

УДК 616.895.82:616.89.02.022

Литвинов В. С., Мищенко А. Н., \*Мищенко А. М., \*\*Литвинова О. Н.

## К ВОПРОСУ О РОЛИ *Toxoplasma gondii* В РАЗВИТИИ ШИЗОФРЕНИИ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

\* Харьковский национальный медицинский университет

\*\* Национальный фармацевтический университет

olgalitvinovamd@gmail.com

В статье проанализированы литературные данные о возможных механизмах взаимосвязи шизофрении и токсоплазменной инфекции. Результаты исследований в области генетики и нейробиологии объясняют физиологические и эволюционные механизмы, с помощью которых *Toxoplasma gondii* может размножаться в головном мозге и приводить к изменению поведения у млекопитающих, обеспечивая тем самым теоретическую основу для психоневрологических заболеваний у человека. У ряда лиц присутствует бессимптомное носительство токсоплазменной инфекции, а психические расстройства регистрируются лишь у небольшого процента от общего числа зараженных. Возможными способствующими факторами являются генотип хозяина, вирулентность *Toxoplasma gondii*, а также сроки и пути заражения.

**Ключевые слова:** токсоплазменная инфекция; шизофрения; психические расстройства.

**Введение.** По данным ВОЗ, от 20 до 25% населения Земли имеют психические или поведенческие расстройства. Причины многих вышеупомянутых расстройств до конца не ясны, что формирует большое поле для научных исследований в данной сфере. Одним из самых распространенных психических заболеваний является шизофрения [1], которая затрагивает приблизительно 1% взрослого населения в Соединенных Штатах и Европе, однако этиология данного заболевания до конца не установлена.

В литературных источниках нашли отражение многочисленные данные о связи токсоплазменной инфекции с этиологическими механизмами шизофрении. Исходя из вышесказанного, мы провели анализ доступной литературы с целью выявления взаимосвязей между данными заболеваниями.

### Семейные и генетические факторы

Высокая частота встречаемости шизофрении у членов семей больных дает основание говорить о роли генетических факторов в ее этиологии. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что риск развития шизофрении увеличивается

примерно в 7–10 раз у лиц, имеющих первую степень родства с больным. Тем не менее, многочисленные исследования не выявили отдельные гены, которые несут высокий риск развития шизофрении [6].

Моделирование токсоплазмоза на животных показало, что гены влияют на восприимчивость животных к *Toxoplasma gondii* [11]. Известно, что мыши с хроническим токсоплазмозом могут передавать инфекцию своему потомству в течение целых пяти поколений [5]. Токсоплазмоз также часто затрагивает несколько членов семьи, объединенных общими продуктами питания и наличием инфицированной кошки в доме [17, 19].

**Экологические факторы** также могут играть немаловажную роль. Эпидемиологические исследования, к примеру, установили, что рождение зимой или весной, в городских условиях, перинатальные и послеродовые инфекции являются факторами риска развития заболевания в более позднем возрасте. Эти исследования возродили интерес к роли инфекционных агентов в развитии шизофрении, о чем было впервые упомянуто еще в 1896 году.

### Эпидемиология

Общеизвестно, что кошек держали в качестве домашних животных еще в древнем Египте, но их современное одомашнивание началось только в середине XVIII века, а затем широко распространилось по всему миру. Некоторые ученые считают, что шизофрения была редким заболеванием как раз до 1750-х годов. Таким образом, кажется очевидным связь между распространением кошачьих и шизофренией, однако это справедливо не для всех регионов мира [21].

Результаты исследований говорят о том, что токсоплазмоз не существует в тех регионах или на отдельных островах, где нет ни одного представителя семейства кошачьих. В тех районах, где кошачьи встречаются редко, показатели распространенности как токсоплазмоза, так и шизофрении низки. Лучшим примером является, вероятно, высокогорье Папуа-Новой Гвинеи, где, до недавнего

времени, как дикие, так и одомашненные кошки практически отсутствовали. В этой местности процент людей с антителами к *Toxoplasma gondii* составлял 2% и менее. Исследования, проведенные в 1973 году, оценили распространенность шизофрении в этой области как одну из самых низких в мире [23, 26].

