получено, кроме считающихся предварительными и сомнительными электронномикроскопическими находками». Так Mesa Castillo S. et al. (1979) (Гаванский психиатрический госпиталь) были отвергнуты А. Ф. Быковским ультрамикроскопистом высокого класса, а включение в отросток нейрона, рядом с миелином, которое обнаружили Vostrikov V. M., Oifa A. I. (1987) не было идентифицировано, но признано вирусным. Материал для ЭМ был взят на вскрытии 5 умерших от фебрильной шизофрении в сроки от 4 до 1,25 часа (одно наблюдение). У 2-х в лобной коре обнаружены единичные включения из трубчатого скопления. Необходимо отметить, что поиск включений был крайне редким, сеанс за сеансом ничего не попадалось. В институте полиомиелита включения определили как парамиксовирусы, но это было отвергнуто в Институте вирусных препаратов В. Д. Лотте, специалистом по парамиксовирусам, выращенным в культуре. Специалист ЭМ Г. И. Яковлева не усомнилась, что включение (15 нм в диаметре) несомненно вирусное, но и она не смогла определить вирус (причем сделано это «вслепую», без комментариев). Пришлось склониться, что вирусы дефектны, те что определяют персистенцию. Это не удивительно, потому что все достижения ультрамикроскопии вирусов основаны на экспериментах, где животных заражали астрономическими дозами вирионов или размноженных в культуре.
А. Ф. Быковский, который издал атласы вирусологии (1975, 1979), такого включения не видел. В одном случае за 2 недели до смерти больная перенесла грипп. Дефектные вирусы не только изменены структурно, но диспрегированы по геному их считают эндогенными ретровирусами (Tchenio T. et al., 1991). Хуже то, что обе умершие были женщинами старше 40 лет и очередность приступов у них была 5-ым и 4-ым, что всегда сомнительно (А. В. Снежневский, личное сообщение). Классическая смертельная шизофрения бывает у молодых людей, преимущественно девушек, причем это 1-й или 2-й приступ (вот только неясно как психиатры в случае первого приступа ставят периодическую шизофрению?).

Ученый вирусолог, который на протяжении ряда лет разрешал мои сомнения, В.А. Зуев задал лишь один вопрос: — «Как часто встречались вирусные включения?» — Исключительно редко. Что касается гриппа перед заболеванием, то А.А. Прокофьева-Бельговская (1969) подчеркнула, что латентная вирусная инфекция активируется — острой (вирус-помощник и вирус-пассажир).

В Германии (Университетская клиника в Ростоке) при «перниционзной шизофрении» более подробных сведений в своем скупом реферате немецкому обществу нейро-патологов (так на Западе именуются нейроморфологи), авторы не дали, а на запрос не ответили… Были обнаружены паракристаллические внутриядерные включения в лимбической коре (Schroter P. et al., 1991). Такие ЭМ находки в мозге умерших редки, правда, и поиск не целенаправлен.

Наши сомнения изложены с предельной откровенностью выше. Остается осветить удивительное. В последние 10 лет в базовой Московской психиатрической больнице № 15 не было зарегистрировано ни одного случая смертельной шизофрении, хотя ранее именно там умерли две девушки-подростка с классической картиной гистопатологии фебрильной шизофрении (подчеркнем, что и в вышеназванных 5 случаях снять этот диагноз не представлялось возможным…). В указанной

больнице существует подростковый центр. Обычно в прозекторской практике психиатрической прозектуры встречается 1—2 случая смерти в год от смертельной кататонии. Такая частота значительно выше, чем при энцефалитах, если речь не идет о специализированных стационарах. Это снижение частоты больных фебрильной шизофренией наблюдалось и раньше, сменяясь затем нарастанием (А. С. Тиганов, личное сообщение). Такая флюктуация говорит о биологических основах заболевания, длительных биоритмах (Детари Л., Карцаги В., 1984). Видный генетик РЛ. Берг (1993) отмечает, что изучение популяций человека выявляет флюктуацию мутабильности. Однако впору вспомнить исчезновение кататонического ступора, длившегося годами (нам известен случай искусственного кормления в течение 20 лет; после применения аминазина больной вышел из ступора и громогласно раскритиковал персонал за поборы. Он был срочно выписан домой, где перерезал себе горло). Хотят объяснить этот феномен психофармакологическим патоморфозом кататонии, но длится это уже более 30 лет и не укладывается к 12-летнему циклу солнечной активности (со смертностью такая периодичность отмечена Ц. Б. Хайме и Е. М. Волосовой, — прослежено за 40 лет в больнице им. Кащенко (А. Л. Чижевский, 1976; Рогов Е. Н., 1993) обосновали феномен не только биологически, но и физически.

А пока появляются лишь отдельные случаи фебрильной шизофрении (детская клиника НЦПЗ у девочки с интенсивной терапией и длительным выходом с дефектом).

Далее мы изложим представления о спонтанной мутации, которая, по нашему мнению, лежит в основе патогенеза фебрильной шизофрении. Мутация — любое изменение последовательности ДНК, так лаконично определяет понятие Б. Люин (1987). Автор катехизиса проблем экспериментального мутагенеза Ш. Ауэрбах (1978) уточняет: мутагенез — нечто большее, чем просто физико-химическое взаимодействие внешних (добавим, и эндогенных) агентов с ДНК. Имеются ввиду сложные репаративные процессы, без которых не происходит становление мутаций (Бужиевская Т. Н., 1984). Мутация сложный биологический процесс с участием белков, ферментов, микроэлементов. Различают гаметические, генеративные (половые), в хромосомах спермы мужчин (Evans H. J., 1988) и соматические, куда относятся и те, что совершаются в мозге, что непривычно для психиатра (Рокицкий П., 1961). Различают индуцированные и спонтанные мутации это те, где неясна причина (А. А. Прокофьева-Бельговская, 1969). Подразделяют мутации еще на хромосомные (видимые при митозе в световой микроскоп) и генные, точечные, молекулярные; слабовредные и малые, доминантные и рецессивные, скрытые и мутация-вставка (Ауэрбах Ш.), вирогенные и молчащие и, наконец, летальные. Молекулярная патология (Хорст А., 1967, 1982) утверждает, что летальная мутация может быть результатом замены одного, единственного нуклеотида в геноме (Ичас М., 1971). Более того репликация вирусов может приобрести взрывной характер (Альберте В. и др., 1994) и тогда скрытая мутация может превратиться в гипермутацию (Wong T. C. et al., 1991) и «мутационную бурю», как правило, смертельную.

Вейсман Ш. (цит. по Измайловой Е. С., 1995, с. 17) сформулировал представление о необычайно высокой скорости мутирования вирусов. Основой таких представлений — разработка популяционной генетики. Данные о высоком уровне мутирования у РНК-содержащих вирусов (Domingo et al., 1978, цит. по Измайловой Е. С., с. 18) считалось синонимом быстрой эволюции, но противоречили данным о

неизменчивости клинической картины заболеваний, наблюдаемых в течение длительных промежутков времени. Наш небольшой опыт исследования ультраструктуры нейронов не позволяет сказать, что происходит массовая репликация, такая как при экспериментальном заражении мозга (Ерман Б. А. и др., 1984), но ведь речь идет об эндогенных вирусах, о которых еще очень мало известно (Thierry et al., 1991). И вообще, не репликация вирусов — индикатор проявления болезни (Кауфман Р. С., Филдс Б. Н., 1989). Мутация дестабилизирует геном и превращает эгоистическую (selfish) ДНК, в бесполезную, неработающую, но вредоносную (Р. Б. Хесин, 1984) потенциально. Мутация как причина генетического заболевания (Evans H. J., 1988) с трудом завоевывает умы врачей при такой особой форме шизофрении, как фебрильная (Р. А. Наджаров, А. Б. Смулевич, 1983).

Стройную теоретическую концепцию роли мутагенеза в патологии человека разработал В. П. Эфроимсон (1963, 1968), где утверждается, что мутирование идет непрерывно. Это подтверждают и другие авторы (Бочков Н. П. и др., 1984). Изменение наследственных факторов — следствие нормального мутационного процесса, причем, множественного. Правда, Р. Дин (1981), обобщивший процессы разрушения в клетке, называет это явление мягче — обновлением нуклеиновых кислот, добавим — небезошибочное. Наиболее важно, что стабильность генома человека сохраняется только в клетках зачаткового пути (Z.A. Medvedev, 1981, цит. по Р. Б. Хесину, с.229). Эта стабильность подвергается сомнению даже при различных функциональных состояниях организма человека (Н. Н. Ильинских и др., 1986). Обобщению огромного (3694 источника) молекулярно-биологического материала посвятил свою монографию Р. Б. Хесин (1984), где непостоянство генома показано от вирусов до человека. Автор предпочитает говорить о «перемещающихся подвижных элементах генома» и не всегда это называет мутацией. Для нас значимым является то, что в главе об эндогенных ретровирусах выясняются основания, на которых выросла гипотеза английского психиатра T. Crow (1987) о ретровирус/транспозонах — это аналогия с онкогенезом, как наиболее хорошо разработанным в настоящее время (что методически, конечно, проще, чем с нейронами) и концепции роли эндогенных (наследуемых) вирусов (Л.А.Зильбер и др., 1975). Второе, что вытекает из вышеуказанной сводки это внедрение (интеграция) вирусов, приводящая к повышенной изменчивости генома человека. Тут уместно будет сказать, что геном человека не ограничивается ядерным, но имеет еще и митохондриальный геном, который мутирует гораздо быстрее чем ДНК хромосом (редакц. ст. в New. Sci., 1989, № 1663). Вообще о роли митохондрий в патологии нам пока известно очень мало, кроме ультраструктурных описаний. Есть указания об их роли в старении и возможной значимости при снижении энергетического потенциала при шизофрении (Г. П. Гулидова, 1978, личное сообщение).

В. П. Эфроимсон (1978) разработал генетику шизофрении, основанную на представлениях о роли мутационного процесса в патологии мозга. Конечно, нашелся и критик (В. М. Гиндилис, 1979), который заключил: — Можно предположить довольно много, создавая лишь иллюзию решения проблемы. — Молекулярная генетика очень скоро решила проблему в пользу «иллюзий» мэтра, обнаружив дефекты в 5, 6, 11, 17, 21 и 22 хромосомах (нумерация нарастает), но природа дефектов яснее не становится. В науке, отрицая, нужно предложить свое, кроме генетической арифметики (конечно, с использованием престижа ЭВМ…) фенотипа форм течения шизофрении, т. е. клинической феноменологии, т. н. «функциональных» психозов, которые существуют лишь в воображении ретроградов от генетики (Д. С. Саркисов и др., 1990). Тому наглядное основание —

более 100 лет изучения патологической анатомии психозов. Еще в 1867 г. В. Гризингер постулировал — психические болезни есть заболевания головного мозга. Это психогенетики просто игнорируют, оговариваясь тем, что мозг недоступен для их исследований, предпочитая легко доступный буккальный соскоб эпителия, где легко наблюдать хромосомы в митозе. Кто же займется интерфазным ядром нейронов и глии?! Покойный академик М. Е. Вартанян такое поползновение предпринял, но столкнулся с непредсказуемостью «планирования» в патологической анатомии. Это дело на годы, без быстрых и эффектных результатов.

