



Дайджест СМУ РОП: наиболее интересные публикации по нейронаукам и психиатрии

СЕНТЯБРЬ 2016 года

Координатор: Касьянов Евгений Дмитриевич, врач-ординатор СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. Основатель проекта «Психиатрия & Нейронауки». Почта: ohkasyan@yandex.ru

Найдено объяснение медленному наступлению эффекта антидепрессантов

"В течение достаточно долгого времени оставалось загадкой то, почему СИОЗС требуют до двух месяцев для наступления эффекта, при том, что они связываются с их мишенями в течение нескольких минут", - сказал Rasenick, выдающийся профессор физиологии и психиатрии UCS. "Мы думали, что препараты данной группы имеют альтернативный сайт связывания, который играет важную роль в действии антидепрессантов. Мы давно подозревали, что в замедленном действии препаратов вовлечены определенные сигнальные молекулы в мембранах нейронов, называемые G-белками"

Предыдущие исследования показали, что у людей, страдающих депрессией, G-белки, ответственные за увеличение содержания цАМФ, собираются в липидных рафтах - участках мембраны, богатых холестерином. Оказываясь в рафтах, эти G-белки не имеют доступа к реализации цАМФ-сигнального пути. Длительное лечение антидепрессантами освобождает G-белки из рафтов, и рост не-рафтовой (свободной) фракции G-белков прослеживается с началом наступления клинического эффекта антидепрессантов.

Предполагается, что антидепрессанты каким-то образом модифицируют G-белки, находящиеся в липидных рафтах. При этом структурно близкие молекулы без антидепрессивного эффекта не снижали "рафтовую" фракцию G-белков.

Оригинал статьи: Samuel J. Erb, Jeffrey M. Schappi, Mark M. Rasenick. Antidepressants Accumulate in Lipid Rafts Independent of Monoamine Transporters to Modulate Redistribution of the G protein, *Gas*. Journal of Biological Chemistry, 2016; 291(38):19725-33 DOI: 10.1074/jbc.M116.727263

Скачать по ссылке: vk.com/wall-120580572_408

Нейровоспаление в патогенезе шизофрении, или зачем применяли НПВП при острых психозах

Головной мозг является иммунологически-привилегированным органом из-за наличия гематоэнцефалического барьера, защищающего нейроны. При нормальных условиях микроглия, которая является домом для иммунных клеток мозга, находится в разветвленном состоянии (т.е. "спокойном"). После травмы или воздействия провоспалительных агентов, таких как интерферон (IFN)- γ или фактор некроза опухоли (TNF)- α , микроглия активизируется и высвобождает провоспалительные цитокины, например, интерлейкины (IL)-1 β , IL-6, IFN- γ или хемокины (с-х-с motif). В микроглии также повышается экспрессия циклооксигеназы (ЦОГ-2) — фермента, участвующего в синтезе арахидоновой кислоты, что может привести к продукции

провоспалительных липидных медиаторов — простогландинов. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, активизируют астроциты, а они выпускают наружу ещё больше цитокинов и хемокинов, а также немаловажный в этом процессе глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP).

Часть выше перечисленных маркёров нейровоспаления были обнаружены в плазме больных шизофренией: два мета-анализа показали стабильное повышение IL-6, а повышение IL-1 β и TNF- α было обнаружено только в одном мета-анализе. Генетические исследования также показали связь полиморфизма главного комплекса гистосовместимости (МНС) с риском развития шизофрении. Однако исследования методом ПЭТ белка 18 kDa (TSPO), который является маркёром активации микроглии, показали смешанные результаты.

Как только появились первые данные о возможной роли нейровоспаления в патогенезе шизофрении, были сделаны попытки применения НПВП в качестве дополнения к антипсихотической терапии. Хотя некоторые исследования и обнаружили преимущества НПВП, мета-анализ 8 работ показал отсутствие влияния данной группы лекарств на продуктивные и негативные синдром по шкале PANSS. В тоже время, комбинация Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и Альфа-липоевой кислоты, которые, как считается, имеют противовоспалительные свойства, снизили уровень конверсии подпороговых психозов в первый приступ психоза у подростков, однако в других исследованиях, уже в процессе лечения шизофрении, они показали смешанные результаты .

Стоит также отметить, что пока до конца неясно связано ли нейровоспаление с развитием шизофрении или же оно является её следствием. Тем временем, появляется всё больше работ на тему нейровоспаления, так в Molecular Psychiatry вышел большой мета-анализ на тему патологоанатомических признаков воспаления головного мозга при шизофрении. Результаты, конечно, неоднозначные, но даже небольшие данные за нейровоспаление должны наталкивать на вопросы: А почему так? С чем это может быть связано? Дизайн исследования или разные методы проведения проб и обработки? Или же всё дело в шизофрении? "Шизофрения шизофрении рознь" — как заметил один мудрец. В общем, данный вопрос стоит того, чтобы его изучали, и отводили на него куда больше внимания, нежели сейчас.

Оригинал статьи: M O Trépanier, K E Hopperton, R Mizrahi N Mechawar and R P Bazinet. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. Molecular Psychiatry 2016;21(8):1009-26; doi:10.1038/mp.2016.90

Ссылка на статью в открытом доступе: www.nature.com/mp/journal/v21/n8/full/mp201690a.html

Нейровоспаление при шизофрении: новые ПЭТ-исследования головного мозга

Имеющиеся данные указывают на то, что иммунная система активно участвует в работе мозга. Было высказано предположение, что микроглия, которая является хранилищем иммунных клеток в ЦНС, способствует процессу нейровоспаления, освобождая цитокины и активные формы кислорода. Кроме того, считается, что нейровоспаление сопровождает многие нервно-психические расстройства, в т.ч. шизофрению.

Новое исследование, проведённое группой учёных из Университета Торонто, свидетельствует об обратном. Их результаты говорят о том, что у нелеченных пациентов с диагнозом первого приступа психоза не происходит активации микроглии. Научная работа была опубликована 9 сентября в The American Journal of Psychiatry.

О похожих выводах чуть ранее сообщили и голландские учёные. Они не выявили существенных различий в активации микроглии в различных регионах мозга между пациентами с психотическими расстройствами и контрольной группой. Их результаты были опубликованы 31 августа в NPJ Schizophrenia.

Для оценки нейровоспаления в паренхиме головного мозга учёные в обоих исследованиях использовали позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Известно, что активация микроглии ассоциируется с увеличением TSPO. Канадские учёные использовали TSPO радиолиганд второго поколения [18F]FEPPA для оценки активации микроглии в дорсолатеральной префронтальной коре и гиппокампе, тогда как команда из Нидерландов использовала для измерения TSPO в лобной коре, височной коре, теменной коре, стриатуме и таламусе (R)-[11 C]PK11195.

Результаты свидетельствуют о том, что нет никаких доказательств повышенной активации микроглии при исследовании дорсолатеральной префронтальной коры и гиппокампа с помощью [18F]FEPPA, также как и в пяти различных областях мозга с измерением связывания (R)-[11 C]PK11195 у больных в состоянии психоза по сравнению с контрольной группой.

Голландские учёные отметили, что антипсихотическая терапия могла повлиять на результаты исследования. Однако канадские учёные не нашли различий в активации микроглии как у пациентов, принимающих антипсихотики, так и у лиц, которые на момент исследования не получали терапию. «Процесс нейровоспаления может иметь место быть в раннем периоде шизофрении, например, во время состояния повышенного риска психоза, или же может присутствовать только в определённой субпопуляции пациентов» - пришли к выводу канадские учёные.

Оригинал статьи:1) Hafizi S, Tseng HH, Rao N, et al. Imaging microglial activation in untreated first-episode psychosis: a PET study with [18F]FEPPA. Am J Psychiatry. 2016; appiajp201616020171. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171.

2) van der Doef TF, de Witte LD, Sutterland AL, et al. In vivo (R)-[11C]PK11195. PET imaging of 18kDa translocator protein in recent onset psychosis. NPJ Schizophr. 2016; 31;2:16031. doi: 10.1038/npjshz.2016.31

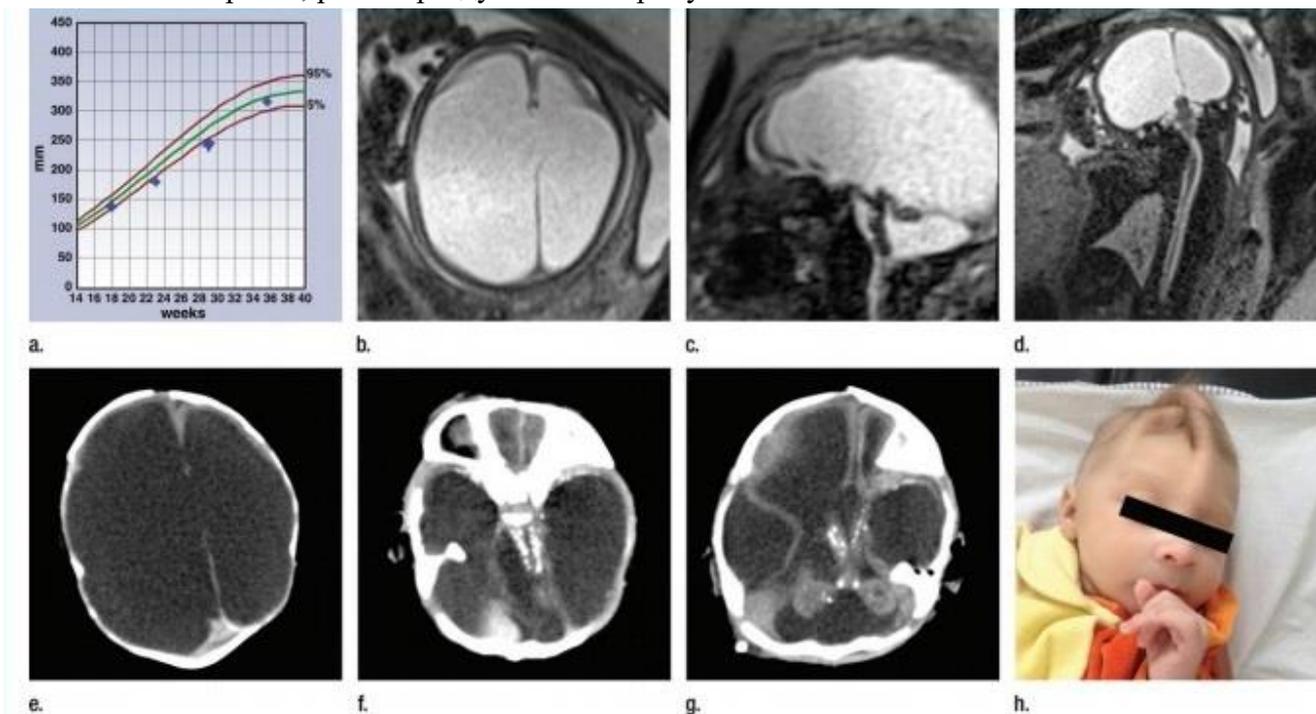
Скачать по ссылке: vk.com/wall-120580572_678

Учёные впервые обнаружили, как выглядит мозг детей и эмбрионов, пораженный вирусом Зика

«Медицинские изображения — обязательное условие для обнаружения и диагностики структурных изменений, связанных с инфекцией, особенно в центральной нервной системе», — заявила ведущий автор отчета Фернанда Товар-Молл (Fernanda Tovar-Moll). Всего медики обследовали 17 эмбрионов (и новорожденных), в тканях которых нашли вирус Зика, и 28 эмбрионов с подозрением на инфекцию. Обследование проводилось методами МРТ плода, постнатальной томографии головного мозга и в некоторых случаях ультразвука. Аномалии в развитии мозга в обеих когортах оказались примерно одинаковыми.

Почти всех эмбрионов и новорожденных отличала вентрикуломегалия (расширение желудочков головного мозга). У 94 и 79 процентов представителей первой и второй когорты соответственно обнаружили патологии мозолистого тела — сплетения нервных волокон, соединяющих правое и левое полушарие головного мозга. Почти у всех младенцев объем тканей мозга оказался аномально низким. Наконец, черепа младенцев производили впечатление

«съезжившихся»: по мнению медиков, это связано с прогрессирующей атрофией мозга, а также с сжатием этого органа, ранее «раздутого» вентрикуломегалией.



МРТ-изображение мозга плода беременной женщины с диагностированной инфекцией вируса Зика, а также КТ-изображение на первом месяце жизни младенца и его фотография (Patricia Soares de Oliveira-Szejnfeld / Radiology, 2016; 281(1):203-18)

Вирус Зика относится к флавивирусам и вызывает у людей лихорадку с одноименным названием. Заболевание обычно передается легко, однако сравнительно недавно стало известно о том, что инфекция способна вызвать тяжелые нарушения в развитии эмбрионов, в том числе микроцефалию. Эта врожденная болезнь выражается в значительном уменьшении размеров черепа и головного мозга и проявляется умственной отсталостью. 1 февраля Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала, что быстро распространяющийся вирус лихорадки Зика — угроза мирового масштаба, и объявила о введении режима чрезвычайного положения.

Оригинал статьи: Patricia Soares de Oliveira-Szejnfeld, Deborah Levine, Adriana Suely de Oliveira Melo, Melania Maria Ramos Amorim, Alba Gean M. Batista, Leila Chimelli, Amilcar Tanuri, Renato Santana Aguiar, Gustavo Malinger, Renato Ximenes, Richard Robertson, Jacob Szejnfeld, Fernanda Tovar-Moll. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. Radiology, 2016; 281(1):203-18
DOI: 10.1148/radiol.2016161584

Источник: www.sciencedaily.com/releases/2016/08/160823125159.htm

Скачать по ссылке: vk.com/wall-120580572_560

Доказано наследование повышенного риска возникновения депрессии

Группа исследователей из США сообщила о более высокой распространенности депрессивных симптомов в потомстве родителей, бабушек и дедушек, у которых

диагностировали большое депрессивное расстройство (БДР), по сравнению с таковой в контрольной группе. Работа опубликована в JAMA Psychiatry.

Хотя в исследовании принимало участие относительно мало семей (N=62), это первое ретроспективное когортное исследование, изучающее непосредственно членов семьи в трёх поколениях. Все данные были собраны в период между 1982 и 2015 гг. Биологические дети депрессивных родителей имели двукратное увеличение риска возникновения БДР (HR, 2.02; 95% CI, 1.08-3.79; P=0.03), зависимости от психоактивных веществ (HR, 2.96; 95% CI, 1.24-7.08; P=0.01) и суицидальных мыслей (HR, 2.44; 95% CI, 1.28-4.66; P=0.007) по сравнению с теми детьми, у родителей которых не было депрессии. "Данная специфика передачи депрессии через три поколения может сформировать группу однородной выборки для исследования биологических маркеров" — отмечают сами авторы. Таким образом, было документально подтверждено, что эпигенетические изменения, которые появляются в результате стресса, передаются из поколения в поколение и влияют на развитие нервно-психических нарушений у потомства. Данная концепция может объяснить высокую распространенность нервно-психических расстройств, связанных со стрессом, например, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) у потомков людей, переживших Холокост, в сравнении с остальной популяцией.

Оригинал статьи: Weissman MM, Berry OO, Warner V, Gameroff MJ, Skipper J, Talati A, Pilowsky DJ, Wickramaratne P. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression. JAMA Psychiatry, August 2016; 1;73(9):970-7
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1586

Скачать по ссылке: vk.com/wall-120580572_514

Генетика депрессивных расстройств: современные данные

Генетические исследования человека выявили, что наследуемость большого депрессивного расстройства (БДР) составляет, примерно, 35-40%. Полногеномный поиск ассоциаций позволил выявить несколько генов-кандидатов, которые влияют на риск развития депрессии, например, ACSM110 и BDNF11.

FK506-связывающий белок 51 (FKBP5) находится в хромосоме 6p21.31 (GRCh38), в области, связанной с развитием психозов. Однако он (также как и ACSM110, BDNF11) связан с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, и участвует в регуляции чувствительности глюкокортикоидных рецепторов и уровня кортизола. Учитывая данные о связи с ГГН-осью, было проведено исследование, где была выявлена связь FKBP5 с риском развития БДР. Однако в других исследованиях с участием испанского, шведского и итальянского населения учёным не удалось подтвердить этой связи.

Противоречивые результаты генетических исследований могут быть связаны с гетерогенностью БДР, а также аллельными различиями между народами. Кроме того, размеры выборки были относительно небольшие. Представленный выше мета-анализ позволил объединить данные из различных исследований.

Так, для дальнейшего изучения связи между аномалиями FKBP5 и риском развития БДР учёные провели мета-анализ четырёх общих полиморфизмов (rs1360780, rs4713916, rs3800373 и rs755658). Общая выборка состояла из 12491 лиц с диагнозом БДР и 14091 здоровых людей. Их результаты показывают, что определённые полиморфизмы в FKBP5 связаны с БДР, а именно: rs1360780 Т-аллель ($Z = 2,95$, $P = 0,003$, $OR = 1,062$, 95% CI 1.02-1.11) и rs3800373 С-аллель ($Z =$

3,05, $P = 0,002$, $OR = 1,070$, 95%, $CI 1.02-1.12$) были значительно связаны с депрессивным расстройством.

Оригинал статьи: Shuquan Rao, Yao Yao, Joanne Ryan, Tao Li, Duan Wang, Chuan Zheng, Yong Xu & Qi Xu. Common variants in FKBP5 gene and major depressive disorder (MDD) susceptibility: a comprehensive meta-analysis. Scientific Reports, 2016; 6:32687. doi: 10.1038/srep32687

Статья в открытом доступе: www.nature.com/articles/srep32687

Обнаружена нейробиологическая основа ангедонии и психомоторной заторможенности при депрессии

Коллектив учёных из Атланты (США) выяснил какие нейронные механизмы связаны с явлениями ангедонии и психомоторной заторможенности при депрессии. В результате исследования было обнаружено, что нейровоспаление при депрессии сопровождается снижением функционирования системы вознаграждения, что и приводит к описанным выше симптомам. Исследование было опубликовано в *Molecular Psychiatry*.

Депрессия связана с изменением в кортикостриарной системе вознаграждения. Одним из патофизиологических механизмов, который может на это влиять, является воспаление. Биомаркёры воспаления (например, цитокины и С-реактивный белок (СРБ)) достоверно повышены у пациентов с депрессией. Кроме того, воспаление снижает нейронную активность и высвобождение дофамина в областях мозга, связанных с вознаграждением, что может быть связано со сниженной мотивацией и ангедонией. Таким образом, в данном исследовании изучалось насколько влияет воспаление при депрессии на кортикостриарные пути вознаграждения, а следовательно и на уровень дефицита мотивации и целенаправленного моторного поведения.

Учёные выяснили, что повышение СРБ связано с уменьшением связи между вентральным стриатумом и вентромедиальной префронтальной корой (vmPFC) ($p < 0,05$), что коррелирует с повышенной ангедонией ($R = -0.47$, $P = 0.001$), а снижение связи между дорсальным стриатумом и vmPFC вместе с дополнительной моторной корой (SMA) коррелирует с повышенной психомоторной заторможенностью ($R = -0.35$, $P = 0.015$).

По мнению авторов, данное исследование может послужить основой для формирования фармакологической стратегии, направленной на борьбу с нейровоспалением, не только при психических расстройствах, но и при некоторых терапевтических заболеваниях.

Оригинал статьи: J C Felger, Z Li, E Haroon, B J Woolwine, M Y Jung, X Hu and A H Miller. Inflammation is associated with decreased functional connectivity within corticostriatal reward circuitry in depression. *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 1358–1365; doi:10.1038/mp.2015.168.

Статья в открытом доступе: www.nature.com/mp/journal/v21/n10/full/mp2015168a.html

Аномалии белого вещества и клиническая тяжесть симптомов шизофрении

По данным недавнего исследования, опубликованного в *NeuroImage Clinical*, отклонения в микроструктуре белого вещества в моторных трактах, а также префронтальной коре и правой височной доле у пациентов с диагнозом шизофрении связаны с тяжестью таких клинических

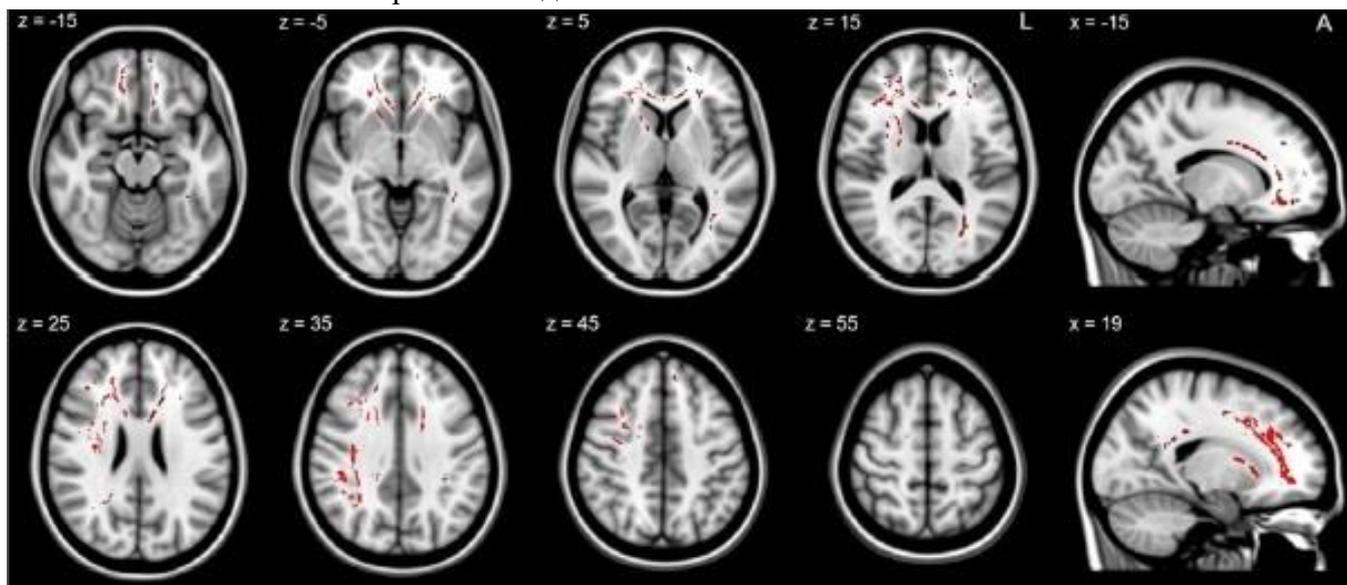
симптомов, как патологическое психомоторное поведение и негативные симптомы, соответственно.

Обширные аномалии белого вещества в головном мозге пациентов с шизофренией были известны ещё давно, однако у учёных не было доказательств для установления прямой связи между структурными изменениями мозга и клиническими проявлениями шизофрении. Пациенты с шизофренией часто имеют сочетание негативных (апатия, низкая мотивация и «плоский аффект»), позитивных (бред, галлюцинации), когнитивных (дисфункции обучения, памяти, внимания и исполнительной функции), а также двигательные (аномальные непроизвольные движения, психомоторная заторможенность, мягкие неврологические знаки) симптомов.

Ранее сообщалось, что аномалии волокон белого вещества способствуют нарушению функций различных когнитивных областей у пациентов с хроническими нервно-психическими заболеваниями. Имеющиеся данные также показывают, что пациенты с «первичными» негативными симптомами шизофрении при проведении диффузно-тензорной МРТ (DTI) имеют более низкие значения фракционной анизотропии в многочисленных областях мозга, включая префронтальную кору, височную долю, нижнюю лобную извилину и мозолистое тело. Кроме того, эти значения имеют отрицательную корреляцию с негативными симптомами по шкале PANSS.

В текущем исследовании учёные использовали диффузно-тензорную МРТ для визуализации белого вещества мозга у 40 пациентов (15 женщин) с диагнозами шизофрения (77,5%), шизофреноформное расстройство (17,5%) и шизоаффективное расстройство (5%). Целью исследования было изучение связей между микроструктурой белого вещества и степенью тяжести пяти основных симптомов шизофрении из DSM-5 (т.е. бред, галлюцинации, дезорганизованная речь, патологическое психомоторное поведение и негативные симптомы).

Результаты исследования показали, что аномалии в микроструктуре белого вещества связаны только с двумя из пяти симптомов шизофрении. Так, аномалии в структуре белого вещества мозга в префронтальной коре и правой височной доле были связаны с выраженностью негативных симптомов, а отклонения в моторных трактах оказались связаны с тяжестью патологического психомоторного поведения.



Связь микроструктуры белого вещества и негативных симптомов (P.V. Viher et al. / *NeuroImage: Clinical* 12 (2016) 93–99).

Что касается других трёх симптомов шизофрении (т.е. бред, галлюцинации, дезорганизованность речи), то учёные сообщили об отсутствии значимой связи между ними и

структурой белого вещества. «Нейробиологический субстрат этих трёх дименсий слишком сложен, чтобы быть отображённым на данном этапе развития».

Оригинал статьи: Viher PV, Stegmayer K, Giezendanner S, et al. Cerebral white matter structure is associated with DSM-5 schizophrenia symptom dimensions. *Neuroimage Clin.* 2016;12:93-99. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.06.013

Скачать по ссылке: vk.com/wall-120580572_716