Следует отметить, что географические районы с низким средним уровнем антител к *Toxoplasma gondii* также имеют низкую распространенность шизофрении, однако не наоборот. Люди в таких странах, как Франция, Эфиопия и Бразилия имеют высокую распространенность антител к *Toxoplasma gondii*. Во Франции и Эфиопии высокие уровни инфекции, скорее всего, связаны с культурными обычаями есть недоваренное или сырое мясо; в Бразилии, высокий уровень инфицирования был приписан особенностям водоснабжения, загрязненного ооцистами, а также потреблению недоваренного мяса [3, 8, 10]. Несмотря на это, исследования распространенности шизофрении в этих странах не сообщают о высоких показателях заболеваемости. Причины отсутствия такой взаимосвязи точно не известны, однако они могут скрываться во времени или пути заражения, в серотипах преобладающих штаммов токсоплазмы в популяции, или в отсутствии другого фактора, необходимого для инфицирования.

#### **Влияние *Toxoplasma gondii* на организм**

Исследования показали, что токсоплазменная инфекция способна замедлять обучение и ухудшать память у мышей и вызывать поведенческие изменения как у мышей, так и у крыс [16, 28]. Особый интерес представляют исследования, показывающие, что зараженные крысы становятся менее осторожными, что приводит к уменьшению их естественной неприязни к запаху кошек [4]. Эти поведенческие изменения увеличивают вероятность того, что крыса будет съедена кошкой, таким образом позволяя *Toxoplasma gondii* завершить свой жизненный цикл, будучи примером эволюционной манипуляции поведением хозяина с помощью паразита.

Эксперименты на грызунах показывают, что токсоплазма вызывает поведенческие изменения у инфицированных грызунов, однако механизм, отвечающий за эти изменения, остается не совсем ясным. У исследуемых грызунов были обнаружены множественные кисты головного мозга с численным преобладанием в *amygdala* и *nucleus accumbens* [9, 25]. Эти области мозга относятся к лимбической системе и хорошо известны высоким содержанием дофамина. При этом иммуногистохимическими методами были обнаружены значительные уровни дофамина в данных кистах, а так-

же было выявлено увеличение высвобождения дофамина дофаминергическими клетками, инфицированными *Toxoplasma gondii*. Таковы результаты первого исследования, подтверждающего, что паразит может непосредственно влиять на метаболизм дофамина, чем был объяснен потенциальный механизм возникновения изменений в поведении хозяина, индуцированных токсоплазменной инфекцией.

Широко известно, что метаболизм дофамина играет центральную роль и при шизофрении, вероятно в комбинации с метаболизмом глутамата. Как именно дофаминовый дисбаланс проявляется при шизофрении, однако, до сих пор неизвестно. Основной антипсихотический препарат, который использовался для лечения шизофрении, антагонист дофамина галоперидол, также может блокировать развитие изменений поведения у *Toxoplasma gondii*-инфицированных грызунов. Вполне возможно, что повышенное накопление дофамина и его выброс, наблюдаемый при токсоплазменной инфекции, может способствовать и развитию шизофрении.

Помимо исследований на грызунах, было также изучено влияние *Toxoplasma gondii* на характеристики человеческой личности и поведения. Исследуя студентов высших учебных заведений, военных и доноров крови, Flegl и соавт. ввели ряд личностных опросников и сравнили индивидуумов с и без антител к *Toxoplasma gondii*. Зараженные мужчины оказались более целеустремленными, подозрительными, ревнивыми и безапелляционными, тогда как инфицированные женщины были более душевными и имели доминирующее Сверх-Я [7].

Влияние *Toxoplasma gondii* на когнитивные способности у людей значительно менее хорошо изучено. Было проведено исследование когнитивных функций у 290 инфицированных лиц в возрасте от 19 до 60 лет, которые не имели психических расстройств в анамнезе. Было обнаружено, что люди с серологическими признаками токсоплазменной инфекции имели значительно меньшую способность к запоминанию. С другой стороны, серостатус не был привязан к демографическим переменным, которые могут повлиять на результаты тестирования, такими как возраст, пол, раса и образование.

Токсоплазма является важной причиной абортов и мертворождений после первичного инфицирования у беременных женщин. *Toxoplasma gondii* может проникать через плаценту и инфицировать плод. Симптомы врожденного токсоплазмоза включают аномалии размеров головы (гидроцефалия или микроцефалия), внутричерепные кальцификаты, глухоту, судороги, церебральный пара-

лич, повреждение сетчатки и умственную отсталость. Некоторые осложнения врожденного токсоплазмоза не очевидны при рождении и не проявляются себя до 20–30-летнего возраста больного. Гидроцефалия [14], увеличение размера желудочков [24], а также когнитивные нарушения [22] также были отмечены у ряда лиц, страдающих шизофренией и другими психическими расстройствами.