Оба оппонента генетики шизофрении ни полслова не сказали о фебрильной шизофрении. Генеалогию ее изучали немецкие психиатры (Knell H., 1934), у нас ограничивались выявлением наследственной отягощенности (в скольких поколениях?..). Статистике нужны большие цифры. Н. П. Дубинин (1983), разработав общую генетику мозга указал: все генетическое разнообразие людей так или иначе является следствием мутагенеза. Он утверждает, что процесс мутирования обратим (1981). Существует даже термин — реверсия, обратная мутация (Люин Б., 1987). Еще в 1966 г. Н. П. Дубинин написал, что у высших форм животных возможна цепная реакция мутагенеза, показанная в экспериментах при лучевом поражении, особенно в клетках длительно неделящихся, т. е. таких как нейроны и нейроглия. В. И. Иванов (1993) приводит цифру в 4-6 тысяч уже известных медицинской генетике мутаций. Было бы нелепо думать, что это касается лишь нервных болезней, которыми оперировал автор, и не относится к психическим. В журнале им. С. С. Корсакова делят эти две, ранее единые, заботы клиницистов.

Мозг — забарьерный орган, но подчиняется некоторым общим патогенетическим закономерностям. И школа Н. П. Дубинина вводит понятие «мутантный мозг» (Ата-Мурадова Ф. А., 1983). Автор имеет в виду прежде всего эмбриогенез, но опирается на разработки роли мутагенеза в генетике нервных болезней (Л. Г. Калмыкова, 1976). Итак, клинически бурный, чаще летальный, процесс в мутант-ном мозгу с цепным мутагенезом, взрывным по Р. Б. Хесину, образно «мутационная буря», — вот как нам представляется основа патогенеза фебрильной (смертельной) шизофрении. Об этом говорит картина поражения пирамидных нейронов коры головного мозга с карио- (Я. Е. Хесин, 1967) и цитопатическим (В. Я. Карамышева, 1981) изменением столь характерным при заражении клеток культуры ткани вирусами. Но при анализе гистопатологии нужно учитывать роль гипертермии в рамках 40° и выше (В. А. Ромасенко, 1967; А. С. Тиганов, 1982). Опыты по экзогенному перегреву, смертельному тепловому шоку были изложены выше.

Генетик К. Н. Гринберг (1969) с иронией сказал, что врачей обуревает «жажда познания этиологии». Другой представитель этой специальности В. М. Гиндилис (1979) полагает, что вопрос исчерпывается ролью генотипа, как первичного фактора между больным шизофренией и здоровым (кстати, он же является адептом мультифакториальности этиологии шизофрении, но точно также онкологи расценивают и… рак). При всем скепсисе генетиков к этиологии попытаемся все же сказать несколько слов об этом. Уже упоминалось мнение Тимоти Кроу о ретровирусах, как классических (и пока единственных…) эндогенных вирусах (Ona Masac, 1990). Однако допускается возможность врожденной персистирующей инфекции (вирусы гриппа, герпеса, кори). Herpes labialis почти непременное проявление у больных фебрильной шизофренией. Но это может быть лишь активацией персистирующей инфекции. Никогда и никто не отмечал при смертельной кататонии герпес-энцефалита, но обсуждается возможность лечения

интерфероном (Mesa Castillo, 1993). Также обстоит дело с часто смертельным коревым энцефалитом (чаще у детей) (Billeter M. A. et al., 1992; Mauri N., 1992). А. П. Авцын утверждал, что никогда не видел гриппозного энцефалита (1962, личное сообщение). Все же активация нейроинфекции при постгриппозной смертельной пневмонии нами наблюдалось и даже И. А. Робинзон из Института полиомиелита не смогла идентифицировать этот энцефалит. А наблюдалось это у больного шизофренией. Английские психиатры из Лондонского института психиатрии продолжают настойчиво изучать последствия инфлюэнцы (Sham P. C. et al., 1992), особенно у детей. По данным японских вирусологов только ретровирусы выделены из мозга (Ona Masao, 1990) и это при 500 известных вирусах. Ретровирусы это те самые, которые ранее назывались онковирусами и допускается, что они мутировали в ВИЧ.

Исходя из постулата убиквитарности (повсеместности) распространения вирусов в природе, переходим к вирусиндуцированным (вирогенным) мутациям. В основе их лежит мутация-вставка (Ш.Ауэрбах, 1978), «живого мутагена» (Р. Б. Хесин, 1984, с.280), но если вирус внедряется с древних времен (там же, с. 225), то он ведет себя до поры до времени как простая последовательность молекул ДНК, не более. Только свободный вирус, облаченный в липопротеидные одежды и оторвавшийся от хромосомы (там же), становится живым вирионом, способным образовывать внутриклеточные включения. Предполагается, что интефация ретровирусов могла произойти еще до образования гаметы по материнской или по отцовской линии (мутация в сперме факт установленный H. J. Evans (1988), а то и по обеим в семье или роду будущего больного. Это «молчащая», скрытая мутация, замаскированный агент вертикальной наследственной передачи. Они могут неожиданно, хотя и с рядом предвестников (А. С. Тиганов, 1982), проявиться в фазные пато- или вирогены (L. Gross, 1954, цит. по Р. Б. Хесину, 1984) поводом к чему могут быть и экзогенные вирусные инфекции. Тогда произойдет раскручивание лавины вспышки (Р. Б. Хесин, 1984) транспозиций мутагенеза с хаосом в конвейере синтеза белка, который столь интенсивен в нейроне. Отсюда и возможный эндотоксикоз (взрывной характер процессов в клетке известен молекулярной биологии, например репликация вирусов в бактериальной клетке Б. Альберти и др., 1994). Так представляется развитие приступа фебрильной шизофрении, исходя из молекулярно-биологических, теоретических данных о врожденных, дефектных, эндогенных, наследуемых вирусов, вызывающих мутацию в генах (Р. Б. Хесин, с.285). Существует представление о компенсаторных мутациях, восстанавливающих жизнедеятельность (Lenski R. E. et al., 1988).

Проблему хромосомных мутаций при вирусных инфекциях человека в культуре клеток лейкоцитов крови осветили А. А. Прокофьева-Бельговская (1969 г.) и С. М. Гершензон (1969). Полностью подтверждены эти изменения хромосом в культурах соматических клеток при заражении их различными вирусами Т. И. Бужиевская (1984). В ее монографии приводится обзор механизма мутагенного действия вирусов в эксперименте и организме. Из значительного информационного материала этой работы приведем лишь одно положение — вирусная нуклеиновая кислота обладает сродством к определенным локусам и генома, и хромосомы. К сожалению, эти цитологические исследования даже с кровью больных фебрильной шизофренией проведены не были. Тогда как при других проявлениях шизофрении, правда без определенных результатов, изучалось, но преимущественно в буккальных соскобах, не в клетках мозга (Ю. И. Филиппов, 1970; Andres A. M. et al., 1968; Filippov Y. I. et al., 1971). Исследовался и половой хроматин, являющийся гетерохроматином (подробнее в заключительной главе) (И. Нильсен, 1975;

Н. Н. Ильинских, 1986, 1990), а также хромосомы клеток мозга эмбриона от больных шизофренией (В. М. Буравлев, 1972).

Помимо цитогенетики необходимо подумать о возможностях гистохимического и молекулярно-биологического изучения ядер клеток мозга (Л. С. Кример, А. И. Ойфа, 1989). Однако считается, что главным при изучении вирусов является биологический подход. Так культивирование ткани умершего мозга осуществлено в Минском НИИ микробиологии и кафедрой патологической анатомии Медина (Н. Н. Полищук и др., 1990 а, б). К сожалению, авторы не сообщили сроков забора трупного материала, а также сомнительно, что же выросло — астроциты, как полагают авторы, или эндотелий и перициты, как более стойкие элементы. К.Тайдушек (1989) привел отрицательные данные исследования шизофрении, но не указал источника культивирования материала.

Остановимся на структуре интерфазного ядра нейронов и глии. Часть хроматина в них деспирализована, что считается обеспечивает интенсивный обмен (А. А. Прокофьева-Бельговская, 1969), другая — гиперспирализована и именно она видна при нейроморфологических исследованиях. Представить наглядно хромосомы в таких ядрах трудно. Основным содержимым ядра являются белки — 70-96 % (В. Я. Бродский, 1965). Поэтому о состоянии ядер судят лишь по степени фрагментирования хроматина, а филаментозные структуры эфемерны и светооптически (Ж. Браше, 1966), и ультраструктурно (В. Бернар, 1972). Митоз в ядрах клеток мозга за 50 лет наблюдения нам пришлось видеть перифокально к очажку микронекроза при герпес-энцефалите, причем принадлежность клетки осталась неясной. Это касается и опухолей мозга, — всегда господствует амитоз. Впрочем, митоз редок и в ядрах миоцитов сердца, печени, легких, почек и даже селезенки, — только в костном мозгу и в раковых клетках.

Отсюда следует, что изучение ДНК и РНК мозга надо начинать с деструктивных методов фрагментации и фракционирования. Без этого все наши представления о мутагенезе в клетках мозга обречены на домыслы по аналогии с более простыми объектами. Добавим, что столь наглядная полиплоидия в гепатоцитах, в мозгу не просматривается. В горячке курирования больных смертельной шизофренией не исследована и возможность виремии. Значительную информацию могло бы дать исследование ликвора и вирусоскопическое, положившее начало биологическому изучению проблемы (М.А.Морозов, 1954), на новом уровне — ультраструктурное, и иммунологическое. Но тут подстерегает опасность «смерти на игле», поскольку мозг при фебрильной шизофрении отечен, или реже набухший. Так что, если уж брать ликвор, то вначале заболевания. Наши «биологи» еще не отработали для себя необходимость работы с ликвором взятым в мертвом мозге (шприцом из воронки мозга), а это бы расширило возможности исследования.

Генетики же все еще с большим трудом, даже теоретически, совмещают генетику с вирусологией. Еще крепка догма: вирус-инфекция. А по воззрениям нобелевского лауреата С.Лурия (1981) вирус — это часть клетки. Вот только трудно решить биологична (жива) или «физико-химична». Существует мнение, что на молекулярном уровне это бессмысленно обсуждать (М. Ичас, 1971). Но это важно из тех соображений — как исследовать. Представляется, что при смертельной шизофрении могут быть открыты важные биологические процессы, если патоморфоз заболевания не укроет его от нас на долгие годы.

В. П. Эфроимсон (1978) ввел понятие «ограниченность поля действия гена», но не дал расшифровки. Думается, что речь идет не только о топике, но и о том, что клетка является местом генетического контроля за обменом веществ, а на геном оказывают влияние и гормоны, и лекарства, и среда в понимании В. И. Вернадского (1994), А. Л. Чижевского (1976), Ю. И. Витинского (1983), как биосфера. Польский ученый А. Хорст (1982) на основании достижений молекулярной биологии разработал вопросы молекулярной патологии, где с явным пренебрежением высказывается о патологической анатомии. Важно однако то, что он предлагает и новые методы лечения. Прежде всего это антиоксиданты, которые уже нашли применение в клинической психиатрии (С. Б. Середнин и др., 1992). Можно только сожалеть, что растительные антиоксиданты во много раз более активные не превалируют в лечебных приемах.