Некоторые случаи токсоплазмоза у взрослых ассоциированы с психотическими симптомами, такими как бред и галлюцинации. В отчете о 114 случаях приобретенного токсоплазмоза было отмечено, что «психотические расстройства были очень частыми» в 24 случаях [15], среди которых выделяли слуховые, зрительные галлюцинации и нарушение мышления [27].

Симптомы психических расстройств также были выделены у лиц с сочетанием иммунодефицита и токсоплазмоза. Сообщения о таких случаях показали, что измененное психическое состояние может отмечаться в 60% случаев, при этом симптомы могут включать в себя бред, слуховые галлюцинации и нарушение мышления [13]. Другие исследования, в которых были обследованы здоровые взрослые, показали, что уровень сывороточных антител к *Toxoplasma gondii* коррелируется с изменениями поведения и психомоторных навыков [2].

#### **Особенности жизненного цикла *Toxoplasma gondii***

*Toxoplasma gondii* является внутриклеточным паразитом и принадлежит к типу *Apicomplexa*, являясь, вероятно, единственным описанным видом рода *Toxoplasma*. Жизненный цикл *Toxoplasma gondii* состоит из двух фаз. Половая стадия жизненного цикла проходит только в особях некоторых видов семейства кошачьих (дикие и домашние кошки), которые становятся первичным хозяином паразита. Бесполовая стадия жизненного цикла может проходить в любом теплокровном животном, например, в млекопитающем (в том числе в кошках) и птицах. Люди могут заразиться при контакте с кошачьими фекалиями или при употреблении в пищу недоваренного мяса. Важность этих способов передачи могут различаться в разных популяциях [12]. Индивидуальный ответ на инфицирование *Toxoplasma gondii* зависит от иммунного статуса, времени заражения и генетических характеристик хозяина [18]. *Toxoplasma gondii* может передаваться и без непосредственного контакта кошки и человека, например, через цисты в недостаточно готовом мясе, питьевую воду или почву, загрязненную ооцистами. По этой причине, вероятно, попытки выявить корреляцию между наличием антител к *Toxoplasma gondii* и контактом с кошками в анамнезе дали противоречивые результаты. С учетом

вышесказанного представляют интерес два исследования, которые оценивали контакт с кошками в детском возрасте у лиц, страдающих шизофренией. В первом исследовании из 165 родителей больных шизофренией и биполярным расстройством 51% сообщили, что у них дома была кошка во время беременности или в течение первых 10 лет жизни больных, по сравнению с 38% среди соответствующих в контрольной группе ( $P=0,02$ ) [24].

Второе исследование включало 264 матерей лиц, страдающих шизофренией или биполярным расстройством и 528 здоровых лиц в контрольных группах. Обнаружено, что в семьях, где имеется ребенок, больной шизофренией или биполярным расстройством, значительно чаще была кошка в период между рождением и 13 годами ( $P=0,0072$ ), однако не во время беременности [22].

#### **Антитела к *Toxoplasma gondii* у лиц, страдающих шизофренией**

Большое количество исследований оценивали распространенность антител к *Toxoplasma gondii* у лиц, страдающих шизофренией и другими тяжелыми психическими расстройствами. Толчком для подобных исследований послужило открытие связи врожденного токсоплазмоза и умственной отсталости. Первое исследование антител против *Toxoplasma gondii*, осуществленное на лицах с психозами, было сделано Kozar в Польше в 1953 году с использованием кожных тестов [15]. Затем было проведено еще 54 исследования, среди которых 49 сообщили, что люди с шизофренией и другими психозами имели более высокие титры антител к *Toxoplasma gondii* по сравнению с контрольной группой. [13, 27]. Интерес представляют данные анализа антител у лиц еще до начала заболевания. В исследовании приняли участие военнослужащие, у которых образцы сыворотки были доступны за период 11-ти лет до дебюта шизофрении. Было выявлено значительное повышение уровня антител у лиц, страдающих шизофренией, по сравнению с контрольной группой до начала заболевания ( $P<0,01$ ) [20].

Итак, данные вышеизложенных исследований убедительно свидетельствуют, что заражение токсоплазмозом является существенным фактором риска развития шизофрении.