Еще надо остановиться на иммунологическом аспекте столь бурного процесса в мозге, но не дающего никаких воспалительных проявлений. Можно полагать, что интегрированный в геном про-, прото- или эндогенный вирус недоступен для иммунного ответа и локально, и по своей близкой геному хозяина природе. Тут небесполезно вспомнить, что экспериментально Ф. Бернет (1971) ввел понятие иммунный паралич, который привлек в патологию А. Хорст (1982). Есть в иммунологии и понятие толерантность, а также в нынешние времена ставший важным — иммунодефицит, столь наглядный при непрерывно-текущей шизофрении. Все это находится в явном противоречии с «аутоиммунным компонентом», предполагающим ответ, который очень хорошо известен в медицине, особенно в геронтологии. Для реактивных структур мозга при шизофрении впору говорить об анергии. Тем удивительней картина при смертельной шизофрении. Пирамидные нейроны, где по данным патологической анатомии, развертывается скоротечный процесс, размножились в эмбриогенезе по единой программе, т. е. они гомологичны по геному. Увлекательно направление определенное академиком А. П. Авцыном и его сотрудниками (1981) о роли микроэлементов в биологии человека и… вирусов. В этой связи звучит подтверждением сообщение Конгрессу психиатров в Рио-де-Жанейро об ингибиции карбонатом лития ДНК культуры фибробластов (Sirota P. et al., 1993).

В заключение необходимо ответить на вопрос профессиональной прозекторской чести: — Так отчего же умер больной? — Именно так прозвучал вопрос в своей сакраментальной форме из уст профессора психиатра Э. Я. Штернберга, после обстоятельной клинико-анатомической конференции, на которой присутствовал и А. В. Снежневский, где разбиралась смерть двух девочек-подростков. 20 лет прошло после этого лобового вопроса. Все изложенное выше — есть попытка по новому ответить на него. Только не будем касаться непосредственной причины смерти: их коллекция заложена в опыте любого прозектора-психиатра (например, «мозговой» мочевой пузырь и его разрыв; набухание мозга с дислокациями и т. п., а все заканчивается остановкой сердца). Жгучий вопрос о масках шизофрении, с чего мы начали эту главу. Не бесполезно вспомнить, что фебрильная шизофрения не всегда попадает в поле зрения психиатра. Только когда соматологи становятся в тупик — вспоминают о психиатрии.

Остается нозологический вопрос. Болезнь, по определению экспертов ВОЗ (1985) — есть биологическое отклонение от нормы. По заключению генерала из ВМА (В. П. Петленко, 1982): «кто не приспособлен к обычаям, традициям и нравам большинства, — тот ненормален». Этой цитатой мы считаем необходимо

подчеркнуть, что социальный подход только мешает выяснению биологической природы психических болезней и совершенно неприемлем для фебрильной шизофрении. Девушка-подросток, которая была выцарапана из рук смерти в детской клинике Центра психического здоровья, была блестящей ученицей и ничто не предвещало развившуюся бурю. Сейчас ее лечащие врачи уповают только на возможность регредиентного течения последствий ее заболевания. Надежда уходит последней.

Патологоанатомическая аргументация (кариоцитолиз)

После обсуждения особенностей острой токсической энцефалопатии при фебрильной (смертельной) шизофрении следует перейти к хронической токсической энцефалопатии шизофрении, которая является главным населением психиатрических больниц. Нейроморфология этого процесса всесторонне обсуждена, начиная с классических работ П. Е. Снесарева и его школы. Есть 2 феномена характерных для патологической анатомии этого заболевания: Первый — сморщенность и гиперхроматоз пирамидный нейронов; Второй — наличие гнездных разряжений цитоархитектоники поверхностных слоев коры головного мозга.

Но так было, когда причиной смерти больных шизофренией был туберкулез, причем, у молодых больных. Сейчас умирают больные шизофренией, как все, после 60 лет, и картина коры претерпела патоморфоз, — преобладают ишемические изменения пирамидных нейронов. Однако, «плешины» в цитоархитектонике остались незыблемы. Третий член триады П. Е. Снесарева — ареактивность микроглии мы здесь обсуждать не будем, т. к. это проявление иммунодефицита. Как же образуются очаговые выпадения цитоархитектоники? Это связывают с нисслевским исчезновением, таяньем нейронов. П. Е. Снесарев (1950) связал это явление с кариоцитолизом, когда раньше исчезает ядро, а потом пирамидный нейрон превращается в клетку-тень. Это результат лизиса нейронов. В вирусологии, основанной на наблюдениях культуры тканей аналогичный процесс гибели клеток называют карио- и цитопатический эффект.

С нашей точки зрения кариоцитолиз — основа процесса гибели тех тысяч нервных клеток, что стало достоянием обывателей — 50-100 тысяч в сутки (A. Vernadakis, 1989, Университет Колорадо). Но избыточность нейронов в виде миллиардов обеспечивают интеллект даже для долгожителей, если только не включается атрофический процесс гибели нейронов с нарастанием слабоумия. Проблема смыкается с аналогичным процессом гибели клеток во внутренних органах — апоптоз, но с коренным отличием: гибнущая клетка пронизана гематогенными элементами, а нейрон с кариоцитолизом не имеет никакой реакции ни глиозной, ни лейкоцитарной, гибнет бесследно. Объяснение этому можно найти в так называемой запрограммированной гибели нейронов и… соматических клеток. Механизм этого явления связывают с процессами в ДНК (М. М. Виленчик, 1986; Al-Goul W. M. et al., 1989; Carson DA. et al., 1986; Wadewitz A. G. et al., 1988). Еще употребляется словосочетание — естественно гибнущие нейроны, что позволяет предполагать различную этиологию. Например, «в результате разрушения системы генетической регуляции» (Akifyev A. P. et al., 1982). Подтверждением чего служат наши с Ю. И. Савулевым ультраструктурное исследование клеток-теней, когда первым признаком деструкции явилось разрушение ядерной мембраны, а затем лизис

хроматина при еще относительно сохранной цитоплазме (неопубликованные данные). Но надо подчеркнуть, что никаких ядерных и цитоплазматических включений в лизирующихся нейронах электронно-микроскопически обнаружено не было, — нейрон растаял. Однако это не опровергает возможности активации эндогенных вирусов. Тут следует вспомнить, что в опухолевой ткани всегда встречаются безъядерные, бледные клетки, иногда их называют светлыми клетками. И это на фоне гиперхромных ядер. В принципе, такое же состояние мозговых опухолей. Здесь это очевидно, а количество клеток-теней не поддается морфометрическому анализу из-за редкости явления кариоцитолиза. Очень зыбко бывает оценить количество этих лизирующихся нейронов, кроме того случая, когда констатируется смерть мозга (А. Э. Уолкер, 1988) и лизис становится сплошным при длительном управляемом дыхании, развивается кортиколиз. Последнее показывает безошибочно, что генез такого процесса — аноксия. Но аноксия или гипоксия — фактор характерный даже для мозга добываемого в эксперименте, не говоря уже о любой энцефалопатии или энцефалита.

Что касается цитоархитектоники коры головного мозга, то при внимательном обследовании можно найти любой из типов изменения нейронов, описанных П. Е. Снесаревым (1950). Но главная трудность — оценить «собственным компьютером» какие из них превалируют, без чего собственно невозможно охарактеризовать процесс текущий в мозге умершего. Даже в тех случаях, когда неопровержимо наличие проявлений периваскулярной инфильтрации лимфоцитами при энцефалите, картина нейроклеточных поражений очень пестра.

Итак, среди измененных клеток мозга (ишемических, гидропических, гиперхромных, нагруженных липофусцином, набухших, тяжелое заболевание и некоторых др.) особняком стоит кариоцитолиз ввиду своего поражения ядра и затем лизиса цитоплазмы. Хотя и при других некробиотических изменений нейронов отсутствуют реактивные изменения, но все-таки при простом нисслевском исчезновении отсутствует даже сателлитоз (глиозный или гематогенный). Представляется, что здесь действительно лежит загадка поражения ядерных структур. А цитология постулирует, что за гибелью ядра — гибнет и вся клетка. Пожалуй, первым шагом в анализе кариоцитолиза, как это ни странно, нужно исследовать клетку-тень в толстом срезе, что поможет применить новые методы из арсенала молекулярной биологии (зондирование и гибридизация). Но этот путь работы со срезами труден с разных сторон и прежде всего из-за множества нейронов в коре.

Не только мы, но также словацкие ученые считают, что поражение цитоархитектоники при шизофрении («плешины») относят к вирусогении (Pajcani J. et al., 1987), относя механизм к аутоиммунному, хотя именно этот компонент отсутствует в сосудистой патологии шизофренической энцефалопатии. Tas Sianan (1984) считает, что изменение структуры хроматина (мутация) и белков ядерного скелета вирусиндуцированны. Признаки же аутоиммунной патологии при шизофрении отсутствуют. Поражает именно ареактивность глии, сосудов и других структур мозга. Так R. Webstor et al., (1992, New Scientist, V.136, № 1845, P.19) установили в эксперименте, что вирусная ДНК иммунизирует клетки через стадию синтеза белка. Еще в 1972 г. биофизики Института психиатрии АМН R. R. Lideman, L. L. Prilipko установили фотометрическое усиление свечения акридин-оранжа в ядрах лимфоцитов крови больных шизофренией. К сожалению, это не нашло своего продолжения при исследовании ядер клеток мозга, где по богатству хроматином

лимфоциты могут сравниться с олигодендроглиоцитами и ядрами клеток Ортега.

Спонгиозная энцефалопатия (лейко- и полиспонгиоз)

Все органы реагируют на экзо- и эндовредности ограниченным числом и качеством патологических реакций. Для мозга — это кислородное голодание и расстройство ликвородинамики, — различные проявления отека мозга. Спонгиоз (губчатость) ткани мозга, его серого вещества встречается значительно реже, чем белого. Считается, что это чуть ли не единственный морфологический признак медленной вирусной инфекции. Причем, именно серого вещества подчеркивает К.Тайдушек (1989). Основанием явилось исследование куру и БКЯ, как болезней человека и животных. Считается, что и при хронической форме вилюйского менингоэнцефаломиелита также встречаются очаги спонгиоза (П. Р. Петров, 1987). При острой форме этого, видимо, вирусогенетического заболевания (болеют только якуты) мозг реагирует менингоэнцефалитом — воспалением. Спонгиоз выражен весьма скромно (архив академика А.Л.Авцына, кстати, и К.Тайдушек получает этот материал).

В МКБ-9 губкообразная, подострая (вирусная) энцефалопатия кодируется двояко: 046,1 и 331,5.

При психических заболеваниях (шизофрения, сенильный церебральный амилоидоз, сосудистые энцефалопатии) явления спонгиоза в сером веществе наблюдается редко, в ограниченных очажках. В белом веществе маргинального слоя коры и субэпендимарно спонгиоз (криброзность — фр. решето, сотовидность) явление облигатное. Причем прижизненное, что установлено при — КТ и ЯМР томографии и затем верифицировано нами посмертно. Этот метод изучения живого мозга иногда в подкорковых образованиях тоже выявляет то, что томографисты называют лейкоараиозис (белое разряжение рентгеновской и резонансной плотности). Причем, иногда встречаются ошибки, когда снижение плотности вещества мозга на почве образования кист (лакун) размягчения трактуется как лейкоараиозис. Гистопатологическая верификация позволяет уточнить такие представления, отвергнув и демиелинизацию, и некроз, — речь идет о разновидностях очагового отека мозга (персистирующего — В. А. Моргунов и др., 1980). Особенно часто это встречается при интерстициальной водянке мозга, сопровождающей амилоидоз и атрофию, как результата препятствий ликвородинамике, поскольку сенильные бляшки (шарики) развиваются перикапиллярно.

Еще более часто, в той или иной степени постоянно, можно видеть спонгиоз белого вещества мозга периваскулярно (вазогенно) в виде криброзности, что фактически, один в один, равно губчатости и является характерным для вазогенного отека мозга. КТ и ЯМР исследования показали, что это не только очаговый, но и диффузный отек мозга (и не смертельный, если не сопровождается дислокациями). Более того, нам удалось наблюдать исчезновение лейкоараиозиса после интенсивной дегидрационной терапии. А это — подтверждение, что явление процесс не деструктивный, а обратимый, который раздвигает пучки миелиновых волокон, сдавливает их, но не разрушает. Спонгиоз в белом веществе мозга явление микроскопическое (Х 100), хотя томограмма позволяет видеть и макроскопические очажки (не менее 1 х 1,5 см), хотя паравентрикулярно можно видеть зону

лейкоараиозиса и более тонкую, чем в подкорковых образованиях.

Бельгийские ультрамикроскописты (J. Flaman-Duran et al., 1979) заговорили и о спонгиозе на уровне ЭМ. Однако нужно помнить о трудностях сопоставления биопсийного и посмертного материала, особенно после перфузии мозга животных. Пока мы не касались возможной трактовки «полиоспонгиоза», его морфогенеза, как результата вирогенного лизиса корковых нейронов. Б. М. Жданов (1990) прямо указывал, что наступает вирогенный лизис там, где размножаются вирионы. А. Ф. Быковский (1973) считал, что размножение вирусов в клетке влечет за собой ее гибель. Цитопатическая патология, на которой основываются эти заключения основываются на изучении цитологии клеток в культуре. Мы же пытаемся сопоставить культуральные данные с известными из гистопатологии мозга человека, когда вирус встроен в геном и вовсе не реплицируется. В таком раскладе гибель нейронов или глиоцита возможно и не происходит массово, кроме клеток-теней.

Тут приходит на ум очень распространенное явление, — так называемый перицеллюлярный отек (общий патолог, академик А. М. Вихерт посмеивался над нейроморфологами: — Все-то у них периваскулярный и перицеллюлярный отек; да, так и есть — отек мозга явление постоянное и артефактом его не назовешь). Разнятся только степени выраженности даже после перфузии мозга животных. Все же при парафиновой заливке доля сомнения в перицеллюлярном отеке присутствует. Проще с миелином, который гидрофобен и потому ликвор здесь более пространственно очерчен, в частности в «дренажных» олигодендроглиоцитах (П. Е. Снесарев), это межфасцикулярная глия. Чтобы избежать упрека в артифициальности надо постепенно проводить дегидратацию и делипидацию кусочков мозга до полной прозрачности спиртов проводки от мути с дистиллированной водой (проба на эмульсию). Коль скоро и мизерные кусочки для ЭМ способны оставлять ультраструктурные следы наличия интерстициального ликвора, то следует признать, что жидкости мозга не только структурированы (отростки астроцитов, окружающие нейроны и капилляры) с белками, но и «свободны» между липидами мозга, превалирующие и в миелоархитектонике как коры, так и белого вещества.

И все же проследить лизис ставшего, гиперхромным нейрона в перицеллюлярной вакуоле не удается. Таким образом, состояние нейронов в перециллюлярных вакуолях противоположно тому, что мы видели при кариоцитолизе и образовании клетки-тени. Один аргумент весьма важен: при острейшей токсической энцефалопатии (и гипертермии) при смертельной шизофрении наблюдается картина лизиса нейронов цитоцидного действия.

Расценить корковые очажки спонгиоза результатом гибели нейронов — бездоказательно. Это проявление ликворостаза, отека, а не киста размягчения (Л. И. Смирнов, 1949). При них наблюдаются скопления пигментов гематогенного происхождения (синий, зеленый, бурый), но главное, что полость отграничена разрастанием волокон глии и соединительной ткани. Насколько эфемерна гистопатология спонгиозной энцефалопатии, настолько самоочевидна (однако далеко не всегда) картина энцефалитов. Их классификация основана на богатом опыте клинико-анатомических сопоставлений и принадлежит в основном невропатологам. Но в эту «библиотеку» и психиатры заложили свой фундаментальный опыт исследования прогрессивного паралича. На этом примере сифилиса мозга можно понять распространение по коре серозного энцефалита,

которому нет равного по выраженности, только гнойный менингоэнцефалит сопровождается такой же бурной реакцией. Благодаря антибиотикам П/П стал раритетом, но, надо думать, лишь временным, — грядет новая вспышка недолеченного (или нелеченого вовсе) сифилиса. Труднее понять исчезновение энцефалита Экономо. Или отсутствие выраженной воспалительной реакции при парагриппе (А. П. Авцын, личное сообщение).

В тех же случаях, когда нежданно-негаданно для клиницистов психиатров гистологически обнаруживается диффузный, серозный полиэнцефалит, то все пути иммунологической идентификации бывают отрезаны и, как правило, этиология остается лишь предметом поиска по литературным источникам. Второй бич — идентификация природы даже клинически явного энцефалита — это позднее проведение вскрытия, что также отрубает возможности иммуноморфологии. Иммунопатология прижизненно также не всегда показательна, поскольку наличие АТ к ряду вирусных АГ у психически больных является всего лишь фоном и «населенность» мозга целым рядом персистирующих вирусов (корь, герпес, цитомегаловирус, краснуха и т. д.). С нашей точки зрения, наиболее важно то, что латентная вирусная инфекция мозга человека не имеет морфологии, или она невоспалительная, иммуннодефицитарная. Это касательно вирулентных вирусов, а что до «неинфекционных», то здесь и вовсе совершенно удивительно. Например, эпилептогенный очаг, где иногда обнаруживаются периваскулярные лимфоидные муфты (В. А. Клейн, 1983). Обычно же никаких воспалительных явлений ни гистологически, ни тем более ЭМ здесь не отмечается.

Последнее, вирусные включения (ядерные и цитоплазматические). ЭМ к этому прибавила не очень много (речь о трупном материале, где время — решающий фактор такого исследования). Главные достижения в ультраструктуре вирусов получены на культуральном уровне, что на постмортальном материале человеческого мозга воспринимается с недоверием. «Интактность» (гистологическая) мозга при психических болезнях (т. н. «функциональные» психозы), — это, конечно, весьма удобный миф для психиатров. В нынешние времена это результат полного отсутствия основ нейроморфологического образования. Структуры мозга — прибежище не только и не столько всем известных вирулентных вирусов (добавим — нейротропных), но и психотропных, пока еще избегнувших идентификации. На роль эндогенных вирусов, повинных в этиологии психовирусологических заболеваний предложены, явно по аналогии, те самые ретровирусы, которым отводится главная роль и в онкогенезе и нейроонкологии, в частности, также и при СПИДе, уже инструментально доказанном. Причем, и при нем нет (по описаниям микро-глиоза) настоящего энцефалита, но нет и спонгиоза. Наш собственный, весьма небогатый, опыт исследования энцефалитов показал, что спонгиоз не является облигатным проявлением вирусного энцефалита. И наоборот, очажки полиоспонгиоза в коре головного мозга умерших не дает никаких оснований к диагнозу энцефалита. Что касается лейкоспонгиоза, то это картина настолько частая, что ее следует без колебаний отнести к нарушению ликвородинамики.

Заключим проблему влияния вирусов на клетку ссылкой на С. Лурия и др. (1970). Авторы выделяют 3 вида воздействия, оказываемых вирусами животных на клетки хозяев (с.279): 1. Деструктивный, цитолитический, наступающий вслед за множеством морфологических изменений; 2. Трансформация зараженной вирусом клетки, наступающая вследствие интеграции вируса клеткой; 3. Индуктивное действие вируса на клетку, с образованием в инфицированной клетке веществ,

детерминируемых не вирусным, а измененным клеточным геномом. Именно этот третий вариант полагаем относится к геному, содержащему эндогенные вирусы. Авторы представляют таблицу — «Типичные цитотоксические изменения в клетках, зараженных вирусами животных». Здесь на первом месте расположен пикноз ядра, затем появление эозинофильных веществ в цитоплазме, деструктивные изменения клеток, слияние ядер клеток с появлением гигантских клеток и многоядерных (см. вклейку). Нам пришлось наблюдать мегакариоциты в селезенке при болезни Верльгофа, заболевания совершенно неясного генеза. Такие многоядерные клетки помимо мозга олигофрена (П. Б. Казакова), приходилось наблюдать в мозгу у некротического очажка при герпес-энцефалите. Тогда как пикноз ядер и цитоплазмы пирамидных нейронов коры явление ординарное в большей или меньшей степени. Такие клетки называют «склероз» или гиперхроматоз, а также сморщенность нейронов. Сплошным в коре головного мозга это явление было при смерти молодых людей больных шизофренией и умиравших от туберкулеза. Но сейчас, на геронтопсихиатрическом материале они встречаются разбросанно и с… перицеллюлярным отеком, который часто относят к артефакту заливки. Ультраструктура ответила на эту загадку — такие клетки окружены набухшими электронно пустыми отростками астроцитов. Но сколько было мнений о генезе сморщенного нейрона!

Патологическая анатомия энцефалопатий полна загадок своего генеза. Когда же раскрывается природа «патии», то становится очевидным, что речь идет порой о вирусах (эпилептогенный очаг) или другой генетической причине.

Вирусная иммунопатология мозга

Экспериментальный иммунопатолог Н. Д. Беклемишев (1986) приводит мнение R. Penny (1973), что иммунная реакция ведет к элиминации АГ без каких-либо внешних проявлений. Позволительной усомниться: а была ли в таком случае сама реакция, даже гуморальная, не говоря о внутренних органах и мозге. Нас волнует ответ на этот вопрос в связи с механизмом кариоцитолиза и того факта, что апоптоз с некротической реакцией на гибель клетки в мозге не встречается. В мозге нейроны бесследно лизируются, т. н. «простое нисслевское исчезновение». Очевидно, что без наличия клеток-эффекторов (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и особенно эозинофилы) гематогенного происхождения в структурах мозга человека крайне редки. А без этого и особенно реакции сосудов говорить об иммунном процессе, или реакции, не представляется возможным. Даже тогда, когда иммуноморфологически обнаруживаются специфические (и вирусные) антигены — это еще не иммунный и аутоиммунный компонент. Причем, обычно АГ обнаруживаются в антигенно богатых областях мозга — эпендимарный барьер, где, как на фильтре, концентрируются белковые продукты с антигенными свойствами.

С. Ф. Семенов и Н. Н. Попова (1969) считали, что головной мозг обладает общими закономерностями антигенного строения, как и другие органы. Думается, что исключительных особенностей больше, чем общих (например, поражение эпендимы — раритет). Главная среди последних — исключительная редкость иммунных реакций в тканях мозга. A. Balidinger et al. (1982) условно делит заболевания мозга на аллергические и иммунодефицитные расстройства. Последних несравненно больше и первое среди них шизофреническая энцефалопатия. Аллергический же компонент представлен в разной степени при разных вариантах энцефалитов, особенно очаговых, паразитарных. Но в наших широтах они крайне редки в

психиатрических больницах. Иммунное воспаление, например, при сифилисе мозга пока остаются раритетом. Кто же видел мощные периваскулярные лимфоидные муфты с примесью плазматических клеток и резко выраженную гиперплазию клеток микроглии (палочковидной) уже не забудет эту яркую картину аллергической реакции. Истинные аутоиммунные заболевания — СКВ и ревматизм мозга со своими васкулитами и очаговой лимфоидной инфильтрацией являются эталонами поражения мозга с гиперергической реакцией.

Б. Ф. Семенов (1979) подчеркнул, что в основе защитного (адаптационного) и повреждающего действия противовирусного иммунитета лежат одни и те же механизмы, направленные на элиминацию из организма вирусов и/или зараженных ими клеток. Иммунологический подход к патологии касается экспериментов на животных (Н. Д. Беклемишев, 1986) или иммуногематологических исследований, особенно при шизофрении (обзор Г. И. Коляскиной и Т. П. Секириной, 1990), где приведены данные 125 источников об атипичных лимфоцитах в крови, Т-лимфоцитов естественных киллеров, интерлейкинах, ауто-АТ и терапевтических возможностях иммуномодуляторов. Иммунологические исследования крови этих авторов относятся к 1972—1991 гг. Авторы склонны считать процесс при шизофрении — аутоиммунным. Нам представляется, что даже для сомы это не так, — более правильно охарактеризовать патологию при хронической шизофрении (да и острой тоже) как проявление иммуннодефицитарного заболевания. Например, проведенная нами по инициативе Г. И. Коляскиной (1971) исследование органов иммунитета показало, что речь идет об акцидентальной инволюции (исследовались умершие старше 60 лет), ареактивности и лимфоузлов, и тимуса и только в костном мозгу невозможно было сказать об абиотрофии. Что касается мозга, то лимфоциты там — событие, как впрочем и у психически здоровых (А. И. Ойфа, 1983).

Во время разрушения ядра (в частности и нейрона) высвобождаются антигены ДНК (C. Hall et al., 1983). Лизис ядер мозговых клеток коры явление постоянное, а реакция на них не определяется, т. к. процесс забарьерный. Другое дело во внутренних органах, особенно граничащих с внешней средой. Забарьерных же органов всего лишь 3: мозг, глаз и семенник — проблема иммунологического надзора в них далека от разрешения (А. С. Шевелев, 1984).

Защита от наводняющих кровь АГ мозга элиминируется иммунной системой, но мозг, где нашли внутриклеточный «приют» вирусные элементы остаются фактически без реакции. Во всяком случае морфологически, если не возникает иммунное воспаление, а это казуистика в психиатрической прозектуре. Клетки же иммунноэффекторы проникают в мозг, как «пожарники», когда ГЭБ становится проницаемым, т. е. наступает прорыв барьера. Вирусный иммунитет при психических болезнях — маркер персистенции вирусов в мозге, причем, в одной сыворотке обнаруживается несколько вирусных АГ (С. А. Васильева и сотрудники, 1992, Томск). Вообще отношение иммунологов к мозгу выражается в том, что Ф. Бернет вообще ничего не говорит о нем (1971), а У. Бойд (1969) вообще сказал, что честному иммунологу нечего сказать о мозге. И наоборот М. Бредбери (1983) обобщивший информацию о ГЭБ ничего не сказал об иммунитете и его выражении в мозге. Мы можем быть признательными невропатологу Ю.А.Малашхия (1986), который на основании работы с ликвором больных выдвинул концепцию иммунного барьера мозга, а вернее бы было сказать барьеров мозга. Поскольку это вовсе не только сосудистая стенка, но и эпендима, и ножки астроцитов, окружающих не только капилляры, но сами нейроны, что подарила на ЭМ. М. В. Ломоносов (1980,

избр. тр.) призвал ученых подчинить факты рассуждениям, без которых и открытие не родится. Так что следует прежде всего продумать: от чего барьер? И что за клеточным, ядерным барьером делают экзо- и эндовирусы?

В. П. Эфроимсон (1971) разработал иммуногенетику, показав слияние учения наследования иммунитета с генетикой вирулентности вирусов. Генетические механизмы иммунитета к вирусной инфекции существенно отличаются от противобактериального иммунитета отступает на задний план образование АТ и выступают клеточные механизмы, т. е. не гуморальный, а клеточный иммунитет становится превалирующим. Р. В. Петров (1973) считает, что в наиболее значимых для медицинской биологии аспектов иммуногенетики гомеостаза или проблема элиминации соматических мутаций. Иммуногенетика утверждает, что одни индивидуумы высокореагирующие, другие — низко. Быть может в этом заключается спектр клинических феноменов, а не только локализация генов вирусов в структурах мозга. Он приводит цифру наличия мутантных клеток — в каждый данный момент — 1 миллион. К сожалению, это явно не относится к миллиардам нейронов, где В. П. Эфроимсон полагал, что процесс мутирования постоянно поддерживается.

Что же удалось выяснить вирусной иммунопатологии? Ее лидер Х.Либикова подвела итоги в своем обзоре (1984). Она начинала вместе с Л. А. Зильбером в таежных экспедициях (1954), оставив в Сибири своих последователей. Многократно было подтверждено, что в Гассеровом узле сосредоточены АГ вируса герпеса у больных шизофренией, но и у 50 % внезапно умерших тоже, а при сенильной деменции цифры значительно ниже. Обобщение гласит так: с определенностью можно говорить, что «специфических» вирусов шизофрении или других психических нарушений не существует. Но нельзя не учитывать влияния персистирующей инфекции, хотя и не аутоиммунной. Соавтор и преемница Х. Либиковой — Погода И., выступила с обобщением о диагностических критериях шизофрении при изучении биологических маркеров (Pogady J. et al., 1991). К сожалению, это опять гематология. В Финляндии также вышла серия работ по АТ к персистирующей инфекции (к вирусу герпеса и краснухи) (Hallonen P. et al., 1974; Rimon R. et al., 1978) обобщенные в 1983 г. автором психовирусологии R. Rimon — «Вирусные АТ при шизофрении». В нашей стране эстафету Х. Либиковой продолжают томичи О. А. Васильева и сотрудники, выпустившие небольшую монографию, полностью повторяющую название Ранана Римона — «АТ к вирусам при шизофрении». По нашему мнению это проявление фонового вирусного иммунитета к персистирующим вирусам. О роли эндогенных вирусов здесь не упоминается, как и в других работах иммунологов.

При таком обилии иммунологических работ с кровью и несколько меньше с ликвором иммуноморфологических исследований нам известна только одна. Это выполненная в 1967 г. разработка американцев R. C. Heath, T. M. Krupp на мозге 14 умерших больных шизофренией и 19 контрольных показали расположение сывороточных АТ в области прозрачной перегородки, т. е. в регионе эпендимы и желудочковой системы. Сами авторы не продолжали своей работы, а последователей не нашлось. Причина тому доступность по срокам вскрытий и наличие специфических меченых сывороток, и то и другое затруднительно.

Обобщение влияния вирусов на систему иммунитета содержит небольшая методологическая работа Е. Ф. Бочарова и соавторов (1982, Новосибирск). Авторы продумали вопрос о реакции вирусной инфекции на иммунокомпетентную систему.

Они подчеркнули, что гибель клетки под воздействием вируса это лишь возможный исход, чаще же возникает вторичный, приобретенный иммунодефицит. Например, врожденная персистенция онкогенных вирусов дает иммунодепрессивную реакцию. Авторы приводят мнение экспертов ВОЗ (1973) по иммунной недостаточности, считая, что можно говорить о вирусиндуцированной гипореактивности, как проявления ключевых механизмов в развитии вирусной персистенции. Но это касается не только макроорганизма, но и клетки, где развивается персистенция (O. R. Kaaden, 1992). Нам же представляется, что и инфекция, и персистенция — это прерогатива вирулентных вирусов, а эндогенные вирусы находятся в плоскости генетики и интеграции с геномом хозяина (хотя и это последнее тоже вряд ли подходит, — наследуется и тот и другой геном целиком).

Но понятие «общая иммунологическая реактивность» (Р. В. Петров, 1973) явно не относятся к иммунной генетике мозга и его структур, которую нелегко решить такими общими понятиями иммунологии. Например, если заразить мышей латентными вирусами, то иммунная система подавляется (J. Hotchin, 1972, цит. по М. Канунго, 1982, с.221). А из экспериментальных работ С. В. Магаевой (1979), В. А. Евсеева (1988) с поражением гиппокампа возникает нейрогенный иммунодефицит, как проявление лимбико-диэнцефальной системы мозга. Только касательно патологии шизофрении и иммунной ареактивности мозга при ней, трудно сказать, что он захватывает весь макроорганизм, если длится многие годы. В еще большей степени это относится к больным эпилепсией — полное соматическое здоровье, при больном мозге.

Причастные к мозговой патологии исследователи обратили внимание на тот факт, что мозг, имея до чрезвычайности разветвленный ликворный дренаж своих структур (М. Бредбери, 1983) эта ткань полностью лишена лимфоидного дренажа (А. И. Ойфа, 1983; А. С. Шевелев, 1984; О.А.Васильева с сотрудниками, 1992). Этот факт является ярким проявлением своеобразия иммунологических механизмов в тканях головного мозга. Проблема реактивности мозга всегда волновала тех, кто терпеливо сопоставлял ответ его структур на различные вредности (П. Е. Снесарев, 1961, Избр. тр.). Надо сказать, что превалирует иммунное молчание мозга при токсических энцефалопатиях и экзо-(гепатогенная) и эндогенного (шизофрения) характера. Более того, можно говорить даже об иммунном параличе (Ф. Бернет, 1971; А. Хорст, 1967).

Все сказанное о лимфоцитах в мозге в еще большей степени относится к микроглии (клетки Ортега, макрофаги мозга, мезоглия). Их реактивность очень избирательна и даже при энцефалитах своеобразна (палочковидная при прогрессивном параличе). В мозге собак она практически отсутствует (Н. П. Романова, личное сообщение). Можно сказать, что иммунологически вопрос не исследован, все держится только на нейроморфологии.

Попытаемся понять результаты исследования АТ. Еще в 1945 г. Р. И. Резник и Т. С. Певзнер (цит. по А. Н. Шаповалу) в периоде выздоровления от КЭ описали шизофреноподобный синдром, при наличии специфических АТ. Большинство иммунологов работало с кровью заведомо больных шизофренией и обнаружили у них АТ к вирусам герпеса, кори, гриппа, цитомегаловируса и даже клещевого энцефалита. Первое, что напрашивается — персистенция означенных вирусов. Делались даже попытки количественно охарактеризовать АТ у здоровых и психически больных. Получалось, что более высокие титры, конечно, у последних

(СА. Васильева и сотр., 1992; А. И. Жанков, 1993). Отсюда следует плоский (И. В. Давыдовский) этиологический вывод о значимости в иммунопатологии. Вот только очень еще немногочисленные факты о роли ретровирусов, даже в мозгу при СПИДе.

Немедленно возникает вопрос о медленных, латентных, хронических, субклинических, асимптомных, бессимптомных, непроявленных, дремлющих и инапарантных (фр. неявный, бессимптомный) формах энцефалитов (А. Н. Шаповал, 1961) или инфекций (infecto — отравлять, возмущать; infectio — растление /лат. — рус. словарь/ и заражение, порча В. Жданов, БМЭ, т. II). В случае психических болезней трудно говорить об инфекции и тем более энцефалите, если только не очаговом при эпилепсии, — нет момента заражения и смерть наступает от соматических осложнений, а не от основного, мозгового заболевания, кроме фебрильной шизофрении. Остается «принять за основу», что мозг психически больных (как и здоровых) населен не только эндогенными, но и экзогенными вируса-ми, а заражение последними могло совершиться и перинатально, и в родах, и с молоком матери. Так инфицирование новорожденных ВПГ составляет 1:3500—5000 в год, причем, 500 из них с поражением мозга (R.J. Whitely, 1992). Значительно труднее представить себе генетическую передачу наследуемых эндогенных вирусов, их начало и наличие (существование…) в геноме человека. Для нас же более прагматичным является вопрос: инертны ли биохимически интегрированные и репрессированные вирусы или они все же влияют на синтез белков? Возможно ведь, что репрессия распространяется на экспрессию (возможность размножения), не касаясь хода метаболизма. И еще: какая разница при этом персистирующих эндогенных вирусов и тех, что интегрированы более основательно, генетически? Представляется, что в последнем случае возможности вызвать иммунное воспаление минимальны. Это основывается на вековом опыте изучения патологической анатомии мозга душевно больных, причем и молодых, и старых. В то же время необходимо молекулярногенетически осмыслить факт измененного метаболизма мозга, длящегося порой всю жизнь, до старости, если не будет прервана самоубийством и смертельной шизофренией. Ныне уже появились работы по молекулярной вирусологии. Значит ли это, что правы футурологи от биологической медицины, которые утверждают, что все возможное патологическая анатомия уже сказала. Труп никогда не перестанет быть объектом исследования (И. В. Давыдовский). Что же касается нейро-морфологии, то она ныне вооружена ЭМ, только не всегда нацелена в нужном направлении. И все же морфологические методы при исследовании трупа — всего лишь пробный шар, хотя и непременный.

Вирусный психоген

Те, кто исповедует психовирусологию (R. Rimon, 1980) пытаются найти термин, который бы емко отражал характер взаимодействия вируса с мозгом. В наиболее прямолинейной форме это сделал руководитель Балтиморской группы E. F. Torrey в 1988 г., выразив проблему в словосочетании — шизовирус. При всей кажущейся примитивности за ним скрывается этиология, которой так мало интересуются классическая генетика, объясняя все и вся геном. Но если мы принимаем это выражение, то следовало бы добавить и «эпивирус», а он должен охватить все детские инфекции, как минимум.

Молодой английский психиатр T. Crow (1986) сгруппировал вопрос в более широкое понятие — вироген, который назвал гипотезой психозов, как часть генома хозяина,

содержащего ген психоза. К сему добавим дефектный псевдоген M. Linial (1987), патоген и широко известный онкоген, которые обобщают проблему предельно широко. Отсюда следует необходимость в термине, который охватывал бы вопрос с новых позиций локализации эндогенного вируса в мозге. Таковым, с нашей точки зрения, является — психоген. В нем заключена приверженность наследуемых вирусов к новой коре — ложу интеллекта.

Вспомним, что в науке действительно прежде было слово, идея, а потом ее проверка методическими приемами. В медицине однако теоретические построения и мысленный эксперимент не в почете. А уж логическое фантазирование нашего глубокого теоретика биологии высланного Ж. А. Медведева, выпадает из круга клинической психопатологии. Так что приведенная выше коллекция психовирусологических терминов это не игра словами, а очень важный заряд, влекущий за собой эмпирические действия. Вот только трудно знать, что искать, где искать и, самое трудное, — как искать. Возьмем, к примеру, псевдоген: можно предположить, что некоторые из них утеряли функции вирусов и начали играть роль «обычных» генов, кодирующих белки мембран или белки, связанные с нуклеиновыми кислотами (Р. Б. Хесин, 1984, с.287). Прибавим сюда и возможную потерю способности к размножению. Чтобы понять, что эндогенные вирусы своеобразны не только своей наследуемостью, их можно еще назвать вироидами, т. е. вирусоподобными.

Развернем и слово вироген — вирогения. В. И. Агол (1971) так формулирует понятие: изменение некоторых наследственных свойств взаимодействия вирус-клетка, и вирусы способные вызвать вирогению, относятся к группе умеренных («Молек. биол. вирусов»). Все это объясняет нам особенности невирулентных вирусов. Не будем вдаваться в океан литературы по онкогенезу и соматическому, и по нейроонкологии. Приведем лишь один тезис: рак — это болезнь организации ДНК и динамической клеточной структуры (J. Pienta et al., 1989). Эта организация ведет к созданию атипичного клона делящихся клеток, в частности, и глиозных клеток мозга. Но ДНК рекомбинируется и при любой другой цитопатологии и кариопатологии. Жизнедеятельность организма под генетическим контролем — фраза общеизвестная, труднее только распознать, что меняет характер деятельности генома. Или как говорит L. Couturier, 1989, Sci. et techol, № 17, С.22, 24, 25), выявить гены подверженности. Она же — Людмила Кутюрье — поставила вопрос ребром: Наша психическая судьба, записана ли в наших генах? — Уверен, что этот вопрос не нуждается в комментариях.

«Неверующий» читатель, далекий от биологии, сталкиваясь с теорией медленной инфекции, восклицает: — Мы клиницисты, а не ветеринары. — Позволим себе не согласиться с этим, хотя ловим себя на слове — желание больше знать о патологии мозга человека. Так вирус висны (медленная инфекция овец) сходен с РНК-вирусами, вызывая у некоторых млекопитающих и птиц… опухоли (В. А. Зуев, 1978). Еще более неоднозначна биология эндогенных, про- и ретровирусов. Можно сказать с уверенностью, что у умерших больных шизофренией опухоли мозга встречаются крайне редко (были попытки доказать статистически малую распространенность у них и соматическую онкологию, но это не подтвердилось /И. А. Савельева, неопубликованные данные, 1972/).

Геном человека в норме содержит много осколков вирусов, по данным некоторых авторов — 30 % генома, в том числе и ретровирусов (ИА. Завалишин, 1990). Беда

только в том, как добраться до этой трети генома. Паповавирус ВК найден в 25,6 % опухолей мозга человека (A. Cerallini et al., 1989). Но это в опухолях. Эндогенный провирус человека найден в 10—30 % от количества РНК в органах и глиоме (Kato Nobuyuki et al., 1987).

Т. Дж. Кроу выдвинул гипотезу роли системы ретровирус/транспозон в вирогене психозов. Но эта же система обнаружена у мутантных дрозофил (И. Д. Александров, 1995) и ретровирусного транспозона из мутанта… кукурузы (Jin Young-Kwan et al., 1989). Для врача, замкнутого на медицине и человеческом организме, такие сопоставления явно бездоказательны. Во всяком случае не имеют этиологического значения в высокоспецифичной гипотезе патогенеза психозов. Однако это материал для размышлений безусловно очень богатый.

Очень богата и литература по дефекту в 21/22 хромосомах при болезни Альцхаймера, но она противоречива, а касательно роли вирусов — скудна. Тайна записи, о которой сказала Л. Кутюрье, не ограничивается только в дефектах 5, 6, 11, 17, 21 и 22 (список растет) хромосомах: какова природа дефекта? Пока это ограничено гипотетическими соображениями. Так J. A. Hardy et al. (1989), подтвердив наличие дефекта в 21 хр. при пресенильной деменции, не посчитали возможным отнести его к мутации, а тем более вирусиндуцированной.

В 1989 г. нобелевский лауреат К. Гайдушек выступил в главе названной «неканонические вирусы» (Вирусология, т. III). Итоги своих исследований он суммирует так: наши попытки установить вирусную этиологию болезни Альцхаймера, Пика, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, прогрессирующего супрануклеарного паралича, бокового амиотрофического склероза, шизофрении и аутизма у детей и многих других хронических заболеваний ЦНС человека были безуспешными… Отрицательные результаты, получаемые уже длительное время при изучении этих болезней (включая наследственное заболевание хорею Гентингтона и болезнь Джозефа), приобретают все большее значение при обсуждении возможной роли медленных вирусов в этиологии и при планировании дальнейших исследований их патогенеза. Для обнаружения вируса, который может содержаться в мозгу животных, мы использовали не только шимпанзе из питомников и лабораторных животных неприматного происхождения. Мы применили также технику кокультивирования культур тканей со многими клеточными линиями и другие системы. Зараженные культуры клеток анализировали на присутствие вирусных АГ и вирусной обратной транскриптазы; их исследовали с помощью ЭМ на наличие вирусоподобных частиц, иммунофлюоресценции с АТ против известных вирусов и ДНК-гибридизация с зондами, выявляющими нуклеиновые кислоты известных вирусов.

К этому можно добавить, как мы уже указывали, что К. Гайдушек переключился на трупный материал вилюйского энфецалита…

После такого заключения и, опираясь на фюрер-принцип, можно было бы прекратить и поиск, и… домыслы после чтения литературы и переосмыслить собственный опыт. Но так не случилось, — молодая наука психовирусология продолжает биться над своими загадками. В той же Бетезде J. G. Knight et al. (1986) авторы пришли к выводу, что шизофрения — вирусиндуцированное антирецепторное аутоиммунное заболевание (обзор 55 источников). В Балтиморе подготовлен значительно более объемистый обзор (Yolken R. H., Torrey E. F., 1994,

репринт). Приводим недоступные нам ранее источники: Alexander R. C. et al., 1992 a, 1992 b; Amsterdam J. D. et al., 1985; 1991; Aulakh G. S., 1981; Ben-Nathan D. et al., 1991; Barr Ch. et al., 1991; Carter G. J. et al., 1987; Deatli A. M. et al., 1991; Feenstra A. et al., 1991; Moises H. W. et al., 1991, 1988; Nair M. P. N. et al., 1991; Pare W. P. et al., 1991; Rajcani J. et al., 1991 a, b; Rasheed S., 1991; Taylor G. R. et al., 1986 a, 1985 b. Эти авторы нам знакомы по более ранним работам. В дополнительной к основному списку литературе приведены исследования воспроизводящие работы К. Гайдушека, но результаты их без особых неожиданностей.

Возможная роль медленных вирусов в генезе шизофрении осуждают в Англии: ретровирусы могут вызывать перегруппировки в генах и следовательно ведут к изменению функциональных свойств клетки (J. F. Mowboey, 1988). И на родине К. Гайдушека, в Словакии после Х. Либиковой остались последователи, правда, иммунологи. И, конечно же, японские исследователи-экспериментаторы добывают удивительные факты. Так (Ono Tetsuya et al., 1989) сообщили, что у мыши были обнаружены эндогенные экотропные ретровирусы С-типа в мозге и В-типа в селезенке. Авторы считают, что гипометилирование является одной из причин дерепрессии вирусов в старости в обоих органах.

Что же различает нейротропные и психотропные вирусы? Важнейшее различие — пределекционность (К. Г. Уманский, 1992), т. е. топикоэтиологическая приуроченность процесса и распространение вирусов. По нашему мнению, для психовирусологии — это новая кора, хотя есть немало работ по гиппокампу, старой коры, — наш опыт этого не подтверждает. Ну хотя бы то, что нейроны там устойчивы к кариоцитолизу. Но быть может древнего происхождения. Еще факт, что клубки нейрофибриллей там облигатны и клинически молчаливы.

Нам осталось продолжить аналогию между вирусными онкогенами и вирусными психогенами. Но прежде необходимо определить место нейротропных вирусов, которые являются вирулентными вирусами, что подтверждается от бешенства до полиомиелита, герпеса и ВИЧ. СПИД вызывается ретровирусами, а они пока единственные эндогенные, наследуемые вирусы. Их относят к РНК-геномным, но способных с помощью обратной транскриптазы превращаться в провирусную ДНК. Однако почти вся теория ретровирусов основана на трансформации пораженных клеток, обладающих злокачественным ростом. Представляется, геномная трансформация клеток мозга — нейронов приводит к модификации синтеза белков на субстрате тигроидной субстанции — РНП нервной клетки. А трансформация генома нейроглиальных клеток влечет за собой нейро-онкогенез, поскольку, известно, что только делящиеся клетки могут образовывать опухоли. Но «голая» РНК, экстрагированная из вирионов, становится инфекционной (Б. Ройзман, 1989).

Так что и ретровирусы могут быть не только эндогенными, но и экзогенными с горизонтальной передачей — ВИЧ, кстати тоже опухолеродны и, видимо, являются мутантами. Итак, клеточный геном может быть «захвачен» вирусом в порядке наследования или дрейфа генов психовируса. «Все онкогенные РНК-содержащие вирусы относятся к ретровирусам, но не все ретровирусы онкогенны или хотя бы патогенны» (Д. Р. Лоуи, 1989). К этим последним можно отнести и психогены вот только ретровирусы не убивают зараженную клетку, а вызывают хроническую инфекцию чувствительных клеток. Все же назвать нейрон зараженным будет упрощением. Даже смерть раковой клетки, возможно, не столько результат действия вируса, сколько — недостаточного кровоснабжения. Д. Р. Лоуи (1989) сообщает, что

среди необычных свойств ретровирусов является их ленти- (медленный) вариант висна, мэди — хроническая пневмония.

Эндогенные вирусы присутствуют в клетке в виде провирусной ДНК у многих животных и их экспрессия не связана с неоплазмой Сарнгадхаран М. Г. и др. (1989). Под вопросом остается положение, что вертикальной передачей, возможно, обладают и другие вирусы, кроме ретровирусов. Известна инфекция клеток зародышевой линии (А. С. Шевелев, 1991).

Теоретик геносистематики (и основоположник этого направления) А. Е. Седов (1988) сделал важные замечания. Он подчеркнул место вирусов как «границы живого и мертвого», т. е. предполагается, что не только пресловутый внутриклеточный «паразитизм» является основной характеристикой этой молекулярной структуры клетки. Автор приводит и более значимое: обнаружен ряд гомологии нуклеотидных последовательностей генов вирусов с генами их хозяев, а это уже прямой показатель их эндогенности. Например, гены некоторых ретровирусов гомологичны ряду онкогенных белков и птиц, и даже растений, не говоря о млекопитающих. Он приводит высказывание еще 60-х гг., гипотезу, что вирусы — это «заблудшие гены» клеток хозяина и продукты упрощения определенных фрагментов их геномов. Отсюда следует, происхождение вирусов полифилетическое, т. е. происходит из исходных форм, — не монофилия — из одного источника. Сравните это положение с тем примитивом, который сложился у медиков: вирус — паразит — инфекция. Вот почему так сложна классификация вирусов. Фактически предложена новая история выявления сходства и родства геномов. Автор приводит сведения по гомологии генов вирусов герпеса и… бешенства (Rand T. A., Ben-Porat, 1980); а также рекомбинационном происхождении ряда штаммов вирусов гриппа путем двумерного анализа нуклеотидов их ДНК (Desselberger U. et al., 1978). Ученый подчеркивает вертикальность передачи эндогенных вирусов тип С и их гомологии с ДНК своих хозяев приматов с… грызунами. Причем, у африканских животных это явление более выражено, чем у азиатских. В последние годы геносистематика вирусов благодаря новым методам выявила все более детальное сходство геномов в нескольких семействах и более мелких групп. Автор считает, что макросистематика вирусов должна быть представлена не «деревом», а «кустарником», т. е. вырастает из предков организмов хозяев разных ветвей макрофилогенетики.

Из всего вышеприведенного следует один вывод: эндогенные вирусы это категория не инфекционная, а генетическая. Отсюда пусть те, кто ищет в вирусах только «этиологию» пересмотрят свое медицинское видение, явно антропоцентрическое, далекое от положений биологии. Вся классическая вирусология всегда стремилась биологическими методами (и in vitro, и in vivo в эксперименте) добиться размножения и накапливания вируса, затем его выделения и затем заражения животного; и лишь затем изучить клетки ЭМ. В природе известно, что обезьяны не болеют шизофренией, но есть мнение, что у них наблюдается депрессия, а это первая стадия единого психоза по В. Гризингеру. Даже заражение мышей полиомиелитом проходит при минимальной репродукции вируса, что связывают со строгой локальностью поражения мотонейронов передних рогов спинного мозга (Tubelt et al., 1980, цит. по В. А. Зуеву). И тем не менее изучение вирулентных вирусов, их персистенции имеет общетеоретическое значение с механизмами присутствия эндогенных вирусов в геноме, его нуклеотидах, а также передачи из

поколения в поколение, из рода в род.

В 1967, 1975 гг. Ю. З. Гендон в монографиях, посвященных генетике вирусов человека и животных, так подытожил признаки проявления элементарнейших форм жизни: размножение, наследование и изменчивость (мутабильность и рекомбинация). Как видите здесь нет ни инфекционности, ни паразитизма, ни… демонизма вирусов. Более того, для убиквитарности распространения вирусов в природе, а их намного больше (около 500), чем вирусных болезней (Р. Шоуп, 1989). Трудно, очень трудно врачу, особенно психиатру, переосмыслить такое отношение к вирусам. Думается, что вирусная «стерилизация» организма вообще невозможна. Гнотобионты — это для бактерий, а вирусы слишком интимно связаны с микромиром молекулярной биологии клетки, в частности мозговых. А это, хотя и небольшой, но геном, проявляющий так или иначе свои функции, причем, чаще безболезненные, симбиотические (Л. Маргелис, 1983).

Большинство ретровирусов — экзогенные, а остальные эндогенные (М. Г. Сарнгадхаран и др., 1989; А. С. Шевелев, 1991). В Англии, в 1991 г. прошла конференция по ареологии останков ДНК, где нашла свое место и проблема истории эндогенных вирусов (PCR, Meeth. a. Appl., V. I, № 2, P.107-110). Если это лишь постановка вопроса, то ЭМ (а мы теперь можем ждать визуализации на молекулярном уровне с помощью лазерного микроскопа…) обнаружены цитоплазматические ретровирусные частицы в нервных узлах при артрит-энцефалите коз (Kafman, 1990). У мышей обнаружены ретровирусы, связанные с микроглией (T. V. Baszler et al., 1991). В проблеме эндогенных вирусов горячая точка лежит в концепции ретровирусов с их многогранностью и загадочностью их распространения и происхождения. А как с наследованием других вирусов? Вопрос еще нерешенный, связанный с выделением вирусного психогена.

Вместо заключения (гетерохроматин)

Так где же располагается геном эндогенных вирусов? Экзогенные вирусы проникают в клетку, где «раздеваются» от липопротеидной мембраны, окружающей их, и интегрируются ДНК и РНК. Пожалуй, такова же судьба и эндогенных вирусов, то есть геном хозяина. Подтвердить это можно и цитогенетически и биологически. Ниже приведены данные о гетерохроматине. Не он ли «виновник» местоположения вируса в геноме?

Обратимся к загадкам гетерохроматина — структуры, функции и их природы. В блестящей монографии А. А. Прокофьевой-Бельговской (1989) эти вопросы отражены с широким охватом проблемы, без боязни отойти от прозы цитирования в область «стимулирующих гипотез» и даже логически обоснованных фантазий (Ж. А. Медведев, 1968), которых «фактологи» и духу не приемлют. Конечно, значительно проще сказать: это неизвестно, неясно и ныне решенным быть не может.

Гетерохроматин был идентифицирован на гигантских, политенных хромосомах слюнных желез дрозофилы. Три тома посвятил им И. Ф. Жимулев (1993), один из которых целиком посвящен гетерохроматину, но в грандиозной сводке (100 монографий) имеются лишь вкрапления по ГХ млекопитающих. В этом океане фактов несомненно следует, что по стопам эпохи «биоромантизма» идет железная поступь молекулярной биологии, которая навсегда уточняет — где «живая

молекула», где — мертвая, уж не говоря об атомах.

В современных руководствах (Б. Льюин, 1987; Ф.Айала и Дж. Кайгер, 1988; Б.Апьбертс и др., 1994) гетерохроматину уделено очень мало внимания и крайне формально, скажем, ученически. Это можно отнести и к генетикам, только не цитогенетикам, трудам которых мы и обязаны учению о ГХ. 16 % генома человека принадлежит гетерохроматину (А. А. Прокофьева-Бельговская, 1979). Это уже плод молекулярно-генетических исследований, не всегда, правда, таких наглядных как хотелось бы кондовому морфологу. Дрозофилисты, успешно работающие со своим агентом, затрудняются даже посоветовать как подойти к интерфазному ядру млекопитающих. Ж. А. Медведев (1968) предельно кратко охарактеризовал ГХ как нуклеогистонную часть генома, ими и репрессированная. Насколько трудна проблема функции ГХ, так еще сложнее загадка его происхождения (В. Н. Башкиров, 1995).