**Заключение.** Таким образом, изучение роли *Toxoplasma gondii* в развитии шизофрении является крайне актуальной темой для дальнейших исследований. В связи с тем, что шизофрения является заболеванием неопределенной этиологии, выявление общих патогенетических механизмов затруднительно. Растет число эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятности ассоциации токсоплазменной инфекции и риска

розвиття шизофренії. Крім того, дослідження в області генетики і нейробиології пояснюють фізіологічні і еволюційні механізми, з допомогою яких *Toxoplasma gondii* може розмножуватися в головному мозку і приводити до зміні поведінки у млекопитаючих, забезпечиваючи тим самим теоретичну основу для психоневрологічних захворювань у людини. Тем не менше залишається ряд неразрешених питань. У ряду осіб присутствує бессимптомне носіцтво токсоплазмової інфекції, а психічні розлади реєструються лише у невеликої частини від загальної кількості заражених. Можливими факторами є генотип

хазяїна, вирулентність *Toxoplasma gondii*, а також строки і шляхи зараження. Також можливо, що *Toxoplasma gondii* є лише одним з цілої низки можливих факторів, які можуть впливати на розвиток мозку в утробі матері або в процесі розвитку дітей молодшого віку і призвести до більш пізнього психічного розладу у генетично схильних осіб.

Дальніші дослідження по даній тематичі актуальні, цілесобразні і перспективні з метою відкриття нових способів лікування шизофренії і інших психічних розладів, які можуть бути асоційовані з токсоплазмовою інфекцією.

### References

1. Psikiatriya. Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye. Pod red TB Dmitriyevoy, VN Krasnova, NG Neznanova, VYa Semke, AS Tiganova; otv red YuA Aleksandrovskii. M.: GEOTAR-Media; 2012. 624 s.
2. Avlavidov TP. Toxoplasmosis among certain groups of the population of the Varna region [in Bulgarian]. Suvr Med. 1962;13:18–23.
3. Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orifice F & Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. Emerg Infect Dis. 2003;9:55–62.
4. Berdoy M, Webster JP & Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. Proc R Soc Lond B. 2000;267:1591–4.
5. Beverley JKA. Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generations of mice [letter]. Nature 1959;183:1348–9.
6. Burmeister M, McInnis MG & Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. Nat Rev Genet. 2008;9:527–40.
7. Flegl J. Effects of *Toxoplasma* on human behavior. Schizophr Bull. 2007;33:757–60.
8. Forsgren M, Gille E, Ljungström I & Nokes DJ. *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Stockholm in 1969, 1979, and 1987 [letter]. Lancet. 1991;337:1413–4.
9. Gonzalez LE, Rojnik B, Urrea F, Urdaneta H, Petrosino P, et al. *Toxoplasma gondii* infection lower anxiety as measured in the plus-maze and social interaction tests in rats: A behavioral analysis. Behav Brain Res. 2007;177:70–9.
10. Guebre-Xabier M, Nurihign A, Gebre-Hiwot A, et al. Sero-epidemiological survey of *Toxoplasma gondii* infection in Ethiopia. Ethiop Med. 1993;31:201–8.
11. Johnson J, Suzuki Y, Mack D, et al. Genetic analysis of influences on survival following *Toxoplasma gondii* infection. Int J Parasitol. 2002;32:179–85.
12. Hall S, Ryan M & Buxton D. The epidemiology of toxoplasma infection. In Joynson DHM & Wreghitt TG (eds): Toxoplasmosis: A Comprehensive Clinical Guide. Cambridge, Cambridge University Press; 2001:85–91.
13. Jirovec O, Jindrich J, Fuchs V & Peter R. Studien mit dem Toxoplasminstest. Z Bakteriol. 1957;169:129–59.
14. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A & Eng J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. Am J Epidemiol. 1996;144:405–12.
15. Kozar Z. Badania nad toksoplazmoza wśród umysłowo chorych. Bull Inst Mar Trop Med Gdansk 1953; 5: 146–173. Summary in English: Studies of toxoplasmosis among the mentally sick. Bull Inst Marit Trop Med Gdansk. 1953;5:142–5.
16. Piekarski G. Behavioral alterations caused by parasitic infection in case of latent toxoplasma infection. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]. 1981;250:403–6.
17. Sacks JJ, Roberto RR & Brooks NF. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. JAMA. 1982;248:1728–32.
18. Sousa OE, Saenz RD & Frenkel JK. Toxoplasmosis in Panama: a 10-year study. Am J Trop Med Hyg. 1988;38:315–22.
19. Stagno S, Dykes AC, Amos CS, Head RA, Juranek DD & Walls K. An outbreak of toxoplasmosis linked to cats. Pediatrics. 1980;65:706–12.
20. Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y & Weber NS. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. Am J Psychiatry. 2008;165:99–106.
21. Torrey EF & Miller J. The Invisible Plague: The Rise of Mental Illness from 1750 to the Present. New Brunswick, NJ, Rutgers University Press, 2001.
22. Torrey EF, Rawlings R & Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. Schizophr Res. 2000;46:17–23.
23. Torrey EF, Torrey BB & Burton-Bradley BG. The epidemiology of schizophrenia in Papua New Guinea. Am J Psychiatry. 1974;131:567–572.