А. А. Прокофьева-Бельговская (1986) считала, что хроматин, который виден в интерфазном ядре это конденсированный по внутренней мембране (в отличие от деспирализованного эухроматина, что обеспечивает уровень интенсивности обмена) — является гетерохроматином, жестко спирализованным. Она называет его «щитом», внутриядерным барьером, где адсорбируются различные вещества и… вирусы, но экзогенные, следующие из цитоплазмы в ядро. В 1993 г. В. Н. Стегний изучил детали роли гетерохроматина в его прикреплении к внутриядерной мембране, как проявления архитектоники генома интерфазных ядер малярийного комара. Автор сомневается, что ГХ играет роль в определении хромосомно-мембранного контакта. Из бесед с В. А. Зуевым (1994) становится очевидным, что вирусологи не могут «привязать» персистирующий вирус к определенной органелле клетки. Еще загадочнее местоположение эндогенных вирусов. С точки зрения морфолога, привыкшего верить только своим глазам, коль скоро есть хроматин, который окрашивается или флюорохромируется иначе, чем основная масса хромосомы, — ищи качественной специфики. Причем, не только структурной (понятие безбрежное). И вообще нельзя отделять структуру и функцию, этого постулата биологии ранга не менее четкого, чем аксиома (даже липофусцин, эти камни старения, несет свои функции, например, как депо микроэлементов;

кстати он появляется еще в детстве, задолго до массового старения нейронов, особенно в нижней оливе).

Гетерохроматин это не только другая спирализация, но и иная последовательность нуклеиновых оснований. А последние строятся в клетке по принципу комплементарность — подобное к подобному. Блуждание «гена на свободе», т. е. вируса, может быть лишь эпизодом. Он должен встроиться в геном хозяина (Д. Голубев, В. Солоухин, 1989), но не железно, а порой скачкообразно (Л. И. Корочкин, 1984). Мы можем только догадываться как ведут себя эндогенные вирусы и какова роль дрейфа генов из поколения в поколение. Из всего того, что слышно, читано и передумано позволительно предположить, что местоположение вирусов именно среди нуклеиновых оснований, причем возможно, в гетерохроматиновых районах хромосом (АА. Прокофьева-Бельговская). Вот только ускользает вопрос о роли кольцевидной хромосомы митохондрий. Данных здесь немного, но они говорят, что митохондриальный геном играет важную роль в поддержании «здорового» статуса человека (J.P. Viard, 1989). Рассматриваются и мутации в митохондриальной ДНК (A. W. Linnane, 1989), где уровень их более

частый, чем в хромосомной. Даже разрабатываются фармакологические средства восстановления их окислительно-восстановительного комплекса, поскольку в них отсутствует механизм репарации (?).

Обсуждается и возрастные изменения гетерохроматиновых районов хромосом человека (Z. A. Medvedev, 1984), а ИА. Ибрагимов и Г. У. Курманова (1988) предложили оригинальный взгляд на роль ГХ в эволюции человека (1993). Наконец, трансфекция чужеродной ДНК ретровирусов в геном клеток печени млекопитающих с целью компенсации ферментного дефекта семейной гиперхолестеринемии (L. Robertis, 1988). Вот прямой ответ о местоположении вирусного генома в клетке. Такая экспериментальная терапия человека стала встречаться все чаще. Так, вирус гриппа введенный в культуру гепатоцитов компенсирует недостачу алкогольдегидрогеназы при алкогольном циррозе печени (радио «Свобода», 1994). Имеются и прямые указания на предпочтение сайтов интеграции эндогенных ретровирусов в гетерохроматиновые домены (D. Jaruscio et al., 1992). Авторы исследовали хромосомную организацию трех эндогенных ретровирусов человека методом гибридизации in situ в клетках мозга сирийского хомячка. Причем, элементов ретровируса было в 25 раз ниже, чем гетерохроматина. Более подробно о биологической роли ретровирусов можно найти у В. П. Томсона (1990), особенно о ретропозонах, которые ксенотропны и играют роль в спонтанных мутациях, составляя 10—90 % из них.

Поиски нового объекта, которым является гетерохроматин, требует и новых методов. Традиционная ЭМ интерфазного ядра дала очень мало для познания ГХ (Е. А. Эренпрайса, 1990). Можно полагать, что смена контрастирования с осмия на фосфорно-молибденовую или вольфрамовую кислоты позволит выявить новые структуры ГХ, неизвестные сейчас. Проблема непостоянства генома — одна из ведущих в молекулярной генетике (Р. Б. Хесин, 1984). Формальная генетика обучала нас ровно противоположному — устойчивости наследования (английский герцог при вскрытии могилы своего давнего предка обнаружил у скелета свою шестипалость). Это трудно совместить — интенсивность рекомбинаций в ДНК и РНК, которые без аппарата репарации привели бы к вырождению, а чаще к смерти.

Автор почти полностью исчерпал известную ему информацию, а новейшую приложил к списку литературы. Теперь слово за «непримиримой оппозицией» — опровергайте, но с фактами в руках… если не в мыслях. История науки учит нас, что гипотезы, которые коротко и ясно объясняют все, не объясняют толком ничего (С. Лем, 1989). Мы стремились показать, что вирусогенетическая гипотеза распространения вирусов в мозге может объяснить ряд общеизвестных фактов клинической и биологической психиатрии. Поможет ли это в дальнейших поисках покажет будущее. Нет ничего практичней хорошей теории. А пока что выражаю свою глубокую убежденность, что наука без гипотез топчется на одном месте.

Послесловие

Здесь представляется необходимым коснуться некоторых нерешенных вопросов психиатрии. Как мы уже говорили, в Мире насчитывается около полумиллиарда жителей Земли, которые страдают от психических заболеваний. Подавляющее большинство из них больны шизофренией. В. С. Ястребова (1988) установил, что 86,1 % (или 8,9 из 1000 населения) из всех учтенных больных относятся к внебольничному контингенту. Объясняется это терапевтическим патоморфозом:

облегченным, амбулаторным течением шизофрении, которая является наиболее распространенным психическим- заболеванием.

Сложнее объяснить распространенность заболевания в населении. Так Р. А. Наджаров (1983) по данным эпидотдела Института психиатрии АМН приводит такую цифру — на 1000 населения приходится 1,91 больных шизофренией. Правда, по разным источникам эта цифра незначительно колеблется. Но главная загадка в том, что не наблюдается роста заболеваемости даже в период катастроф. Геронтопсихиатр М. Г. Щирина-Эйнгорн (1975) приводит данные о накоплении больных в позднем возрасте, но это касается не только и не столько шизофрении. Что до шизофрении, то ее распространенность относится ко всем временам и народам (даже к островам Полинезии). Однако финский профессор В. Лахтинен утверждает, что Финляндия занимает первое место в Мире по относительной численности больных шизофренией. Он объясняет это наследственными причинами (добавим сюда и близкородственные браки). Кстати, в Финляндии держится первенство и по числу самоубийств («Московские новости», 1995, 5.02).

Это данные клиницистов и эпидемиологов. Что до теоретиков, то их оказалось значительное меньшинство. Так клиницисты на вопрос устойчивости распространения шизофрении в населении честно заявляют: — Мы этого не знаем. — Клиницист-эпидемиолог Ю. И. Диберман (1995) высказался определенно: феномен биологический, генетический, — идет отбор по гено-фенотипу. А кондовый генетик В. И. Трубников (1994) выдвинул 3 предложения: 1) отбор, 2) мутация, 3) дрейф генов. Добавим сюда — вирогенность мутаций разрешается в популяции. Тут уместно вспомнить, что после немецко-фашистской «санации» в 30 гг. уже к концу 40-х распространенность шизофрении в Германии восстановилась на своем прежнем уровне. Эта мрачная страница разрешена также Ю. И. Либерманом — результат подрастания нового поколения больных шизофренией. Очищения генофонда «арийской» нации не произошло. Быть может и евгенические принудительные кастрации и аборты также бесперспективны. Будущее лечение шизофрении лежит где-то в области генной инженерии (М. Е. Вартанян).

Говорят, что наука ставит себе такие задачи, которые способна разрешить. Заведомо ясно, что разрешить вопрос (и объяснить причины) устойчивости распространения в разных регионах Мира шизофрении в населении эпидемиологически не представляется возможным. Но попытки надо приветствовать. Первое, что это проблема биологическая, а не социальная, хотя это трудно разделить. И следовательно выступает генетика, как главная координирующая причина патогенеза. Тогда вслед идет фактор населенности генома эндогенными (наследуемыми) вирусами, т. е. вирусогенетическая природа шизофрении и особенностей ее вертикальной передачи из поколения в поколение.

Сын моего учителя психиатрии В. Г. Ротштейн, занимаясь описанием течения непрерывной параноидной шизофрении, позволил себе перекинуть мост от эпидемиологии к теоретико-вероятностному анализу физиком-теоретиком из Института теоретической и экспериментальной физики А. М. Бадалян, которая озвучила главный вывод: число переходов болезни с одного этапа на другой описывалось нами по аналогии с распадом нестабильных ядер (1979). Удалось узнать, что имеются ввиду атомные (не мозговые) ядра, причем радиоактивные (это-то проверить экспериментально легко). Из этой работы вытекает, что метод аналогии широко применяется в теоретический биофизике, к сожалению, не

биологической психиатрии. Нам представляется, что аналогия аналогией, но цепочка патологических явлений должна быть прослежена от анатомии, к патологии, патогистологии, ультраструктуре и, наконец, молекулярной биологии и уже потом к ядерной физике.

«Болезнь — биологическое отклонение от нормы» (эксперты ВОЗ, 1985). Думается, что альянс клинической работы (с элементами математической статистики) и ядерной биофизики есть яркое проявление акта отчаяния, которое характерно для теории (и практики…) клинической психиатрии, которая, как поговаривают, себя исчерпала. В биологии весьма характерно искать палочку выручалочку в арифметике, когда уже неизвестно, что собственно считают и почему. Квантификация биологии — проблема нескорого будущего.

Что до атомного строения вирусов, то в Институте кристаллографии РАН, а также в лабораториях Англии и Германии выявили атомное строение оболочки растительного вируса (Ю. Ю. Моргунова, Е. Фрай, Д. Стюарт и др., 1991 и Б. К. Вайнштейн, 1993). Эта ультраювелирная работа позволила заглянуть в хитросплетения мембранной оболочки вириона. Рентгеноструктурный анализ белков позволил сделать непостижимый вывод (В. Р. Мелик-Адамян, 1992): каталазы в процессе эволюции разошлись 10^9 лет тому назад (Б. К. Вайнштейн, 1993). Такой бы анализ к гетерохроматину.

Из знания о своем незнании рождается истинное знание; научное незнание есть условие прогресса науки. Этот пример сократовой диалектики принадлежит изгнанному с родины Б. Ц. Вышеславцеву (1982, в кн.: «Кризис индустриальной культуры», Нью-Йорк, С.216). Сократ: наибольшая глупость есть незнание, уверенное в своем знании. Невежество всегда увереннее знания, всегда полного сомнений.

В последние годы появились публикации об эпидемическом синдроме поствирусного утомления, изнурения, усталости и, наконец, депрессии (Horrobin D. F., 1990; Jenkins R., 1991; Kritschman E., 1991; Shanks M., 1991; Wessely S., 1991 a, b; Wallace P. G., 1991). Конечно, любое выздоровление сопровождается проявлениями астении и неуверенности в собственном здоровье. Но если это преимущественно психопатологические (мозговые) симптомы, то приходится переориентироваться в оценке их значимости в аспекте обсуждаемой гипотезы. Сегодня ученый должен твердо знать, что Мир полон вирусов и этот постулат многое объясняет.

В качестве завершения обратимся вновь к словам F. Fenner (1974): суждение, в которое нам хотелось бы верить, но которое мы не можем доказать (прибавим — пока).