24. Torrey EF & Yolken RH. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats. *Schizophr Bull.* 1995;21:167–71.
25. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:6442–7.
26. Wallace GD, Zigas V & Gajdusek DC. Toxoplasmosis and cats in New Guinea. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23:8–14.
27. Wende S. Die Bedeutung der Toxoplasrose fuer die Neurologieund Psychiatrie. *Arch Psychiatr Z Neurol.* 1956;194:179–99.
28. Witting P-A. Learning capacity and memory of normal and *Toxoplasma*-infected laboratory rats and mice. *Z Parasitenkd.* 1979;61:29–51.

УДК 616.895.82:616.89.02.022

#### ДО ПИТАННЯ ПРО РОЛЬ *Toxoplasma gondii* У РОЗВИТКУ ШИЗОФРЕНІЇ

Литвинов В. С., Міщенко О. М., Міщенко М. М., Литвинова О. М.

**Резюме.** У статті проаналізовані літературні дані про ймовірні механізми взаємозв'язку шизофренії з токсоплазмозом інфекцією. Результати досліджень в області генетики і нейробіології пояснюють фізіологічні та еволюційні механізми, за допомогою яких *Toxoplasma gondii* може розмножуватися в головному мозку і призводити до зміни поведінки у ссавців, забезпечуючи тим самим теоретичну основу для психо-неврологічних захворювань у людини. У певній кількості осіб має місце безсимптомне носійство токсоплазмозом інфекції, а психічні розлади реєструються лише у невеликого відсотка від загального числа заражених. Можливими сприяючими факторами є генотип господаря, вірулентність *Toxoplasma gondii*, а також терміни і шляхи зараження.

**Ключові слова:** токсоплазмозом інфекція; шизофренія; психічні розлади.

UDC 616.895.82:616.89.02.022

#### TO THE ISSUE OF THE ROLE *Toxoplasma gondii* IN THE DEVELOPMENT OF SCHIZOPHRENIA

Lytvynov V. S., Mischenko V. S., Mischenko M. M., Lytvynova O. M.

**Abstract.** Literature data about possible mechanisms of interrelation of schizophrenia and toxoplasma infection were analyzed. High level of schizophrenia in family members of patients determines the role of genetic factors in its etiology. Numerous investigations determine the risk of schizophrenia development increases in 7–10 times in people who have the first stage of parentage with patient. Epidemiological examinations determined that toxoplasmosis can be placed in those regions or in some disease where there are not cat families. In regions where cat families occur rarely indices of distribution both toxoplasmosis and schizophrenia are low. Geographical regions with low middle level of antibodies to *Toxoplasma gondii* have low widespread of schizophrenia.

Experimental examinations detected *Toxoplasma gondii* infection is able to retard and impair the memory and caused behavior changes in mice and rats. Examinations which determine that contaminated rats will become less careful that causes rat's life decrease and leads to *Toxoplasma* distribution. Results of examinations in genetics and neurobiology determine physiological and evolutionary mechanisms due which *Toxoplasma gondii* can multiple in brain and causes the change of behavior in mammals, achieving the theoretical basis for psycho-neurological diseases in person. Results of examinations on rats determine that *Toxoplasma gondii* causes behavior changes in infected rats, formation of numerous cysts of brain with numerous amygdala and nucleus accumbens predominance. By immunohistochemical methods numerous levels of dopamine in these cysts and also increase of dopamine by infected dopaminergic cells were revealed. Data of examination confirm that parasite can affect the metabolism of dopamine, determining the change of host's behavior. It is widely known dopamine metabolism and possibly glutamate plays an important role during schizophrenia. It should be noted that increased accumulation of dopamine and its discharge can be appeared at *Toxoplasma* infection and can *Toxoplasma*-induced schizophrenia.

During the study of influence of *Toxoplasma gondii* on cognitive abilities in people who didn't have mental disorders in anamnesis it was determined that people with serological signs of *Toxoplasma*-infection have significantly smaller ability to memory.

But some issues have not been studied. Some people have symptomless toxoplasma infection and mental disorders register only in small percentage from total number of contaminated ones. And also *Toxoplasma gondii* is only one possible factor which can affect the development of brain in womb or during the process of development of infants and cause late mental disorders in genetically predisposed people.

Further investigations are actual and topical in order to develop new ways of treatment of schizophrenia and other mental disorders which can be associated with *Toxoplasma* infection.

**Keywords:** toxoplasma infection; schizophrenia; mental disorders.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування