



СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПСИХИАТРОВ

# НОВОСТИ

ПСИХИАТРИИ  
&  
НЕЙРОНАУК

ВЫПУСК #3, ДЕКАБРЬ, 2017

СМУ РОП: [SMU.PSYCHIATR.RU](http://SMU.PSYCHIATR.RU)  
ПСИХИАТРИЯ И НЕЙРОНАУКИ: [PSYANDNEURO.RU](http://PSYANDNEURO.RU)

# НОВОСТИ ПСИХИАТРИИ И НЕЙРОНАУК

## **Редактор:**

Касьянов Евгений Дмитриевич (Санкт-Петербург, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева)

## **Научный редактор:**

к.м.н. Федотов Илья Андреевич (Рязань, РязГМУ)

## **Обзоры статей подготовили:**

Филиппов Дмитрий Сергеевич (Санкт-Петербург, СПбГУ)

Чеснокова Ольга Ивановна (Санкт-Петербург, ГПБ№6)

Коровин Алексей Сергеевич (Москва, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Мартемьянов Екатерина Олеговна (Москва, МГУ)

Долгов Владислав Владимирович (Нижний Новгород, НижГМА)

## **Дизайн обложки:**

Пушкарёв Михаил Сергеевич (Санкт-Петербург, СПбГУ)

*«Новости психиатрии и нейронаук – сборник обзоров на одни из самых последних и интересных статей в области психиатрии, неврологии и других наук, изучающих головной мозг, подготовленный Советом молодых учёных Российского общества психиатров совместно порталом «Психиатрия & Нейронауки». В данном выпуске Вы встретите множество интересного материала по биологической психиатрии, когнитивным наукам, клинике и фармакотерапии психических расстройств, а также Вы сможете прочитать интереснейшие работы по философии нейронаук, где поднимаются важные вопросы о сознании, влиянии культуры на психическое здоровье и эволюционном развитии психиатрии»*

**ЛЮБАЯ ЧАСТЬ СБОРНИКА МОЖЕТ БЫТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕНА ТОЛЬКО С УКАЗАНИЕМ ССЫЛКИ  
НА ПЕРВОИСТОЧНИК**

SMU.PSYCHIATR.RU

PSYANDNEURO.RU



## **I.      **Фундаментальные нейронауки****

- 1** Вклад нейроиммунологии и нейроэпигенетики в формирование половых различий мозга
- 15** Молекулярная нейронаука в XXI веке
- 18** Нейрональные корреляты соматоформных расстройств: мета-анализ нейровизуализационных исследований
- 20** Постинсультные депрессии при поражении лобной доли
- 25** Новые данные о причинах развития деменции при болезни Паркинсона
- 26** Влияние половых различий на развитие депрессии
- 26** Связь пищевого статуса и уровня интеллекта
- 29** Структурные аномалии обонятельной системы у лиц с высоким риском развития психоза
- 31** Генетические маркёры резистентной депрессии
- 31** Генные аномалии в патогенезе болезни Паркинсона: предварительные результаты общегеномных исследований (2015-2017 г.)
- 33** Нейрональные корреляты функционального исхода при шизофрении
- 34** От мышей к приматам: опыт применения вирусного вектора в изучении мультисистемной атрофии

## **II.     **Клиническая психиатрия и неврология****

- 36** Галлюцинации при шизофрении и других психических расстройствах: сходства и различия

**38** Негативная симптоматика: трансдиагностический взгляд

**42** Новая классификация эпилепсии: 63 типа припадков

**43** Биполярное аффективное расстройство с быстрыми циклами и связь с лунными фазами: миф, случайность или закономерность (результаты пилотного исследования).

**44** Предикторы благоприятного исхода у молодых людей с первым психотическим эпизодом

**45** Гиперпролактинемия при первом психотическом эпизоде

**46** Эффективность глубокой стимуляции мозга: результаты французского исследования (1978-2017 г.)

**48** Эпизодическая память и динамическое социальное взаимодействие у лиц с шизофренией

**49** Шизофрения и коморбидная соматическая патология

**51** Семьи с повышенным риском развития шизофрении

**52** Факторы риска суицидальности у пациентов с шизофренией

**53** Материнская инфекция и анемия как предрасполагающие факторы к шизофрении: связь с дефицитом цинка

**54** Депрессия и шизофрения: причина, следствие или трансдиагностическая проблема?

**55** Слуховые галлюцинации у здоровых лиц и континуальная модель психоза

**56** Факторы риска раннего и позднего начала шизофрении

**57** Двигательные дисфункции как промежуточный фенотип при шизофрении и других психотических расстройствах

**60** Вторичная негативная симптоматика

### **III. Фармакотерапия**

**62** Изучение эффективности антипсихотического лечения среди 29823 пациентов с шизофренией

**63** О роли психообразования в лечении лиц с психическими расстройствами

**65** Длительное лечение антидепрессантами негативных симптомов при шизофрении — исследование ACTIONS

**66** Пятикратное увеличение риска рецидива при обрыве антипсихотической терапии

### **IV. Общее развитие психиатрии и нейронаук**

**67** О чём писались самые влиятельные статьи в нейронауках?

**68** 10 самых важных изменений в психиатрии после второй мировой войны

### **V. Обзоры и рефераты**

**69** Кризис психофармакологии: этому миру нужны новые таблетки

**71** Страх площади: как придумали термин агорафобия

**74** Почему обсессивно-компульсивное расстройство больше не относится к тревожным расстройствам

**77** Когда мозг боится, а человек этого не осознает

**79** Серотониновый коктейль («Serotonin cocktail»)

**81** Психиатрия: какой в этом смысл?

**87** Расстройства личности в МКБ-11

**93** Самочувствие для феноменолога и психиатра

**100** Переименование шизофрении

**107** Роль эпигенетики в психиатрии  
Лауреаты Нобелевской премии 2017 года  
в области физиологии и медицины

**110** Нейрогенез и роstralный миграционный тракт

# ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ НЕЙРОНАУКИ

## ВКЛАД НЕЙРОИММУНОЛОГИИ И НЕЙРО-ЭПИГЕНЕТИКИ В ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ МОЗГА

Исторически складывалось так, что исследования направленные на изучение половых различий в строении мозга и поведении не были так уж важны для нейронаук, и обсуждались в достаточно узкой и скромной рубрике, посвященной «репродуктивной эндокринологии». Проблема заключалась в том, что эта область ниши была сосредоточена только на нейрофизиологии овуляции и лактации, а также на поведении спаривания и воспитания. Тем не менее, все же появлялись публикации о различиях мужчин и женщин по нерепродуктивным параметрам, таким как эффективность обучения и соответствующим нейрофизиологическим коррелятам.

Параллель с исследованиями на животных была проведена после появления функциональной МРТ (фМРТ), которая позволяет оценивать деятельность мозга человека в режиме реального времени и предоставляет, наконец, возможность пересмотреть вечный вопрос: «А думают ли мужчины и женщины по-разному?». Исследования с использованием фМРТ, выявляющие подобные различия, включают задачи, оценивающие вербальное воспроизведение, пространственное обучение, невербальное мышление, распознавание эмоций, уровень страха и тревоги, ответ на сексуальные стимулы, а также влияние стресса на выполнение большинства из этих задач. Аналогичным образом, появление диффузионной спектральной томографии выявило наличие половых различий в строении коннектома: у девушек и молодых женщин отмечались более выраженные межполушарные связи, тогда как у мальчиков и юношей оказались более развитыми внутриполушарные соединения. В последующих исследованиях было обнаружено, что мужчины лучше справлялись с обработкой сенсомоторных задач, что коррелировало с

более высокой выраженностью связей между моторными и сенсорными центрами коры, тогда как женщины показывали лучшие результаты при выполнении задач, связанных с социальным познанием и невербальными рассуждениями, что объяснялось за счет более развитых связей между подкорковыми областями полушарий.

Споры о достоверности использования нейровизуализации для оценки половых различий у людей ведутся и по сей день, и, вероятно, продолжатся в течение многих лет. Эта проблема особенно заметна при рассмотрении понятие гендера. Гендер — это уникальная, свойственная лишь человеку конструкция, которая сочетает в себе самосознание собственного пола и социальную осведомленность, включая влияние культурных норм, неявного предвзятого отношения и родительских ожиданий. Это понятие значительно затрудняет выделение чисто биологического вклада в половые различия в человеческом мозге и поведении. Действительно, некоторые утверждают, что мы не должны даже пытаться этого делать, поскольку научные исследования, базированные даже на хорошо укоренившихся стереотипах, могут принести больше вреда, чем пользы.

Несмотря на эти законные опасения, есть две причины, по которым по-прежнему следует учитывать биологический вклад. Во-первых, исследования на животных показывают, что пол является решающей переменной, которая модулирует фундаментальные нейробиологические процессы на различных уровнях: от нейрогенеза до физиологии синапса. Во-вторых, клинические исследования недвусмысленно демонстрируют разницу в распространенности и тяжести нейропсихиатрических, неврологических и нейродегенеративных расстройств в зависимости от пола (**таб. 1**). Этот гендерный перекоп заметно смещается на протяжении всей жизни: так, среди мальчиков описанные нарушения гораздо чаще возникают в более раннем возрасте и

имеют менее благоприятных прогноз, в то время как женщины непропорционально чаще страдают от этих расстройств во взрослом возрасте. Эти примеры обязывают нас исследовать биологические различия мужчин и женщин, влияющие на течение

и риск развития различных расстройств, а также события, происходящие в ходе развития человеческого организма, которые приводят к этим биологическим расхождениям.

**Таблица 1.** Половые различия в протекании нейропсихиатрических, неврологических и нейродегенеративных состояний

Состояние	Половые различия в распространенности	Половые различия в дебюте	Фенотипические половые различия
<i>Нейропсихиатрические расстройства, связанные с нарушениями развития</i>			
Расстройства аутистического спектра	В 4-5 раз чаще встречаются у мужчин, чем у женщин	—	Более выраженная социальная дезадаптация у мужчин. Более выражены аффективные нарушения у женщин
Расстройства поведения Опозиционное вызывающее расстройство личности	В 3 раза чаще у мужчин, чем у женщин	Более ранний дебют у мужчин	Более выражены экстернализационные симптомы у мужчин. Более выражены аффективные нарушения у женщин
Синдром дефицита внимания с гиперактивностью	В 2-3 раза чаще у мужчин	—	Больше гиперактивности, экстернализации и импульсивности у мужчин. Больше интернализации, нарушений внимания и интеллектуальных нарушений у женщин.
Шизофрения	В 1,42 раза чаще у мужчин	Более ранний дебют у мужчин (более поздний характерен для женщин)	Чаще наблюдаются нарушения речи, продуктивная симптоматика более выражена и более тяжелое течение у мужчин. У женщин чаще аффективная симптоматика
<i>Неврологические нарушения развития</i>			
Дислексия и/или нарушения чтения	В 2-3 раза чаще у мужчин	—	—
Заикание	В 2,3 раза чаще у мужчин	Дебют в подростковом возрасте в 4 раза чаще	—

		++у мужчин	
Синдром Туррета	В 3-4 раза чаще у мужчин	Более раннее начало у мужчин	Более выраженная тяжесть тиков во взрослом возрасте у женщин
<i>Нейропсихиатрические расстройства с дебютом во взрослом возрасте</i>			
Большая депрессия	Нет различий до наступления пубертата, в 2 раза чаще у женщин в постпубертате	—	—
Биполярное расстройство	БАР I — нет различий БАР II — чаще у женщин	Более раннее начало у мужчин	взаимодействие генотип—пол
Генерализованное тревожное расстройство	В 2 раза чаще у женщин	—	—
Паническое расстройство	В 2,5 раз чаще у женщин	—	—
ОКР	В 1,5 раз чаще у женщин	—	—
ПТСР	В 2 раза чаще у женщин	—	Чаще у женщин как следствие детской психотравмы
Нервная анорексия	В 3 раза чаще у женщин	Неизвестно	—
Булимия	В 3-4 раза чаще у женщин	—	—
Алкоголизм и злоупотребление ПАВ	Чаще у мужчин	Более раннее начало у женщин	Аддикция у женщин развивается быстрее
<i>Неврологические состояния взрослого возраста</i>			
Мигрень	Нет различий до наступления пубертата, в 3 раза чаще у женщин в постпубертате	—	—
Инсульт	Чаще у мужчин	У мужчин	—

	в возрасте до 85, но чаще у женщин после 85 лет	в среднем на 4 года раньше	
<i>Нейродегенеративные заболевания</i>			
Болезнь Альцгеймера	В 1,5-2 раза чаще у женщин, особенно в популяции старше 80	Более раннее начало у женщин	У женщин выявляется больше нейрофибрилярных клубков, больше глобальных нарушений. Есть корреляция с клиническим состоянием
Рассеянный склероз	В 2 раза чаще у женщин	Более раннее начало у женщин	Тяжелее протекает у мужчин
Болезнь Паркинсона	В 1,5 раза чаще у мужчин	У мужчин в среднем на 2 года раньше	—
Боковой амиотрофический склероз	В 3 раза чаще у мужчин	Более раннее начало у мужчин	—
Миастения	В 4 раза чаще у женщин	Более раннее начало у женщин	—

Цель данного обзора состоит в том, чтобы осветить последние данные, выявляющие факторы гендерной устойчивости и предрасположенности. Половые различия в мозге обнаруживаются на макро- и микроуровне: целые области мозга могут варьироваться по размеру в зависимости от пола. Могут различаться как число конкретных типов клеток, так и величина проекций между областями мозга и внутри них. Даже пути передачи сигнала могут заметно отличаться в зависимости от пола. отождествление этих половых различий с конкретным поведением и физиологическими ответами наиболее легко достигается в случаях непосредственно связанных с размножением и процессами регулирующими высвобождение лютеинизирующего гормона из передней доли гипофиза. Хотя может показаться, что между репродуктивным поведением и нейропсихиатрическими, неврологическими и нейродегенеративными заболеваниями мало общего, мы утверждаем, что обнаружение основополагающих механизмов, устанавливающих эти половые

различия, может дать нам важную информацию об источниках гендерной предрасположенности и устойчивости к указанным расстройствам.

### **Механизмы половой дифференциации**

*Половые гормоны и раннее «программирование».*

Известно, что репродуктивное поведение взрослых самцов и самок зависит от профиля половых гормонов, который уникален для каждого пола. Мужчины имеют более высокий уровень циркулирующего тестостерона, вырабатываемого яичком, тогда как у женщин наблюдаются циклические колебания уровней эстрогенов и прогестинов, вырабатываемых яичником. В идеальных лабораторных условиях самцы всегда сексуально активны, тогда как самки с готовностью идут на спаривание лишь во время овуляции. Еще один момент, который стоит упомянуть — гормональная среда взрослых и их репродуктивная деятельность



напрямую зависит от программирования на ранней стадии жизни, что описано с помощью концепции, которая исторически упоминается как организационно-активационная гипотеза.

У самцов грызунов это программирование инициируется пренатально, когда эмбриональные семенники производят андрогены, которые достигая мозга, в больших количествах превращаются в эстрогены и инициируют маскулинизацию мозга. Как самцы, так и самки экспрессируют высокие уровни стероидсвязывающего глобулина афетопротейна, который изолирует мате-

ринские эстрогены, присутствующие в крови плода, тем самым защищая мозг от влияния стероидов матери. Поскольку женский эмбриональный яичник остается в состоянии покоя, связывание материнских эстрогенов приводит к тому, что только самцы испытывают на себе влияние интрацеребрального эстрогена (в результате ароматизации тестикулярных андрогенов). Если афетопротейна по каким-то причинам становится мало, материнский эстрадиол беспрепятственно проникает в мозг плода, и если это происходит в критический период, самки впоследствии становятся маскулинизированными.

**Рисунок 1.** Раннее «программирование» полового развития



Процессы маскулинизации и феминизации мозга происходят в так называемый критический период (рис. 1). У грызунов критический период начинается пренатально во время всплеска продукции андрогенов у самцов. Конец критического периода определяется как время, в течение которого женский фенотип больше не может быть трансформирован в мужской путем введения экзогенных стероидных гормонов. У крыс и мышей он составляет от одной недели до 10 дней после рождения. Существование этого критического окна является инструментом для изучения процесса маскулинизации. Введение самкам крыс тестостерона или его ароматизированного метаболита, в течение 1 или 2 дней сразу после рождения вызывает активацию большинства (хотя и не обязательно всех) тех же

профилей экспрессии генов и клеточных сигнальных каскадов, которые обычно встречаются у плодов-самцов в матке. Несмотря на то, что эта модель маскулинизации далека от идеальной, она обеспечивает превосходное средство для воспроизведения как краткосрочных и долгосрочных последствий половой дифференциации мозга, которые изучаются путем сравнения самцов, самок и маскулинизированных самок. Существует, по-видимому, отдельный чувствительный период для феминизации головного мозга грызунов, который происходит через несколько недель после рождения, однако до сих пор он остается малоизученным. В дополнение к последствиям воздействия половых гормонов на развитие мозга, многие половые различия у взрослых животных (и, вероятно, у людей то-

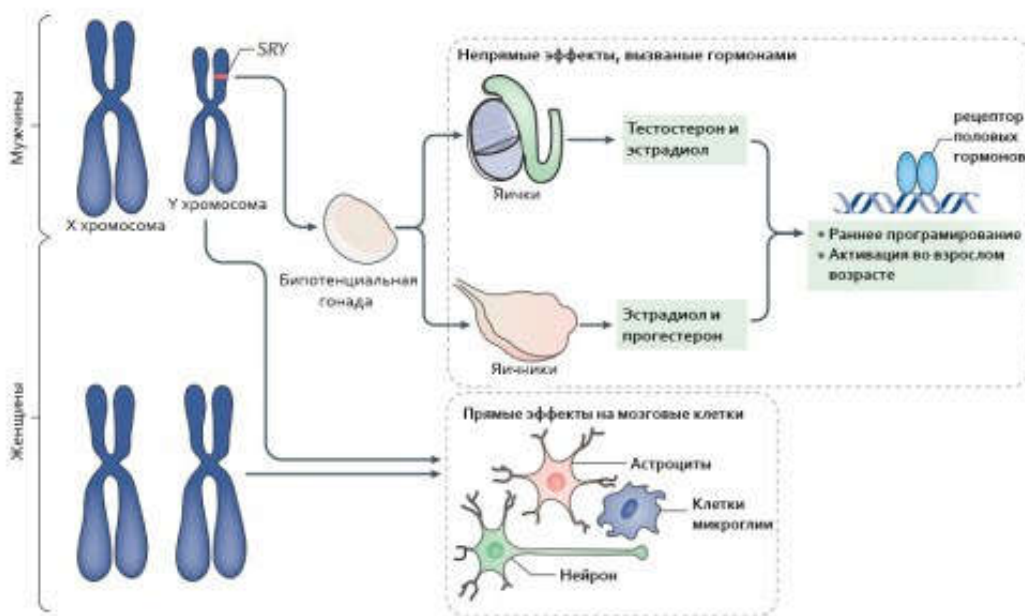
же) являются результатом различной гормональной среды гонад, которые каждый испытывает в зрелом возрасте. Они часто упоминаются как «активирующие» гормональные эффекты, которые могут зависеть от предшествующих организационных гормональных эффектов.

*Хромосомный набор: XX и XY тоже имеют значение.*

Не все гормональные эффекты у взрослых predeterminedены развитием, и не все половые различия обусловлены гормонами. Хромосомный набор также является важнейшим фактором, влияющим на половые различия в мозге и поведении (рис. 2). По-

тенциал прямых эффектов половых хромосом можно заметить при сравнении нервных стволовых клеток, полученных из эмбрионов мышей разного пола. В образцах, собранных еще до начала выработки половых гормонов, между женскими (XX) и мужскими (XY) стволовыми клетками были найдены различия в более чем 100 транскриптах. Стволовые клетки обоих полов реагировали на введение тестостерона, но что интересно, ответ происходил совершенно по-разному: при исследовании клеток с кариотипом XX была выявлена разница, измерявшаяся тысячами транскриптов. Таким образом, женские клетки демонстрировали более выраженный ответ.

**Рисунок 2.** Прямое и непрямое влияние половых хромосом на развитие мозга



Ген SRY, расположенный на Y-хромосоме, который наиболее известен своей ролью в развитии яичка, также способствует производству катехоламинов дофаминергическими нейронами черного вещества мышей и клетками NT2 человека. Ген SRY является признаком истинного полового диморфизма, поскольку его носителями являются исключительно мужчины. Предполагается, что это способствует повышению восприимчивости мужчин к расстройствам, связанным с дисрегуляцией дофамина обмена, такими как болезнь Паркинсона и шизофрения.

Генетически модифицированная линия мышей, у которых SRY был перенесен из Y-хромосомы в аутосому, позволяет создавать XX особей с семенниками и XY с яичниками, тем самым разделяя половой генотип и фенотип гонад. Этот мощный инструмент, называемый четырехъядерным генотипом, показал, что множественные половые различия в поведении и морфологии мозга могут быть последствием половых особенностей хромосомного набора, а не фенотипического строения гонад. К таким различиям относятся встречаемость дефектов нервной трубки, разница в восприятии боли и другие дополнительные фенотипы.

Четырехъядерный генотип также использовался, для выделения источника повышенной предрасположенности женщин к аутоиммунным нарушениям, с упором на рассеянный склероз (который легко моделируется у грызунов в модели, называемой экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом). Мыши с кариотипом ХХ демонстрировали более выраженную тяжесть симптомов и степень демиелинизации по сравнению с ХУ-мышью, независимо от фенотипа гонад, предполагая тем самым генетическое происхождение заболевания. Однако важно отметить, что четырехъядерный генотип включает в себя каждую клетку в организме, что усложняет разделение эффектов на периферии от тех, что базируются в ЦНС. Эта головоломка была решена с помощью трансплантации костного мозга для создания субъектов с нервной системой ХХ и периферийной иммунной системой ХУ и наоборот, тем самым было выявлено, что нервная система ХУ более чувствительна к повреждениям, чем ХХ. Противоположные эффекты половых хромосом дополняют модулирующий вклад половых стероидных гормонов в отношении периферической иммунной и центральной нервной системы, выявляя тем самым сложность гендерных влияний на течение заболеваний и важность изучения вклада пола как биологической переменной.

#### *Нейроиммунитет и половые различия в строении мозга.*

Действие стероидных гормонов обеспечивается посредством связывания с внутриклеточными рецепторами. Далее происходит процесс димеризации и закрепление комплекса «гормон-рецептор» на ДНК для регуляции транскрипции гена. Удивительным фактом оказалось то, что было обнаружено относительно небольшое количество генов, которые непосредственно индуцируются стероидными гормонами и опосредуют маскулинизацию. Вместо этого, за последнее десятилетие, была выявлена роль иммунных медиаторов в качестве основных драйверов процесса маскулинизации.

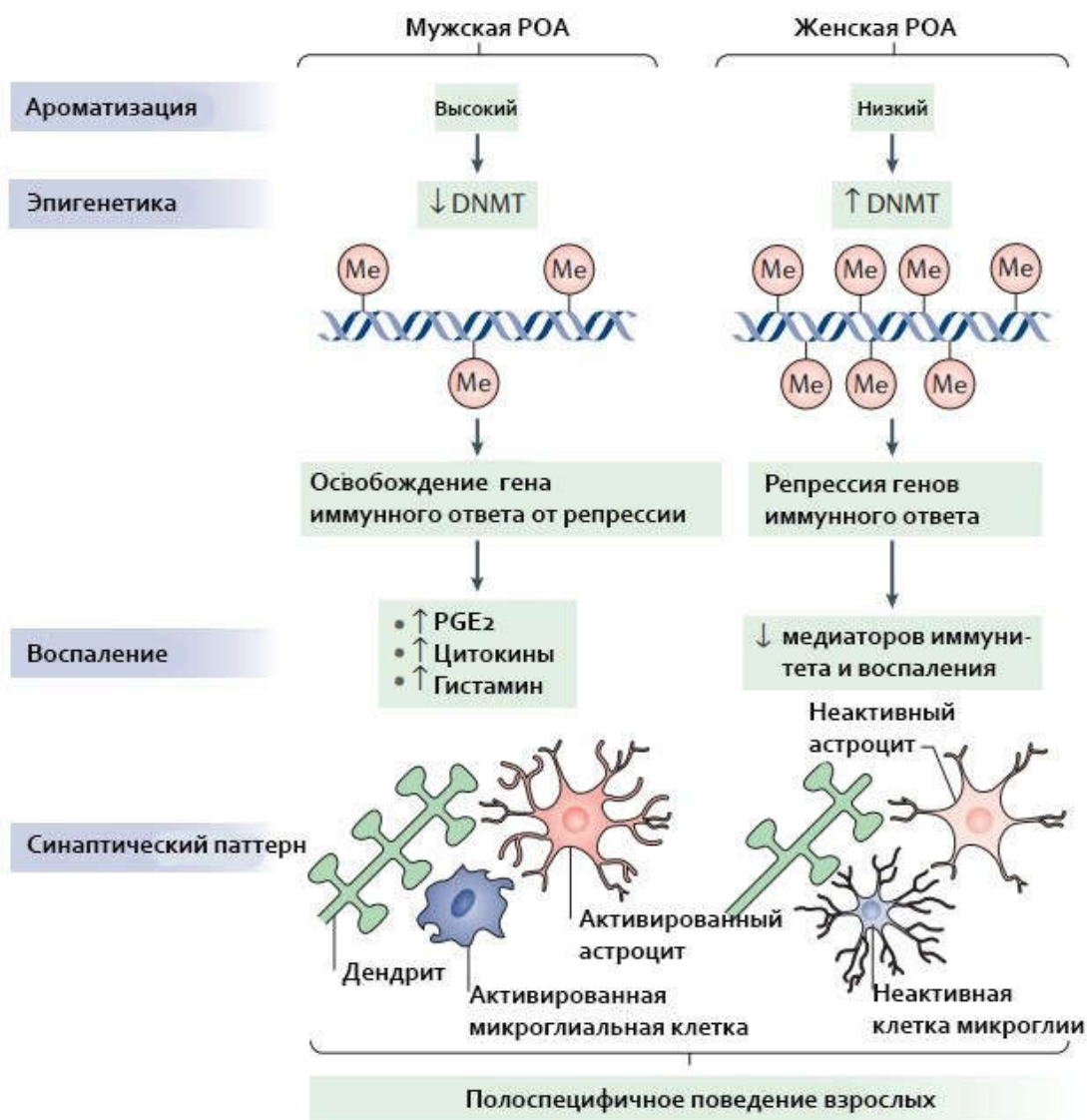
Считается, что мозг защищен от системных иммунных реакций и патогенов гематоэнцефалическим барьером. Однако это не

означает, что мозг находится в постоянном состоянии иммунодефицита. На самом деле, головной мозг получает информацию от периферии об иммунном статусе из разных источников, включая блуждающий нерв, гуморальную и цитокиновую передачу, а также сигналы от оболочек и эпителиальных клеток через гематоэнцефалический барьер. Мозг также населен резидентными иммунокомпетентными клетками, известными как микроглия, функция которых состоит в распознавании различных агентов и подавлении патогенов. Эти клетки продуцируют множество нейровоспалительных медиаторов, которые являются важнейшими регуляторами гомеостаза и участвуют в развитии мозга. Среди них цитокины, простаноиды, пурины и активные формы кислорода. Многие из этих нейроиммунных медиаторов действуют образом, схожим с функциями нейромодуляторов или нейрогормонов.

Микроглия появляется в мозге в начале развития плода, начиная примерно с 4,5 гестационных недель у людей и с 8-9,5 эмбрионального дня у мышей и крыс. Микроглия развивается из клеток-предшественников желточного мешка, которые колонизируют мозг еще до образования гематоэнцефалического барьера, а затем продолжают локально размножаться до конца эмбрионального развития и в раннем послеродовом периоде. Данный процесс у мужчин и женщин протекает по-разному. На 17 эмбриональный день, до того момента, когда у эмбрионов мужского пола происходит выброс андрогенов, и самцы и самки обнаруживают одинаковые объемы микроглии. Через неделю у мужчин в некоторых областях мозга (гиппокамп, миндалина, теменная кора, паравентрикулярное ядро гипоталамуса) можно наблюдать значительно более выраженный рост микроглии, чем у женщин. Такая же динамика роста микроглии наблюдается у самцов и в развивающейся медиальной преоптической области (mPOA). Мужские клетки микроглии этой области в два раза чаще обнаруживаются в активированном состоянии по сравнению с женскими (эти данные основаны на выделении амебоидоподобной морфологии активных клеток). Введение новорожденным самкам маскулинизирующей дозы эстрадиола увеличивает как количество микро-

глии, так их активированное состояние до мужского уровня.

**Рисунок 3.** Нейроэпигенетический и нейровоспалительный вклад в половые различия в преоптической области.



В последние годы стало более очевидным функциональное значение этих половых различий в таких процессах, как нейроиммунная сигнализация и интенсивность роста микроглии (рис.3). Медиальная преоптическая область является ключевым регионом мозга, отвечающим за мужское половое поведение. Обонятельные сигналы, идущие от сексуально восприимчивых самок, обнаруживаются мужской обонятельной системой и проецируются на миндалину, которая, в свою очередь, передает сигнал mPOA. Оттуда сигналы интегрируются с нейронными цепями мотивации и вознаграждения и проецируются на гипота-

ламус и средний мозг для осуществления спаривания. Дендриты нейронов mPOA усеяны дендритными шипами, и у самцов плотность этих шипов в два раза выше, чем у самок, что приводит к большему возбуждению в ответ на обонятельные раздражители. У грызунов важнейшим молекулярным драйвером половых различий, выражающихся в плотности дендритных шипиков mPOA, является простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Выброс эстрадиола в мужском мозге во время критического периода вызывает повышение активности в экспрессии циклооксигеназы 2 (COX2), фермента, который приводит к синтезу

простагландинов. Повышенный COX2 приводит к увеличению PGE2 в mPOA, что необходимо для индукции как распределения шипиков на дендритах, так и типичного мужского копулятивного поведения во взрослом возрасте. Шипикогенный эффект PGE2 включает в себя активацию простанойдных рецепторов EP2 и EP4, которые связаны с активацией протеинкиназы A, что приводит к фосфорилированию и мобилизации AMPA рецепторов глутаматана мембране как нейронов, так и астроцитов, и глутаматзависимому образованию дендритных шипиков.

Теперь мы знаем, что микроглия медиальной преоптической области имеет решающее значение для опосредованной PGE2 индукции специфического для самцов синаптического паттерна и связанного с ним мужского копулятивного поведения во взрослой жизни. Введение эстрадиола в организм самки, способно увеличивать число амебоидных клеток микроглии до мужского уровня, а также повышать плотность дендритных шипиков на нейронах mPOA. Обработка эстрадиолом или PGE2 клеточной культуры, также будет приводить к маскулинизации POA-нейронов, о чем свидетельствует увеличение плотности шипикоподобных выпячиваний. Однако если культура лишена микроглии, такой трансформации не происходит. In vivo индуцированное эстрадиолом высвобождение PGE2 в mPOA притупляется миноциклином, антибиотиком, который, как известно, ингибирует активность микроглии, подтверждая вклад микроглии в поддержании воспалительной сигнальной связи, которая отвечает за формирование синаптического паттерна, характерного для самцов. Более того, маскулинизацию копулятивного поведения при введении эстрадиола самкам в неонатальном периоде можно предотвратить путем лечения миноциклином. Даже кратковременная микроглиальная абляция мозга самцов в неонатальном периоде, во взрослом возрасте приводит к полной утрате как типичного мужского копулятивного поведения, так и других поло-специфических эффектов.

Процесс половой дифференцировки параллельно можно также наблюдать и в соседнем антеровентральном перивентрикулярном ядре (AVPV) POA. Воздействие эст-

радиола на мозг самцов в этой области приводит к усиленной гибели клеток, что значительно уменьшает размер AVPV по сравнению с женским. Этот процесс также связан с разницей в выраженности воспалительного ответа у представителей разного пола. Объективные показатели экспрессии гена AVPV указывают на то, что сразу несколько типов цитокинов из семейства факторов некроза опухолей (фактор некроза опухоли (TNF), рецептор TNF 2 (TNFR2, также известный как TNFRSF1B) и ядерный фактор-кВ (NF-кВ)) являются конститутивно активными в нейронах женского AVPV. У самцов эта активность блокируется вызванной тестостероном экспрессией E3 убиквитин-протеинлигазы TRAP, которая участвует в протекании апоптоза.

Резидентные иммунные клетки, возможно, являются не единственными иммунными игроками в процессе половой дифференцировки. Косвенные доказательства подтверждают роль иммунных клеток, полученных из костного мозга и тимуса. Т-клетки тимуса выявляются также в мозговых оболочках, и в недавних исследованиях было обнаружено, что у мышей с дефицитом Т-клеток во взрослом возрасте обнаруживаются нарушения в поведении, которые затрагивают пространственное обучение и социальное поведение. Существуют исследования, посвященные изучению роли Т-клеток в развитии нервной системы. Опорное ядро терминального тяжа (bed nucleus of stria terminalis – BNST), область мозга, которая граничит с POA, в зрелом возрасте в норме достигает высокой степени полового диморфизма, т.к. в период развития плода испытывает на себе влияние стероидных гормонов. У самок, у которых с рождения отсутствовали Т-клетки, эта область маскулинизировалась, то есть увеличивалась в размерах по мужскому типу. BNST опосредует социополовое поведение, в том числе понятие территориальности, реакции на обонятельные сигналы, а также поведение, связанное с настроением. У самок с дефицитом Т-клеток наблюдалось снижение тревожного поведения, что может быть результатом увеличения объема BNST. До настоящего времени работ изучающих социальное и сексуальное поведение на таких животных еще не проводилось, но это является вопросом времени. В целом, данные исследований предполагают, что Т-клетки



являются активными участниками феминизации мозга, но механизм, с помощью которого они влияют на физиологию ЦНС, до сих пор остается неясным.

Тучные клетки представляют собой гранулоциты миелоидной линии, которые вырабатываются костным мозгом, и распространяются по всему телу, включая головной мозг. Некоторые тучные клетки синтезируют гонадотропин-рилизинг гормон, пептид, имеющий решающее значение для контроля функции переднего гипофиза и гонад. Под воздействием сексуальных стимулов идущих от противоположного пола в определенных областях мозга происходит увеличение количества тучных клеток, причем такие изменения происходят и у самок и у самцов. Однако, стоит отметить то, что мужские и женские периферические тучные клетки заметно отличаются друг от друга по профилю экспрессии генов (транскриптому). Непосредственная роль тучных клеток в процессы половой дифференциации мозга еще не была доказана, но, учитывая их вклад в репродуктивные реакции, можно ожидать, что потенциал для такой роли довольно высок.

#### *Нейроэпигенетика и половые различия мозга.*

Термин «эпигенетика» описывает модификации ДНК или ассоциированных гистонов, которые не связаны с изменениями нуклеотидных последовательностей, но оказывают влияние на уровни экспрессии генов в долгосрочной перспективе. К каноническим эпигенетическим модификациям относятся: метилирование 5'-углерода цитозина (CpG-нуклеотиды) и посттрансляционная модификация хвостов гистонов, наиболее распространенными из которых являются ацетилирование и метилирование. Эпигенетические механизмы также включают дополнительные сайты метилирования ДНК и другие модификации гистонов наряду с действиями некодирующих РНК и генерирование совокупности эпигенетических меток, которые дезактивируют X-хромосому. Понимание того, что эпигенетические изменения в нервной системе происходят быстро и обратимы в течение жизни, привело пересмотру традиционного взгляда на судьбу клеток. Так и появилась нейроэпигенетика.

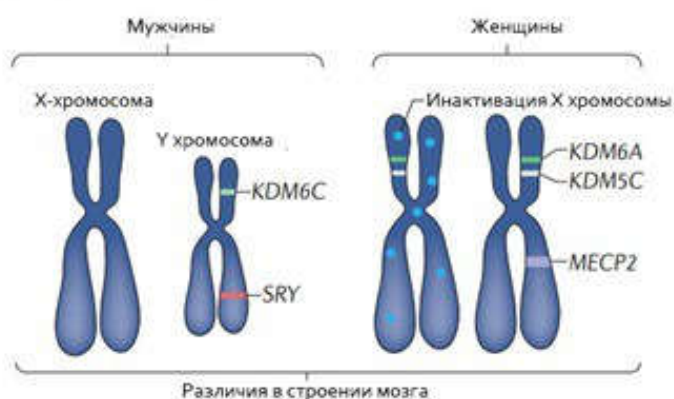
Вклад нейроэпигенетики в половой диморфизм одновременно и загадочен и очевиден. Так, например, каждая клетка женской нервной системы имеет одну эпигенетически инактивированную X-хромосому, но до сих пор остается неясным как это влияет на функциональные половые различия. Как упоминалось выше, очевидно, что набор половых хромосом является важнейшим фактором, обеспечивающим половые различия в головном мозге, но до сих пор неясно, вызывают ли различия те гены X-хромосомы (у самок), которые избежали инактивации, или это результат образования гетерохроматиновых «районов», появляющихся при скоплении большого количества эпигенетических регуляторных белков (такое скопление необходимо для «глушения» второй X-хромосомы). Неочевидно приведет ли уменьшение доступных эпигенетических модификаторов в клетках с двумя X-хромосомами к уменьшению способности к другим формам эпигенетической регуляции. Также важно не забывать о потенциальных прямых эффектах генов Y-хромосомы.

При наблюдении последствий раннего программирования, которые проявляются только во взрослой жизни, например, в отношении гормональной половой дифференциации, становится очевидным, что должна существовать какая-то форма клеточной «памяти». Стероиды связываются с факторами ядерной транскрипции (которые непосредственно взаимодействуют с ДНК), а также с более крупными транскрипционными комплексами, включая гистон-модифицирующие ферменты, тем самым увеличивая вероятность задействования эпигенетических механизмов. Описанный выше сценарий раннего программирования подразумевает то, что маскулинизация обусловлена прямой транскрипционной регуляцией набора маскулинизирующих генов, которые включаются на ранних этапах (и, возможно, работают непрерывно), тем самым дифференцируя мужской мозг. Данные подтверждающие эту гипотезу были обнаружены в миндалине эмбрионов крысы. В миндалине взрослых самцов грызунов было выявлено больше мРНК вазопрессина, чем у самок, и эта разница детерминирована в процессе развития боль-

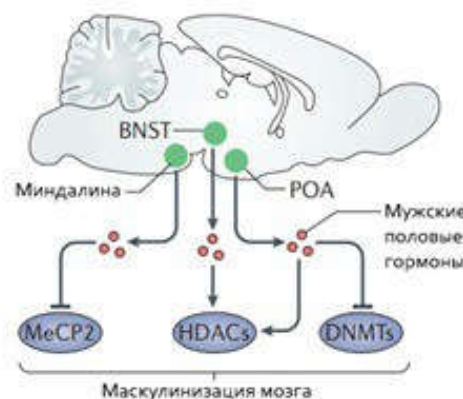
шим уровнем андрогенов. Было показано, что экспериментально индуцированное во время критического периода временное снижение количества ДНК белка, обеспечивающего метилирование (СрG-метилирующий белок-2, MeCP2), может навсегда уменьшить экспрессию вазопрессина миндалины у мужчин до уровня самок, предполагая, что эпигенетическая модификация (метилование ДНК и по-

следующее связывание MeCP2) устанавливает и поддерживает половую разницу в уровнях вазопрессина этой области мозга (рис.4). Амигдала является участком множественных нейроанатомических половых различий и имеет центральное значение для контроля полового поведения, включая юношескую социальную игру (juvenile social play – которая у большинства видов более развита у мужских особей).

**а** X-сцепленные и Y-сцепленные эпигенетические механизмы



**б** Гормональная модуляция эпигенетических механизмов



Эпигенетическая регуляция экспрессии вазопрессина и MeCP2, как предполагается, находится ниже в иерархии процессов обеспечивающих половую дифференцировку, чем действие стероидных гормонов, но как насчет регуляции самих стероидных рецепторов? Прямая модуляция этих генов транскрипционного фактора должна обеспечивать широкий диапазон и стойкую регуляцию гормональных реакций во взрослом возрасте. Существуют исследования, проводившиеся на грызунах и посвященные метилированию промотора как изоформ рецептора эстрогена, так и рецептора прогестерона. Тем не менее, общий взгляд на существование, направление и выраженность влияния метилирования промотора на половые различия до сих пор не сформирован. В немногих случаях, когда измерения производились более чем единожды в течение времени, специфические половые эпигенетические паттерны, установленные в раннем возрасте, позже заменялись другими, но все же специфичными для пола признаками. Это наиболее ярко проявилось при полногеномном анализе наиболее метилированных геномных областей. При сравнении новорожденных

самцов, самок и маскулинизированных самок грызунов исследователи обнаружили относительно небольшое количество генов, уровни метилирования которых бы разительно различались. Но, при исследовании таких же животных во взрослом возрасте, были выявлены сотни метилированных под действием тестостерона генов. Одной из проблем, связанных с эпигенетическими исследованиями, является невозможность одновременно оценить метилирование ДНК и модификации гистонов на одном и том же гене и, что еще важнее, сделать это ретроспективно. Таким образом, когда наблюдается эпигенетическая модификация, невозможно понять, произошло ли это давно и длится до сих пор или же изменения произошли там только вчера. Тем не менее, эти исследования показывают, что раннее эпигенетическое воздействие на гормональную систему является устойчивым, но динамичным, создавая эпигенетическое «эхо», которое растет и искажается на протяжении всей жизни, но сохраняет аспекты его первоначальной формы.

Как отмечено выше, стероидопосредованная транскрипция является

очевидным средством, с помощью которого самцы и самки могут быть дифференцированы друг от друга. Кроме того, недавнее исследование показало, что активность ДНК-метилтрансферазы (DNMT) в преоптической области у самок крыс была выше, чем у самцов, и что у маскулинизированных с помощью тестостерона самок ферментативная активность снижалась до мужского уровня. Эта разница наблюдалась только в течение первых нескольких дней после рождения. ДНК, выделенная из женской медиальной преоптической области, была более метилирована, и имела большее число 100% метилированных CpG-сайтов, в сравнении с показателями самцов и маскулинизированных самок, что сопровождалось также более высокой активностью DNMT. Но так ли важна ли эта разница в метилировании? Для изучения этого вопроса использовали секвенирование РНК транскриптомов у новорожденных самцов и самок, получавших и не получавших терапию, снижающую метилирование ДНК. Как и ожидалось, у женских особей снижение метилирования ДНК увеличивало количество апрегулированных генов в большей степени, чем у мужских. Более интересно то, после сравнения транскриптомов самцов и самок, было выявлено незначительное количество различающихся по половым признакам генов (70).

Кроме того, около половины из них в большей степени экспрессировались у мужчин, в то время как другая была выше у женщин. Это удивительно, потому что сценарий, в котором транскрипция, индуцированная стероидным рецептором, отличает самцов от самок, предсказывает увеличение экспрессии генов именно у мужчин. Более того, большинство половых различий в экспрессии генов отмечалось у животных, у которых было снижено метилирование ДНК, что подтвердило гипотезу о том, что эпигенетические влияния являются основой для формирования специфических половых транскриптомов. Больше доказательств было выявлено при исследовании половых различий в синаптической плотности в медиальной преоптической области и взрослого копулятивного поведения у самок со сниженным в неонатальном периоде уровнем метилирования ДНК. Механизм, с помощью которого стероиды уменьшают активность DNMT, неизвестен, но его объем

снижается к концу первой недели жизни, что совпадает с окончанием критического периода. Однако, если к моменту окончания критического периода самок обрабатывают деметилирующим агентом, критическое окно остается открытым, и самки маскулинизируются. Таким образом, метилирование ДНК, по-видимому, имеет важное значение как для инициирования, так и для поддержания сексуальной дифференцировки mPOA.

В отличие от эффектов метилирования ДНК (которые предотвращают маскулинизацию), для маскулинизации требуется деацетилирование гистона, опосредующее снижение экспрессии гена. Это является еще одним удивительным моментом, потому что метилирование ДНК и деацетилирование гистонов обычно работают сообща, подавляя таким образом экспрессию генов. Еще более интересно, что существуют доказательства того, что эти две противостоящие силы работают в одной и той же области мозга. Как описано выше, BNST имеет большие объемы у самцов, чем у самок, т.к. у самок в данной области более выражена апоптоз. Это половое различие может быть нивелировано в период критического окна посредством введения женщинам маскулинизирующей дозы стероида, что указывает на то, что стероиды поддерживают выживание клеток. Для проявления этого эффекта выживания потребуется несколько дней, пока стероиды индуцируют эпигенетические изменения, которые будут защищать клетки от апоптотической программы. Введение новорожденным мышам ингибитора гистоновой деацетилазы (HDAC) увеличивало ацетилирование гистонов и предотвращало маскулинизацию BNST, что приводило к активации проапоптотических генов, которые обычно подавляются у мужчин. Функциональное влияние ингибирования HDAC у новорожденных во взрослом возрасте у мужчин проявляется в нарушении половой активности, что по меньшей мере, частично объясняется нарушением регуляции гена *Cyp19a1*, который кодирует фермент ароматазу, ответственную за превращение тестостерона в эстрадиол.

Существует два подхода к обнаружению половых различий в эпигеноме. Одним из них является использование широкомас-

штабных исследований, направленных на поиск максимального количества потенциальных мишеней. Второй подход — сосредоточиться на конкретных генах-кандидатах или эпигенетических метках. Преимущество широких подходов к исследованию заключается в том, что в анализ включены все внутригенные области, промоторы, регуляторные элементы и рамки считывания генов. Анализ секвенирования цельного генома образцов из преоптической области новорожденных показал, что большинство половых различий в уровнях метилирования ДНК обнаруживается в межгенном регионе, функциональное значение которого остается загадкой. Более целенаправленные данные были получены путем анализа эпигенетической метки, известной как кластер сайта начала транскрипции -H3K4me3, который, как правило, обеспечивает экспрессию гена. С помощью иммунопреципитации хроматина с последующим секвенированием (ChIP-seq) было установлено, что большинство генов самцов и самок имели одинаковое количество меток H3K4me3, но в около 200 генах были обнаружены отличия (большинство из них преобладали у женщин). Тринадцать кандидатур генов были подтверждены с помощью количественной полимеразной цепной реакции, в момент анализа которых, были выявлены значимые различия, и два из них были расположены на X-хромосоме, где они не поддались X-инактивации. Вместе эти данные подчеркивают важность рассмотрения понятия «сексом» — совокупности изменений экспрессии генов, связанных с полом, а не половых различий, связанных только с отдельным геном.

*Нейроиммунитет и нейроэпигенетика, точки соприкосновения.*

Учитывая вышеизложенные выводы, естественно поставить вопрос о наличии точек соприкосновения между нейроиммунными и нейроэпигенетическими механизмами половой дифференциации. X-хромосома имеет самую высокую концентрацию генов связанных с иммунитетом, чем любая другая хромосома. Таким образом, инактивация X-хромосомы у самок имеет решающее значение для предотвращения избыточной экспрессии этих генов. Именно неадекватно проведенная инактивация X-хромосомы предполагается в качестве воз-

можной причины развития аутоиммунных заболеваний, от которых, как известно, женщины страдают чаще.

Geneontology анализ генов (прим.: Geneontology — биоинформатический проект, посвященный созданию унифицированной терминологии для аннотации генов и генных продуктов всех биологических видов), регулируемых метилированием ДНК в преоптической области, показал почти четырехкратное увеличение генов иммунной системы у самцов крыс, подвергшихся обработке ингибитором DNMT (**рис.3**). К ним относятся цитокины, хемокины и их рецепторы, белки связанные с системой комплемента, специфичные гены микроглии и макрофагов, а также гены, связанные с фагоцитозом, антигенной презентацией и рецепторами. Выявлено также множество изоформ генов, в разной степени представленных у мужчин и женщин. Среди них много генов, связанных с иммунной системой, в том числе гены, кодирующие протеазы тучных клеток — именно этот тип нейрональных клеток участвует в процессе половой дифференциации.

Дополнительной перспективой является то, что иммунокомпетентные клетки обладают дифференцированными по половому признаку эпигенетическими тегами. Воздействие стресса на ранней стадии при неонатальной обработке новорожденных крыс индуцирует микроглиально-специфическое снижение метилирования противовоспалительного иммунного гена интерлейкина-10, что приводит к долгосрочному увеличению уровня цитокинов и последующей устойчивости к тесту «предпочтения места», обусловленного морфином. Хотя в этой работе не было выявлено никаких половых различий, дальнейшие исследования специфических для иммунных клеток половых различий в модификациях метилома или гистоновсмогут помочь ответить на вопрос о том, в чем же в действительности состоит вклад эпигенетической регуляции этих клеток: в обеспечении или поддержании полового диморфизма.

### **Гендерная предрасположенность к развитию неропатологии**

Диагноз расстройства аутистического спектра (РАС) в 4-5 раз чаще встречается у

мужчин, чем у женщин, а также выше у лиц, которые в ходе эмбрионального развития подвергались воздействию более высокого уровня тестостерона при таких состояниях, как синдром поликистозных яичников у матери. Повышенный уровень некоторых стероидных гормонов в амниотической жидкости во время беременности, будь то кортизол, прогестерон или тестостерон, могут предопределять более высокие риски диагностики аутизма. Низкий уровень эстриола и измененный уровень хорионического гонадотропина у матери во время беременности связывают с более высоким риском развития аутизма у мужчин, но не у женщин. Однако конкретная роль этих изменений в развитии аутизма, неизвестна.

Вклад половых гормонов в процесс маскулинизации нервной системы является центральным звеном теории аутизма, носящей название «экстремально мужской мозг» (*extreme male brain*), однако, в отсутствие полного понимания клеточных механизмов, с помощью которых стероиды маскулинизируют мозг, трудно оценить, какой мозг можно назвать «экстремально мужским». Как было рассмотрено выше, нейровоспалительные медиаторы являются важным фактором половой дифференцировки нервной системы грызунов. Новые данные, полученные при анализе существующих профилей экспрессии генов аутопсийного материала коры головного мозга человека, показывают, что многие маркеры, связанные с активированными астроцитарными и микроглиальными клетками, в большем объеме встречаются у мужчин, чем у женщин, что указывает на то, что эти клетки играют роль в нормальной маскулинизации мозга человека. Более того, при сравнении профилей экспрессии генов в аутопсийном материале взрослых мужчин с расстройствами аутистического спектра и без него, было обнаружено, что у лиц с РАС показатели оказались намного выше. В настоящее время, невысокая распространенность РАС среди женщин затрудняет сравнительный анализ половых различий, однако это является важной целью для будущих исследований. Тем не менее, уже имеющиеся данные дают убедительные доказательства того, что нормальная биология типичного развития мужского мозга у грызунов также применима к людям и напрямую связана с генами повышенного

риска развития аутизма или факторами окружающей среды, что делает мужчин более предрасположенными к данному расстройству. Шизофрения также чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин (в порядке 1,5 диагнозов: 1 диагноз женщины), кроме того, шизофрения у мужчин ассоциирована с более ранним началом и большей тяжестью как негативной, так и продуктивной симптоматики. Напротив, женщины более склонны к аффективным нарушениям и манифестациям психоза в период менопаузы, что, как предполагалось, связано со снижением уровня эстрогенов, имеющих антипсихотические и антидепрессивные свойства.

Нейровизуализационные методы указывают на то, что те области коры головного мозга, которые проявляют половые различия у здоровых индивидуумов, показывают наиболее выраженные аномалии у пациентов с шизофренией, предполагая, что шизофренический процесс может сопутствовать нарушениям половой дифференцировки. Поведенческие расстройства, которые начинаются в детстве, включая расстройство гиперактивности дефицита внимания (СДВГ), оппозиционное вызывающее расстройство, расстройства поведения, заикание, дислексия и синдром Туретта, также чаще встречаются у мужчин. Из этих расстройств СДВГ наиболее изучено с точки зрения половых различий. Как и при шизофрении, мужчины и женщины демонстрируют фенотипические различия в выраженности расстройства, причем девочки проявляют меньшую импульсивность, гиперактивность и экстернализацию и более выраженные изменения внимания и настроения в сравнении с мальчиками. Нейровизуализация позволила выявить половые различия и при данном расстройстве: у женщин с диагнозом СДВГ, обнаруживаются меньшие объемы префронтальной коры, а у самцов наблюдается уменьшение премоторной коры, также половые различия найдены и в белом веществе. Определенные аллели повышенного риска СДВГ, например, связанные с Катехол-О-метилтрансферазой (COMT — фермент, играющий важную роль в распаде катехоламинов), как представляется, у мужчин играют более значимую роль в заболеваемости СДВГ (другие аллели, включая MAO типа A (MAO-A)) и натрийзависимый транс-



портер серотонина (SERT, также известный как SLC6A4), как представляется, играют большую роль в женском СДВГ). На данный момент роль этих генов в нормальном половом развитии головного мозга или в развитии СДВГ на животных моделях все еще не изучена.

Единственное неврологическое расстройство чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин, — это синдром Ретта, генетическое заболевание, связанное с X-хромосомой, для мужского пола является летальным еще в эмбриональном периоде (что и объясняет его половую предвзятость). Это подчеркивает очень важную оговорку к любому обсуждению половых различий расстройств развития нервной системы: важно отметить, что получаемые данные относительно конкретного расстройства не учитывают случаи, когда нарушенное развитие, лежащее в основе этого заболевания, является эмбрионально фатальным. Таким образом, следует понимать, что меньшая распространенность некоторых нозологических единиц среди женской популяции может быть обусловлена низкой пренатальной выживаемостью, что не позволяет учитывать их в общей статистике и создает ложное впечатление большей распространенности данного расстройства у мужчин.

#### **Выводы**

Влияние пола и гендера на здоровье и развитие заболеваний является сложным, мно-

гофакторным и распространенным явлением. Определение биологического происхождения половых различий в восприимчивости к болезням является одним из множества инструментов, которые помогут в усовершенствовании диагностики и лечения состояний, затрагивающих как мужчин, так и женщин. Выделение различных факторов, влияющих на половые различия в мозге и поведении, в настоящее время является особенно сложной задачей, но животные модели в этом отношении уникальны. Недавние открытия намекают на наличие новых биологических источников половых различий в мозге, включая медиаторы воспаления, которые могут использоваться в качестве естественных агентов для половой дифференцировки. Расходящиеся нейроэпигенетические профили у мужчин и женщин, по-видимому, связаны с различиями в нейровоспалении, и, хотя этот вклад в настоящее время не до конца ясен, эта проблема, несомненно, требует дальнейшего изучения

**Подготовила:** Чеснокова О.И.

**Источник:** Margaret M. McCarthy, Bridget M. Nugent, Kathryn M. Lenz. Neuroimmunology and neuroepigenetics in the establishment of sex differences in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 18, 471–484 (2017) doi:10.1038/nrn.2017.61 **Published online** 22 June 2017

## **МОЛЕКУЛЯРНАЯ НЕЙРОНАУКА В XXI ВЕКЕ**

**В** течение только первых 17 лет XXI века нейронаука сильно изменилась. Новые технологии позволили отобразить нейронные контуры (neural circuits) *in vivo*, визуализировать активность нейронов в реальном времени и манипулировать нейронной активностью в поведении животных. Эти события произошли благодаря разработки таких молекулярных инструментов, как «искусственные рецепторы, избирательно активируемые искусственными препаратами» (designer receptors exclusively activated by designer drugs, or DREADDs), «канальный родопсин» (channelrhodopsins) и «генетически закодированные

Ca<sup>2+</sup> индикаторы» (genetically encoded Ca<sup>2+</sup> indicators, or GECIs), что позволило наблюдать мозг «в действии» способами, которые ранее были невообразимыми. Более того, новые генетические методы позволили манипулировать определенными типами нейронов, дав возможность учёным узнать влияние стимуляции или ингибирования определённого класса нейронов на поведение. Эти разработки действительно трансформировали нейронауку, что привело, например, к развитию такого раздела, как вычислительная нейробиология (computational neuroscience).

Тем не менее, эти исследования могут препятствовать прогрессу в понимании работы мозга в целом, т.к. большая часть мо-

лекулярной нейронауки представлена в терминах трансляционных исследований. В результате чего исследования биологических процессов всё чаще ограничиваются тем или иным заболеванием, а фундаментальные вопросы функционирования головного мозга рассматриваются всё меньше. Эта ситуация поднимает критически важный вопрос о том, что именно может предложить сегодняшняя молекулярная нейронаука для понимания работы мозга.

Этот вопрос можно рассматривать как с философской, так и с научной точки зрения. С философской точки зрения нам важно выяснить следующее: считаем ли мы, что понимание молекулярных процессов мозга (учитывая их сложность и разнообразие) поможет нам определить то, как головной мозг функционирует в целом? С научной точки зрения нам интересно следующее: если мы принимаем тот факт, что молекулярная и клеточная нейронаука может внести свой вклад в понимание работы мозга, то какие основные проблемы могут быть решены с помощью этих подходов?

### **Роль молекулярной нейронауки в понимании работы головного мозга**

Если вы хотите проехать с места А до места В на машине, вам не нужно понимать как устроен двигатель машины и как он работает. Всё, что вам нужно знать – это то, как управлять автомобилем. Аналогичный вопрос можно задать и учёным: действительно ли нейронаука должна понимать, как работают нейронные контуры, как происходит возбуждение или как передаётся синаптическая информация, чтобы объяснить всю деятельность мозга?

Есть несколько аргументов, которые показывают, что понимание работы мозга на молекулярном уровне действительно необходимо. Во-первых (начнём с более практического аргумента), стремясь понять мозг, работа которого основана на нейронных контурах, нетрудно отобразить возбуждение нейронов и их связи. Однако учитывая пластичность синаптических связей, понимание мозга может быть достигнуто только в том случае, если бы можно было наблюдать все синаптические связи и нейроны одновременно в любой момент времени, что явно нереально. Так, нейробиоло-

ги прекрасно знали количество нейронов у *C. Elegans* (их всего 302), описали многие функции этих нейронов и их синапсы, опубликовав сотни статей. Однако мы до сих пор не знаем, как работают нейронные сети *C. Elegans*.

Единственный возможный практический подход к решению этой проблемы — предсказать динамику и свойства синаптических связей этих нейронов, а также паттерны возбуждения нейронов в ответ на синаптическую активность. Такое понимание требует не только способности предсказать поведение нейронов и синапсов в нейронных контурах, но также и понимание того, как мозг работает на более глубоком уровне, чем нейронные контуры, потому что мозг – это больше, чем сборник таких контуров. В мозге разные его части и клетки сообщаются друг с другом не только через синапсы. Так как кроме нейронов, также и глия является частью сложного механизма, обрабатывающего всю поступающую в мозг информацию. Понимание этого механизма потребует изучения молекулярных правил, определяющих паттерны возбуждения и синаптических свойств нейронов – их молекулярной логики.

Контраргумент может заключаться в том, что молекулярные процессы могут оказаться слишком сложными. Давайте рассмотрим по этому поводу следующий пример: если попытаться понять старомодную телефонную книгу, описав каждую отдельную запись, не понимая её принципа, можно сделать вывод, что телефонная книга крайне сложна. Но для того, чтобы использовать телефонную книгу, нет необходимости запоминать каждую запись – нужно просто понять её правила. То же самое относится и к молекулярной нейронауке.

*Пока принципы не обнаружены, детали важны; как только принципы понятны, детали становятся интересными только для специалиста.*

Еще более важный практический аргумент в пользу того, почему молекулярная нейронаука необходима для объяснения мозга, относится к трансляционным исследованиям. Несмотря на то, что болезни часто проявляются в виде системных дисфункций, они вызваны молекулярными нарушениями.

Проблема, однако, в том, что для многих заболеваний у нас нет реального понимания фактического расстройства. Особенно это касается заболеваний головного мозга. Миллиарды долларов были потрачены на клинические испытания лекарственных средств, которые имели слабое научное обоснование, для терапии болезни Альцгеймера, из-за чего эти клинические испытания не увенчались успехом.

*Так как чтобы лечить болезнь, нам нужно знать биологический процесс, который «обеспечивает» эту болезнь.*

Можно утверждать, что для нейропсихиатрических расстройств, в конце концов, нейронные контуры будут более важными. Например, для понимания аутизма потребуются изучение специфических человеческих нейронных контуров языка и эмпатии. Однако, несмотря на то, что эта точка зрения широко поддерживается в научном сообществе, она может представлять собой фундаментальное непонимание патологических процессов. Проявления нейропсихиатрических заболеваний не обязательно подразумевают то, что дисфункция основных нейронных контуров является заболеванием; они лишь подразумевают то, что дисфункция этих контуров, лежащих в основе проявлений того или иного заболевания, является просто следствием болезни. Изучение таких нейронных контуров немного напоминает «ошибку уличного света»: пьяный ищет свои ключи под уличным освещением не потому, что потерял там свои ключи, а потому, что это единственное место, где достаточно света, чтобы что-либо увидеть.

Это и порождает главный философский вопрос, который бы хотелось затронуть в этой статье: действительно ли можно описать работу головного мозга исключительно в терминах синаптических взаимодействий между его нейронами, словно химик описывает молекулу как взаимодействие между атомами? Однако попытка понять мозг, отображая активность его нейронов и их связи, пренебрегает тремя основными особенностями мозга, которые требуют «молекулярного понимания» проблемы: 1) пластичность нейронов и связей между ними; 2) несинаптические связи между нейронами через множество распространён-

ных мессенджеров (начиная от несинаптически секретируемых нейромедиаторов до нейропептидов и т.д.); 3) роль глии, которая не только поддерживает жизнедеятельность нейронов, но и является частью сложного механизма обработки информации. Мозг функционирует не только как сборник чередующихся, перекрывающихся, перемежающихся и иерархически организованных нейронных контуров, он также обрабатывает информацию с помощью дополнительных механизмов, которые не могут быть описаны только в терминах паттернов возбуждения нейронов.

*Многие фундаментальные вопросы остаются без изменений*

Со времён революции в молекулярной нейронауке 1980-х и 1990-х годов, наши знания значительно продвинулись вперед. Например, рецепторы и ионные каналы, которые были лишь теоретическими конструкциями, стали реальными, что позволило нам с молекулярной точки зрения определить основные нейронные свойства, такие как потенциал действия и нейромедиаторные и нейропептидные рецепторы. Однако ещё предстоит решить гораздо больше проблем, чем это уже было сделано! Ниже представлен неполный список, который предназначен для иллюстрации того, как мало мы знаем о принципах функционирования мозга.

- Что отвечает за форму нейронов? Например, какие эффекторные пути заставляют клетку Пуркинье распускать свое изысканное дендритное дерево? Как появляются аксоны и почему у некоторых нейронов, таких как амакриновые клетки, нет аксонов?
- Почему некоторые нейроны имеют дендритные шипики, а другие нет? Также неизвестно, какие сигналы и механизмы опосредуют развитие этих шипиков, помимо очевидного вклада актинового цитоскелета.
- Вопросы нейронной идентичности: могут ли нейроны классифицироваться по типам или они действительно существуют в континууме состояний? Является ли нейронная идентичность пластичной или фиксированной, и как тогда она поддерживается?
- Как происходит образование синапса? Это один из основных вопросов современной нейронауки, поскольку количество, место-

положение и свойства синапсов определяют отношения ввода/вывода нейронных контуров.

- Как и чем регулируется синаптический прунинг, из-за которого более половины всех синапсов, изначально формирующихся после рождения, сокращаются в подростковом возрасте?
- Каков механизм и регуляция секреции нейропептидов? Почему некоторые нейроны обильно используют нейропептиды, а другие — едва ли? Является ли секреция нейропептидов дифференциально-регулируемой в разных частях нейрона?
- Как происходит нейрональный и глиальный метаболизм?
- Какие механизмы связывают активность нейронов с увеличением местного кровотока?
- Как функционирует микроглия (до конца неизвестно)?
- Центральная нервная система функционирует не изолированно, а в непрерывном взаимодействии с периферической нервной системой, иммунной системой, эндокринной системой и, возможно, микробиомом кишечника и кожи. Однако эти взаимодействия только начинают изучаться.
- Вопросы старения мозга: подавляющее большинство нейронов рождаются во время нашего развития и после этого не вос-

становливаются. Эти нейроны остаются активными на протяжении жизни человека — когда они умирают, то умираем и мы. Как нейроны могут сохраняться, например, в течение 100 лет? Как они стареют и как они умирают? Опять же, эти вопросы важны для понимания нормальной функции мозга, а также нейродегенеративных нарушений.

Нераскрытые вопросы, изложенные выше, и многие другие, не упомянутые здесь, представляют собой захватывающие проблемы, решение которых очень важно для понимания работы мозга. Как говорилось ранее, нейронаука использует междисциплинарный подход в своём стремлении объяснить работу головного мозга. Так как, подобно другим биологическим структурам, головной мозг работает на разных уровнях: от молекулярного до системного. Поэтому понимание организации мозга на наноуровне не только полезно для понимания его функций, но и для осмысления его работы в целом.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Thomas C. Südhof. *Molecular Neuroscience in the 21st Century: A Personal Perspective*. Neuron, Volume 96, Issue 3, p536–541, 1 November 2017

## НЕЙРОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ: МЕТА-АНАЛИЗ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Соматоформные расстройства имеют распространённость среди населения от 3,5 до 18,4% в зависимости от страны и качества медицинского обслуживания. Согласно ВОЗ, пациенты с соматоформными расстройствами (F 45 – ) имеют те или иные физические симптомы, указывающие на проблемы со здоровьем, которые, однако, не подтверждены или не объяснены каким-либо другим заболеванием и связаны лишь с психологическими факторами, что вызывает ухудшение

в профессиональных, социальных или других областях жизни пациента.

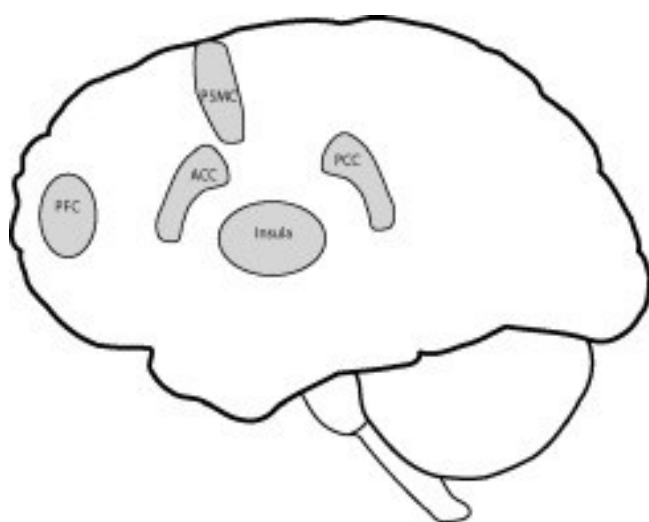
Несмотря на то, что многие патогенные факторы для соматоформных расстройств обсуждались ранее в большом количестве, патогенез их симптомов до сих пор не ясен. Пациенты с соматоформными расстройствами часто проявляют повышенное внимание к своему организму, реагируя на свои соматические жалобы сильнее, чем здоровые люди. Так, в последние время в научной литературе для описания нейробиологического процесса, связанного с гиперчувствительностью нейронных сетей у лиц с высоким риском развития соматоформных расстройств, используется термин «центральная сенсibilизация». В первую очередь такая сенсibilизация касается инсулы, которая ответственна за воспри-

ятие боли, обнаружении угроз, эмоциональную регуляцию и мотивацию, а также стриатума, который участвует в выявлении значимости внешнего стимула, его новизны и контекста.

Существуют некоторые свидетельства того, что люди с физическим и сексуальным насилием в анамнезе имеют более высокий риск развития соматоформных расстройств. Факторами риска также являются личностные черты, такие как невротизм, алекситимия, детские травмы, изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси или в иммунной системе, а также инфекции в качестве триггерных факторов.

Цель нового мета-анализа, проведённого немецкими учёными под руководством

Markus Voeckle, состояла в том, чтобы идентифицировать области нейронов, которые участвуют в развитии соматоформных расстройств. Только 10 из 686 исследований отвечали критериями мета-анализа. В ходе анализа было выявлено 5 областей, работа которых различается у людей с соматоформными расстройствами и у людей из контрольной группой. К этим областям относятся: премоторная и дополнительная моторная кора, средняя лобная извилина, передняя поясная кора, инсула, задняя поясная кора. Возможно, что аномальная работа этих областей играет непосредственную роль в возникновении соматоформных расстройств.



**Areas identified in ALE for Somatoform Disorders**

ACC: Anterior Cingulate Cortex

Insula

PCC: Posterior Cingulate Cortex

PFC: Prefrontal Cortex

PSMC: Premotor and Supplementary Motor Cortex

**Рисунок 1.** «Карта» соматоформных расстройств (Voeckle M., Schimpf M. et al., 2016)

Данные результаты мета-анализа согласуются с описанной выше гипотезой «центральной сенсобилизации». Авторы работы предполагают, что функциональные расстройства, независимо от их клинического проявления, имеют сходные нейробиологические процессы. Также они отметили, что всё ещё существуют множество расхождений по данной теме, для чего необходимы дальнейшие исследования, которые, помимо прочего, должны изучить роль аф-

фективных расстройств в развитии соматоформных расстройств.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Voeckle M., Schimpf M. et al. Neural correlates of somatoform disorders from a meta-analytic perspective on neuroimaging studies. *Neuroimage Clin.* 2016 Apr 10;11:606-13. doi: 10.1016/j.nicl.2016.04.001.



## ПОСТИНСУЛЬТНЫЕ ДЕПРЕССИИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛОБНОЙ ДОЛИ

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно у 15 миллионов людей по всему миру случается инсульт. Развитие постинсультной депрессии является частым (30-60%) осложнением инсульта, которое серьезно ограничивает реабилитацию больных и ухудшает прогноз пациентов в будущем. В настоящее время точный механизм развития постинсультной депрессии не ясен, и его понимание — ключ для разработки точечной и эффективной терапии.

Отсюда и возникает интерес в исследовании структурных и функциональных аномалий головного мозга, связанных с постинсультной депрессией. Ученые Южного медицинского университета Китая провели исследование на базе больницы Чжу Цзян с целью выявления закономерностей между определенной локализацией повреждения и развитием постинсультной депрессии. В предыдущих работах, посвященных изучению постинсультной депрессии, все типы пациентов анализировались вместе, без уделения внимания базовым факторам инсульта: его типа, локализации поражения и его размера, длительности течения заболевания; что приводило к высокой разнородности получаемых данных. Китайские исследователи посчитали важным проводить изучение сетей мозга на определенных типах больных с постинсультной депрессией для увеличения надежности выводов.

В клинической практике поражение лобной доли при инсульте чаще всего способствует развитию постинсультной депрессии, так как она является важной частью системы обработки эмоций и имеет большое количество связей с другими зонами головного мозга (например, с таламусом, поясной корой и гиппокампом). Вероятно, что поражение именно лобной доли ведет к эмоциональным расстройствам. Поэтому ученые выбрали пациентов с поражением лобной доли для изучения влияния локализации повреждения на эмоциональную систему механизма развития постинсультной депрессии. Ученые также отмечают, что их работа является первым исследованием,

которое сочетает методы воксель-базированной морфометрии и анализа функциональной связности в покое для изучения аномалии головного мозга у пациентов с постинсультной депрессии при поражении лобной доли.

Материалы и методы

### Участники

Для исследования было отобрано 30 пациентов больницы Чжу Цзян Южного медицинского университета, которые соответствуют следующим критериям:

- возраст от 60 до 70 лет;
- использование правой руки как ведущей;
- наличие неврологической симптоматики и соответствующему ей повреждению головного мозга;
- нахождение в периоде восстановления (от 3 месяцев до 1 года) после инсульта со стабильной симптоматикой;
- единичная зона инфаркта размером от 3 до 5 см, локализованная в правой лобной доле;
- пациенты в ясном сознании, способные взаимодействовать с интервьюером;
- оценка по шкале NIHSS не более 6 баллов;
- оценка индекса Бартера более 60 баллов;
- без предшествующих ишемических или геморрагических инсультов в анамнезе;
- без психиатрического анамнеза, эпизодов злоупотребления наркотиками.

Каждый больной прошел клиническое интервью с опытным нейропсихологом, который провел диагностику депрессии в соответствии с критериями DSM-IV. Тяжесть депрессии оценивалась по шкале HAMD-24. В результате пациенты были распределены по двум группам:

- пациенты с постинсультной депрессией (13 человек): соответствие критериям депрессии по DSM-IV и оценка по шкале HAMD-24 более чем 17 баллов;
- пациенты без постинсультной депрессии (17 человек).

Также всем участвующим в испытании пациентам была проведена оценка когнитивных функций (MMSE) и активности жизнедеятельности (индекс Бартела).

## Нейровизуализация

Каждый пациент прошел МРТ и фМРТ покоя, по 6 минут каждое исследование.

### Воксель-базируемая морфометрия

Воксель-базируемая морфометрия — метод нейровизуализации, способный отражать объемную плотность коры зон мозга и использующий для этого специализированное программное обеспечение (в данном случае SPM8). В ходе воксель-базируемой морфометрии происходит постпроцессорная обработка данных МРТ.

Морфометрия выполняется в несколько этапов:

1. Проверка данных нейровизуализации на наличие артефактов, структурных аномалий и патологий, и выделение основных структур головного мозга: серого и белого вещества, цереброспинальной жидкости;

2. Создание специального шаблона из всех изображений серого вещества обработка изображений серого вещества головного мозга, корректировка, сглаживание структур и предварительный статистический анализ;

3. На завершающем этапе проводится статистическая обработка подготовленных изображений, результатом которой является выявление зон достоверных различий для качественной оценки;

### Анализ функциональной связности в покое

Seed-based метод — гипотетический подход, при котором определенный участок выбирается в качестве эталона, и рассчитываются временные корреляции между ним и другими участками головного мозга. Данный метод позволяет выявить изменения функциональной связности, которые характерны для нейропсихических заболеваний.

В качестве эталона (seed-region) исследователями были выбраны обе стороны передней поясной коры (ППК), так как она входит в лимбическую систему. Лимбическая система является важным узлом системы эмоций, включающий дефолт-систему мозга и сеть внимания, и имеет богатые нервные связи с миндалевидным телом, таламусом и гиппокампом. Также ППК активно участвует в обмене информацией с префронтальной корой (ПФК). Выбор передней поясной коры как ROI (region of interest) может стать важным этапом в изучении механизма развития постинсультной депрессии. Карты функциональной связности (ФС) всего головного мозга были сгенерированы отдельно для каждой группы больных.

### Результаты

#### **Результаты анализа воксель-базируемой морфометрии**

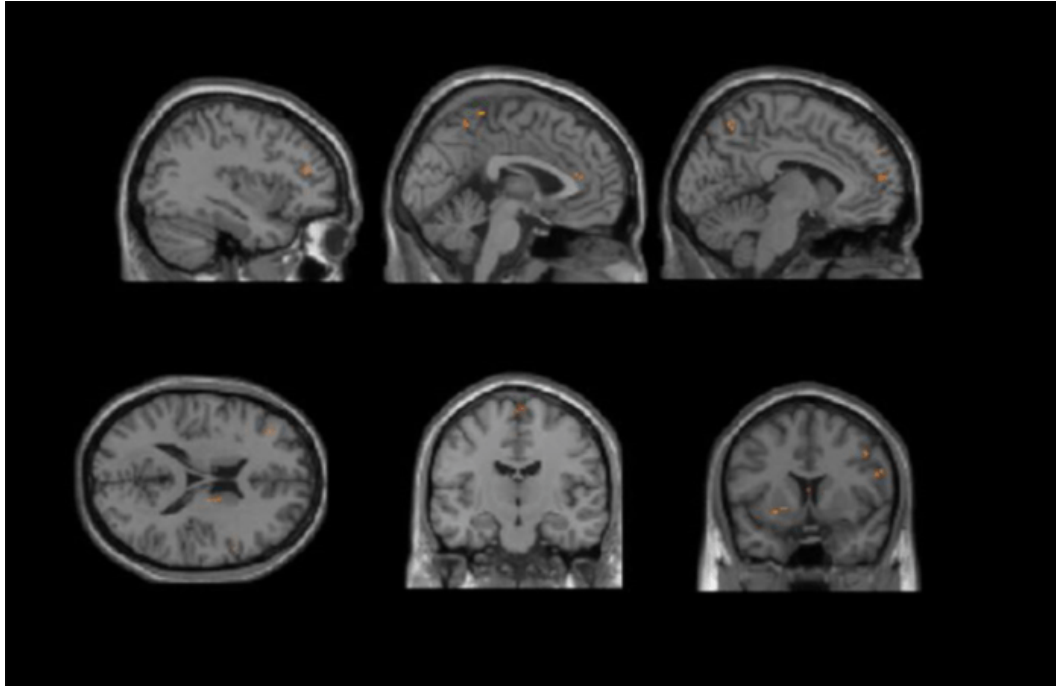
У пациентов с постинсультной депрессией отмечалось уменьшение объема серого вещества в ПФК, лимбической системе, первичной и вторичной сенсорной коре, дополнительной моторной области. При этом выраженное уменьшение серого вещества (особенно в лимбической системе) было локализовано в правом полушарии, а уменьшение объема ПФК — в обоих полушариях.

#### **Результаты анализа функциональной связности покоя**

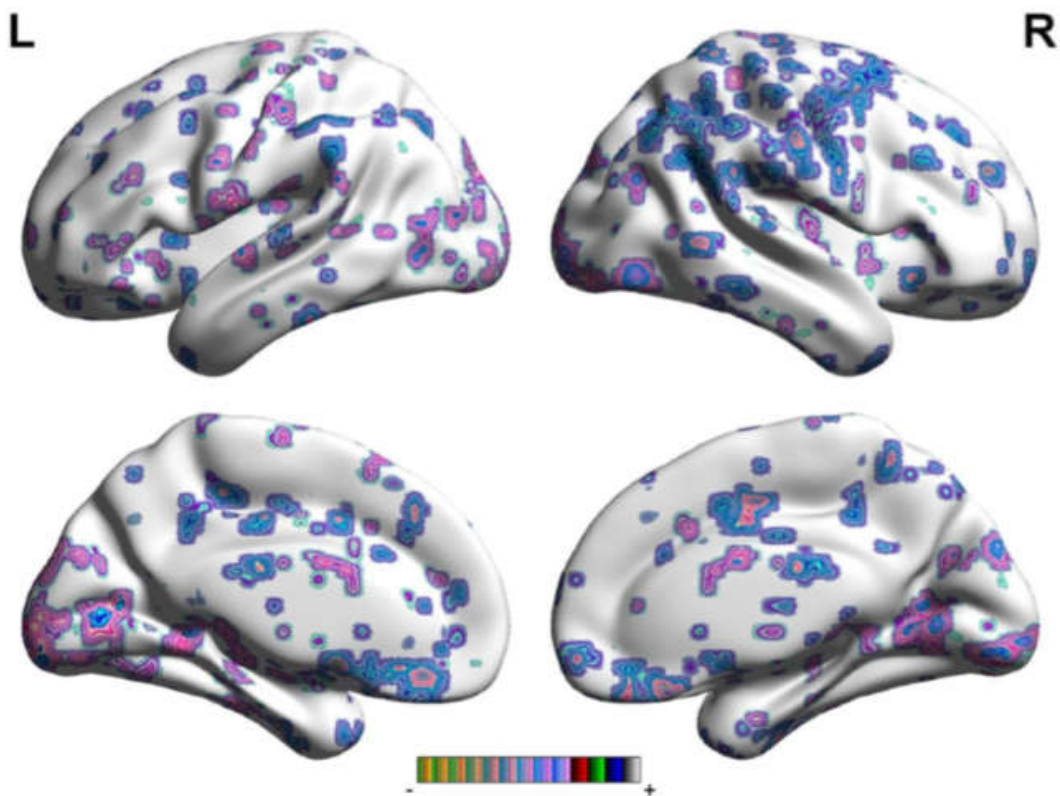
В карте ФС для левой ППК у пациентов с постинсультной депрессией отмечается:

- увеличение ФС в мозжечке, височном поле, парагиппокамповой и гиппокамповой извилинах, островке, миндалевидном теле, и вторичной соматосенсорной области;
- уменьшение ФС в орбитофронтальной, дорсолатеральной префронтальной, вентромедиальной префронтальной коре, средней и задней поясной коре, и вторичной моторной области.

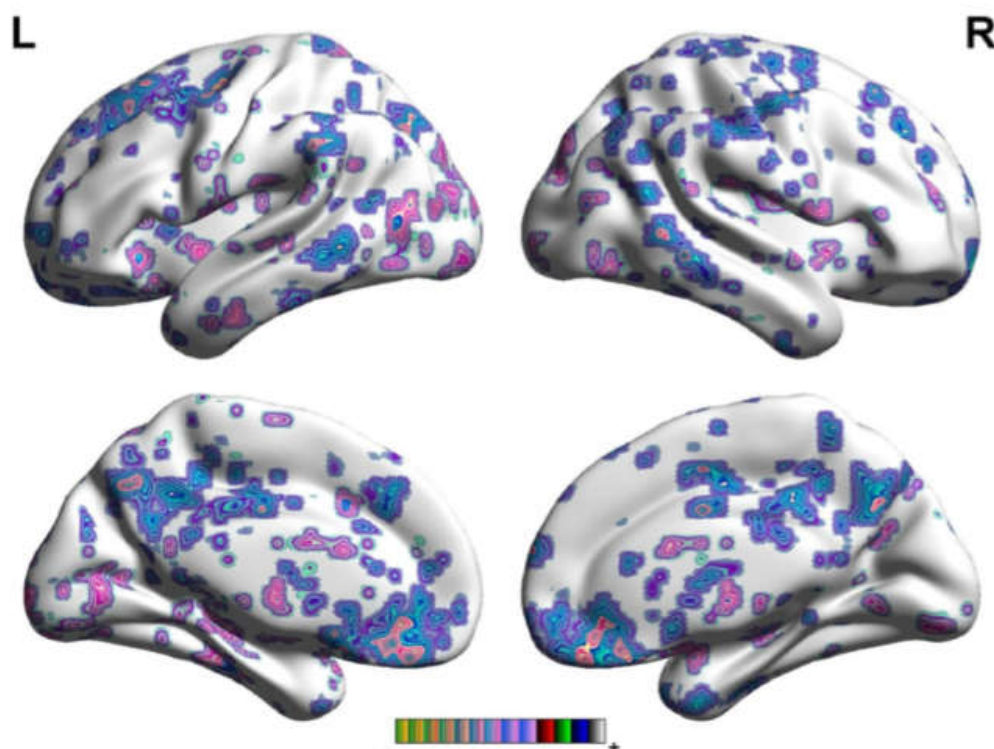
**Рисунок 1.** Участки головного мозга со значительно измененным объемом серого вещества у пациентов с постинсультной депрессией по сравнению с пациентами без постинсультной депрессии.



**Рисунок 2.** Участки головного мозга со значительно измененными связями с правой ППК у пациентов с постинсультной депрессией по сравнению с пациентами без постинсультной депрессии.



**Рисунок 3.** Участки головного мозга со значительно измененными связями с левой ППК у пациентов с постинсультной депрессией по сравнению с пациентами без постинсультной депрессии



Карта ФС для правой ППК демонстрирует, что у пациентов с постинсультной депрессией отмечается:

- увеличение ФС в мозжечке, парагиппокамповой и гиппокамповой извилинах и в островке;
- значительное уменьшение ФС в ПФК, затылочном поле, средней и задней поясной коре, таламусе, первичной моторной и соматосенсорной зонах.

#### Интерпретация полученных результатов

В ходе исследования не было найдено значительных отличий в результатах оценок NIHSS, MMSE и индекса Бартела между двумя исследуемыми группами. Несмотря на то, что пациенты из обеих групп пострадали от серьезной неврологической травмы, было обнаружено несколько субъектов без депрессивной симптоматики или с низкими баллами по шкале HAMD-24. Это говорит о том, что нервное повреждение может

быть не ключевым фактором для развития постинсультной депрессии.

Полученные результаты согласуются с предыдущими исследованиями, которые демонстрируют уменьшение объема серого вещества в ППК, СПК, ПФК и островке у пациентов с постинсультной депрессией. Более того, регионы с уменьшенным объемом серого вещества в основном были расположены в ипсилатеральном повреждению полушарии.

Уменьшение объема серого вещества в первичной моторной, первичной и вторичной соматосенсорной коре может объяснить феномен аномального двигательного и сенсорного расслабления у пациентов с постинсультной депрессией.

Левая ПФК и ППК тесно связаны с системой вознаграждения, и обнаруженное снижение ФС между этими двумя зонами у пациентов с постинсультной депрессией может объяснить снижение функции системы вознаграждения. Нарушения в развитии ППК

вместе с повреждениями в вентромедиальной префронтальной коре могут быть субстратом для социо-когнитивного дефицита при аутизме, что также может играть роль в развитии постинсультной депрессии и влиять на реабилитацию пациентов.

Множество исследований указывают на то, что повреждение миндалевидного тела играет свою роль в патофизиологии депрессивных болезней. Результаты же этого исследования показали, что увеличение ФС левой стороны миндалевидного тела с ППК, может быть причиной усиления негативных эмоций у пациентов с постинсультной депрессией. Также миндалевидное тело тесно связано с социофобией, и увеличение ФС в этой области усиливает уровень социального уклонения, тем самым негативно влияя на последующую социальную адаптацию пациента.

Считается, что гиппокампова извилина участвует в процессах формирования кратковременной памяти и эмоционального контроля. Увеличение ФС между ней и правой ППК может способствовать ускорению передачи негативных эмоций. Результаты исследования показывают, что чрезмерная активация гиппокамповой извилины усиливает негативные аспекты эмоциональной памяти, тем самым делая пациентов более тревожными и пессимистичными. У пациентов с постинсультной депрессией отмечено уменьшение объема серого вещества правой гиппокамповой извилины, что может играть роль в развитии постинсультной депрессии.

Сниженный объем серого вещества в таламусе и лобной доле может оказывать негативное влияние на систему вознаграждения, что может быть причиной замедления мышления при постинсультной депрессии.

Так как островок расположен в центральной части полушарий головного мозга, это позволяет ему быть в тесной связи с остальными зонами — такими как сенсорная, по-

ясная и префронтальная кора. Структурный дефицит островка и увеличенная ФС с ППК могут быть причиной повышенной чувствительности к тревоге. Также ФС между островком и ППК может усиливать чувства социального отращения при постинсультной депрессии.

Ученые обнаружили, что постинсультные повреждения фронтальной доли могут нарушать маршрут проводимости лимбической системы ипсилатерального полушария. В результате чего ФС между височным полем и ППК ипсилатерального полушария уменьшается, тогда как между височным полем и ППК контралатерального полушария компенсаторно увеличивается. В то же время некоторые ученые предполагают, что ФС между ППК и височным полем модулируется фронтальной корой. В итоге данные результаты показывают роль лобной доли в развитии депрессии, что может быть причиной высокой частоты ее возникновения при поражении лобной доли.

Уменьшение ФС ППК с первичной моторной корой и дополнительной моторной областью может объяснить наличие более сильных моторных нарушений у больных с постинсультной депрессией. Также уменьшение ФС в дефолт-системе мозга (ПФК, задняя поясная кора, угловая извилина, височное поле) может объяснить, почему пациенты с постинсультной депрессией проявляют безразличие и избегают общество. В итоге, инсультное повреждение головного мозга снижает возбудимость зон головного мозга в ипсилатеральном полушарии. Постинсультная депрессия оказывает влияние на настроение через нейросеть префронтального-лимбического пути. Некоторые сети головного мозга, включая моторную кору и дефолт-систему мозга, показывают иные характеристики нейросетей у пациентов с постинсультной депрессией.

**Подготовил:** Долгов В.В.

**Источник:** Yu Shi et al. A Study of the Brain Abnormalities of Post-Stroke Depression in Frontal Lobe Lesion. *Sci Rep.* 2017; 7: 13203



## НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПРИЧИНАХ РАЗВИТИЯ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

**Б**лезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее частых возрастных расстройств, которое характеризуется определёнными двигательными симптомами: тремор покоя, ригидность, брадикинезия и постуральная неустойчивость. При этом деменция является частой проблемой, возникающей на поздних стадиях БП. В последние годы многие исследования были сосредоточены на изучении умеренных когнитивных расстройств на более ранних этапах БП, не достигающих уровня деменции. Так, несколько лонгитудинальных исследований показали, что умеренное когнитивное снижение является предвестником деменции при БП, однако стабилизация когнитивных функций, вплоть до нормы, тоже не является редкостью.

Основной причиной развития БП считается дегенерация нигростриарных дофаминергических нейронов и присутствие телец Леви (патологические отложения  $\alpha$ -синуклеина внутри нейронов – прим. ПиН). Однако в дополнение к лимбическому и кортикальному распространению телец Леви, вероятно, существуют ещё несколько других механизмов, способствующих снижению когнитивных функций при БП. Так, данные свидетельствуют о том, что низкий уровень в цереброспинальной жидкости амилоида- $\beta$ 42, являющемся маркером коморбидной болезни Альцгеймера (БА), предсказывает будущее когнитивное снижение и деменцию при БП, что также подтверждается и данными нейровизуализации.

Существуют также и другие вероятные механизмы развития когнитивного снижения при БП, связанные с активностью других нейромедиаторов (в первую очередь ацетилхолина, серотонина и норадреналина),

снижением и дисфункцией синапсов, нейровоспалением и диабетом, митохондриальной дисфункцией, изменениями в микроглии, активацией аденозиновых рецепторов, а также различными генетическими и эпигенетическими механизмами.

Полученные данные генетических исследований показывают, что помимо аллеля APOE\* $\epsilon$ 4 (аполипротеин E), который является установленным фактором риска развития БА, мутации GBA (Глюкозилцерамидаза) и мутации SNCA ( $\alpha$ -синуклеин) связаны с когнитивным снижением при БП. В тоже время, полиморфизмы MAPP (связанный с микротрубочками tau-протеин) показали смешанное значение для клиники.

Приведены также интересные данные о том, что зрительные галлюцинации и иллюзии увеличивают риск развития деменции на 4-5 лет, при том условии, что среднее время развития деменции после постановки диагноза БП составляет 10 лет. В связи с этим развитие зрительных галлюцинаций и иллюзий при БП можно расценивать как предиктор более быстрого наступления когнитивного снижения, вплоть до деменции.

Антидементные препараты, а именно ингибиторы холинэстеразы, оказывают умеренное положительное влияние на деменцию при БП. Однако, ещё нет убедительных доказательств того, что прогрессирование от умеренного когнитивного расстройства до деменции может быть отложено или предотвращено, хотя когнитивные тренировки показали многообещающие результаты. Также некоторые эпидемиологические исследования показали, что зелёный чай и потребление кофеина могут положительно влиять на факторы риска развития БП.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Dag Aarsland, Byron Creese et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology* 13, 217–231 (2017)



## ВЛИЯНИЕ ПОЛОВЫХ РАЗЛИЧИЙ НА РАЗВИТИЕ ДЕПРЕССИИ

**М**ножество данных свидетельствуют о том, что воспалительные процессы могут лежать в основе развития депрессии, по крайней мере, у части пациентов. Также имеются работы, указывающие на то, что у здоровых лиц, подвергшимся тем или иным воспалительным агентам, может развиться подавленное настроение и чувство социальной разобщённости. Так, пациенты с различными воспалительными заболеваниями в три раза чаще испытывают депрессивные симптомы.

Целью данного исследования было определить, могут ли женщины показать большее увеличение провоспалительных цитокинов и более высокий уровень подавленного настроения, в сравнении с мужчинами, в ответ на воспалительный агент (т.к. известно, что депрессивные расстройства встречаются в два раза чаще у женщин, чем у мужчин, несмотря даже на культурные особенности). В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании приняло участие 115 здоровых добровольцев, 69 из которых составляли женщины. Участники были рандомизированы на две группы: первая группа получала инфузии эндотоксина, полученного из кишечной палочки (0,8 нг/кг массы тела), а вторая —

плацебо в виде такого же объёма 0,9% физиологического раствора.

Каждый час участникам измеряли уровень интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (ФНО-α), а также с помощью опросников выявляли степень подавленного настроения и чувства социальной разобщённости. Результаты исследования показали, что эндотоксин, в сравнении с плацебо, приводил к увеличению провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО-α), подавленного настроения и чувства социальной разобщённости. При этом женщины, которым был поставлен эндотоксин, показали наибольший рост в подавленном настроении и чувстве социальной разобщённости, в сравнении с мужчинами. Более того, повышенные уровни IL-6, ФНО-α коррелировали с выраженностью чувства социальной разобщённости у женщин, но не у мужчин.

Данные гендерные различия в воспалительных реакциях могут быть особенно важны для понимания того, почему женщины в два раза чаще, чем мужчины страдают депрессий.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Moieni M., Irwin M. R. et al. Sex Differences in Depressive and Socioemotional Responses to an Inflammatory Challenge: Implications for Sex Differences in Depression. *Neuropsychopharmacology* (2015) 40, 1709–1716; doi:10.1038/npp.2015.17

## СВЯЗЬ ПИЩЕВОГО СТАТУСА И УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТА

**Т**от факт, что головной мозг потребляет до 25% всей полученной организмом энергии, подчеркивает важность адекватного питания в поддержании как здоровья головного мозга, так, соответственно, и уровня интеллекта. Интеллект является критической когнитивной функцией, которая хорошо охарактеризована, как и нейро-

учеными так и психологами, но то, как именно пищевой статус связан с нейронными механизмами, которые этот интеллект и поддерживают, неизвестно.

Достоверно известно, что у людей, соблюдающих Средиземноморскую диету по сравнению с другими людьми отмечается более медленное старение головного мозга. Фактически, обилие полиненасыщенных

жирных кислот считается ведущим фактором метаболических преимуществ данной диеты, оказывающих свое поддерживающее влияние на структуру и функцию головного мозга.

Большое количество научных свидетельств указывают на то, что изменения в эффективности взаимодействия между областями мозга надёжно указывают на различия в уровне интеллекта. Недавние исследования свидетельствуют о ключевой роли соединений между префронтальной и теменной корой, представляющих собой дорсальную сеть внимания, в формировании индивидуальных отличий по уровню интеллекта. Современные достижения в области нейровизуализации дают доступ к новому инструменту, который реализует принципы теории графов для измерения и оценки нейронных сетей. Метрики теории графов позволяют довольно точно охарактеризовать сложную сетевую организацию головного мозга с информационным потоком через функциональные сети мозга (дефолт-система мозга, дорсальная сеть внимания, цингулооперкулярная сеть), предопределенные высоким уровнем кластеризации и короткой длиной путей между областями мозга.

Ученые из Иллинойского университета провели исследование, позволяющее выявить зависимость уровня интеллекта от типа пищевого статуса, используя передовые методики нейронаук и эпидемиологии питания. В данном исследовании проводилась оценка пищевого статуса испытуемых, а конкретно соотношение полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в плазме крови, как высокочувствительный и высокоспецифичный маркер. Важно, что раньше не были проведены исследования, позволяющие определить влияние статуса питания на нейронные сети, которые лежат в основе когнитивных функций.

В исследовании приняли участие 122 пациента «Carl Foundation Hospital» в возрасте от 65 до 75 лет с сохранными когнитивными функциями (более 26 баллов по шкале

MMSE). В ходе исследования испытуемые проходили оценку интеллекта, фМРТ-исследование головного мозга, а также исследование пищевого статуса. Интеллект оценивался по сокращенной шкале Векслера (WASI-II), используя четыре подтеста: кубики Косса, недостающие детали, словарный и подтест сходства.

Во время сканирования испытуемым было показано белое перекрестье на черном фоне и дано задание лежать неподвижно, сосредоточиться на представленном перекрестье и держать глаза открытыми. На основе полученных данных фМРТ были изучены количество и длина нейронных связей и построены графы (типа «Мир тесен») для следующих семи нейронных сетей: сеть пассивного режима работы мозга (дефолт-система мозга), фронтопариетальная сеть, дорсальная и вентральная сети внимания, лимбическая сеть, соматомоторная сеть и визуальная сеть.

Был проведен анализ жирных кислот, извлечённых из плазмы крови испытуемых методами Фолча, Лис и Слоун-Стэнли. В зависимости от наличия и преобладания тех или иных типов жирных кислот выделено 4 статистически значимых профиля пищевых биомаркеров, каждый из которых был присвоен каждому из участников:

SFA (saturated fatty acids) — состоящий из насыщенных жирных кислот и одной полиненасыщенной жирной кислоты, полученных или заново синтезированных из насыщенных жирных кислот, полученных с пищей.

SEED OIL — состоящий из насыщенных жирных кислот и одной полиненасыщенной жирной кислоты, полученных или заново синтезированных из насыщенных жирных кислот, полученных из масел семян.

MIXED — состоит из насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, полученных из различных источников.

MUFA (monounsaturated fatty acids) — состоит только из полиненасыщенных жирных кислот.

Далее был проведен статистический анализ полученных данных для моделирования взаимосвязи между полученными графами, уровнем интеллекта и профилями пищевых бирмаркеров.

Результаты оказались следующими:

Конфигурация графов дорсальной сети внимания и фронтально-париетальной сети способны прогнозировать уровень интеллекта. Предыдущие работы поддерживают мнение, что функциональная связность как во фронтально-париетальной коре, так и дорсальной сети внимания лежит в основе интеллекта. В отношении когнитивных функций дорсальная сеть внимания обеспечивает внешнее внимание, а фронтально-париетальная сеть играет ключевую роль в целенаправленном внимании. Традиционно считалось, что именно фронтально-париетальная сеть ответственна за интеллект. Однако с годами регионы, которые обычно были связаны с фронтально-париетальной корой, переходят в сеть дорсального внимания. Важно то, что задачи интеллекта задействуют латеральную префронтальную кору вместе с префронтальными регионами, составляющие дорсальную сеть внимания. Более того, производительность интеллекта зависит от организации функциональных сетей и возрастная дезорганизация этих сетей связана с худшим интеллектом.

Конфигурация графа дорсальной сети внимания надежно связана с высоким уровнем жирных кислот MUFA-профиля. Было показано, что мононенасыщенные жирные кислоты противодействуют пагубным влияниям насыщенных жирных кислот на функции головного мозга. Кроме того, ди-

етические профили, содержащие высокие уровни полиненасыщенных жирных кислот улучшают метаболизм в областях дорсальной сети внимания.

Высокие уровни жирных кислот MUFA-профиля предсказывают повышенный уровень интеллекта, и связаны с более медленным снижением когнитивных способностей у пожилых людей.

Конфигурация графа дорсальной сети внимания полностью опосредовала связь между MUFA-профилем и уровнем интеллекта. Данный вывод основан на предыдущих трех пунктах и предлагает новое понимание взаимосвязи между питанием, когнитивными функциями и здоровьем головного мозга.

Общие результаты исследования свидетельствуют о том, что уровень интеллекта зависит не только от лежащих в его основе нейронных сетей, но также и от пищевого статуса. Однако данное исследование позволяло изучить эту взаимосвязь только в один конкретный момент времени. Для получения более подробных данных о механизмах влияния пищевого статуса необходимо проводить долгосрочное исследование, более подробно оценивая нейропсихологический статус и учитывая физиологические факторы, оказывающие прямое влияние на функцию головного мозга (гипертензия, метаболические нарушения).

**Подготовил:** Долгов В.В.

**Источник:** Zamroziewicz M. K. Nutritional status, brain network organization, and general intelligence. *NeuroImage*. Volume 161, 1 November 2017, Pages 241-250

## СТРУКТУРНЫЕ АНОМАЛИИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПСИХОЗА

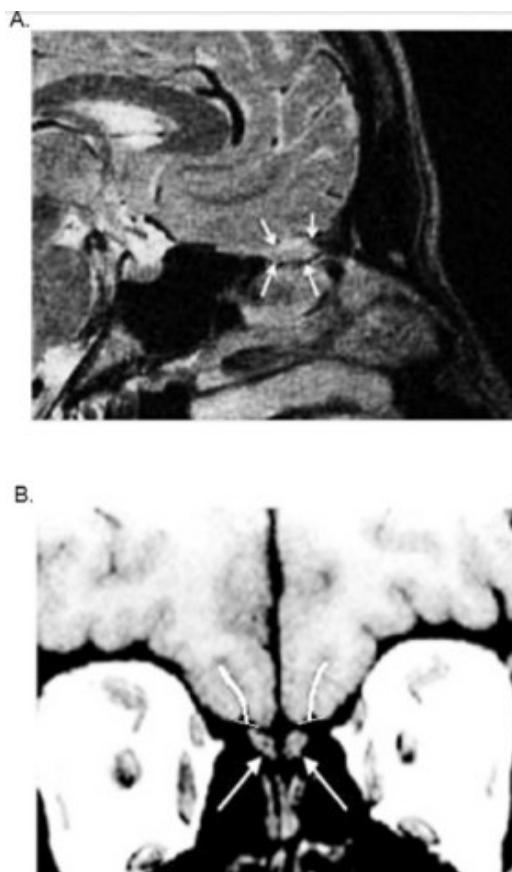
Обонятельные нарушения наблюдаются как при шизофрении, так и в состоянии повышенного риска развития психоза. Более того, их наличие до развития болезни отражает плохой функциональный результат. При шизофрении эти нарушения отражают аномалии периферических обонятельных структур, которые предположительно возникают во время раннего эмбрионального развития (конец 1-го, начало 2-го триместра). К этому моменту в человеческом мозге уже построена нейронная архитектура обонятельной системы – самой ранней и самой примитивной сенсорной сети. Этот период также совпадает с критическим для шизофрении периодом развития плода. Так, факторы окружающей среды (например, материнская инфекция, голод), действующие в этот промежуток времени на плод, увеличивают заболеваемость шизофренией, предположительно, путём изменения развития мозга и повышения чувствительности к последующему «второму удару». Поэтому развитие обонятельной системы, случайно совпадающие по времени с этим критическим для шизофрении периодом, делает её особенно чувствительной. Если приведённый тезис верен, то аналогичные структурные аномалии должны быть очевидны и

среди лиц с высоким риском развития психоза ещё до того, как в их клинической картине появятся главные признаки шизофрении.

В новом исследовании, проведённом Turetsky V.I. et al., приняло участие 75 человек, из которых 39 были лица с высоким риском развития психоза (24 мужчины и 15 женщин). Исследование проводили с помощью 3Т магнитно-резонансной томографии, с помощью которой сканировали объём обонятельных луковиц, объём серого вещества первичной обонятельной коры, а также глубину обонятельной борозды над луковицей (См. рис.1). Кроме того, объём носовых полостей оценивали с помощью акустической ринометрии. Работа опубликована в Schizophrenia Research.

В результате исследования учёные выявили, что люди мужского пола с высоким риском развития психоза продемонстрировали двустороннее снижение объёма обонятельной луковицы и аномальные асимметрии задних носовых полостей и обонятельных борозд (меньше в левом полушарии, чем в правом). Женщины с высоким риском развития психоза не имели значительных аномалий, хотя и у них выявлялись сходные эффекты. Так, объём левой обонятельной луковицы коррелировал у всех субъектов с высоким риском развития психоза с негативными (но не продуктивными) симптомами шизофрении.

**Рисунок 1** (А) На сагиттальном срезе МР-изображения показаны обонятельные луковицы (обозначены стрелками), находящиеся под базальным передним мозгом. (В) На корональном срезе МР-изображения показаны левые и правые обонятельные луковицы (обозначены стрелками), а также вышележащие обонятельные борозды.



В классификационном анализе с 80%-ой специфичностью и 93%-ой чувствительностью с помощью обонятельных измерений можно было отличить мужских особей с высоким риском развития психоза от контрольной группы. Среди женщин чувствительность составляла лишь 69%. Эти результаты согласуются с данными литературы в том, что хотя обонятельный дефицит наблюдается как у мужчин, так и у женщин, существуют данные, свидетельствующие о том, что он может быть более выраженным у лиц мужского пола.

Более того, молодые лица, подверженные высокому риску развития психоза, демонстрируют множество половых диморфических и латерально-асимметричных аномалий периферической обонятельной системы. Эти данные согласуются с теорией нарушения развития нервной системы при шизофрении, которая в первую очередь

затрагивают лиц мужского пола. По мнению авторов исследования, найденные структурные биомаркёры могут помочь в идентификации подверженных психозу лиц с плохим прогнозом, прежде чем их клиническая картина станет очевидной.

Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Turetsky B.I. et al. Structural anomalies of the peripheral olfactory system in psychosis high-risk subjects. *Schizophr. Res.* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.015>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ РЕЗИСТЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

**Н**ейротрофическая гипотеза депрессии свидетельствует об ассоциации между эффектами нейропластичности и клиническим ответом на терапию антидепрессантами. В новой работе, проведённой Breiffeld J. и коллегами, изучалась индивидуальная вариабильность эффекта антидепрессивной терапии на пролиферацию клеток лимфобластоидной линии у 25 терапевтически-резистентных пациентов в сравнении с 25 пациентами, которые отреагировали на первую линию терапии антидепрессантами, из исследования STAR\*D.

Кроме того, была проанализирована изменчивость экспрессии генов, ассоциированных с клеточной пролиферацией, для поиска предварительных генов-кандидатов для прогнозирования ответа на лечение на основе донорских клеток лимфобластоидной линии. Пролиферация клеток определялась с помощью EdU (5-этинил-2'-дезоксидеоксиридин) анализа после 21 дня инкубации клеток лимфобластоидной линии с флуоксетином (0.5 ng µl<sup>-1</sup>) и циталопрамом (0.3 ng µl<sup>-1</sup>). Экспрессия генов была исследована с помощью панели генов-кандидатов, полученной от полногеномного поиска ассоциаций эффектов антиде-

прессантов на пролиферацию клеток лимфобластоидной линии исследования MARS, с помощью ПЦР в реальном времени.

In vitro были получены значительные различия клеточной пролиферации в группах клеток лимфобластоидной линии от пациентов, отреагировавших на первую линию антидепрессантами, и от пациентов с терапевтически-резистентной депрессией. Анализ экспрессии генов с помощью панели генов-кандидатов выявил и подтвердил влияние генов-кандидатов ABCB1, FZD7 и WNT2B на развитие резистентности к антидепрессивной терапии.

Таким образом, потенциал данных генов в качестве предварительных биомаркёров резистентности к антидепрессивной терапии был подтверждён, что свидетельствует о том, что тестирование клеточной пролиферации in vitro может служить в качестве функционального биомаркёра определения нейропластических эффектов антидепрессантов.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** J. Breiffeld, C Scholl, M Steffens, G Laje, and J C Stingl. Gene expression and proliferation biomarkers for antidepressant treatment resistance. *Transl Psychiatry*. 2017 Mar; 7(3): e1061.

## ГЕННЫЕ АНОМАЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЩЕГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (2015-2017 Г.)

**Н**а основе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлено 24 генные аномалии, влекущих за собой нейродегенеративные заболевания головного мозга, в частности болезнь Паркинсона (БП). Из них 17 аномалий были найдены

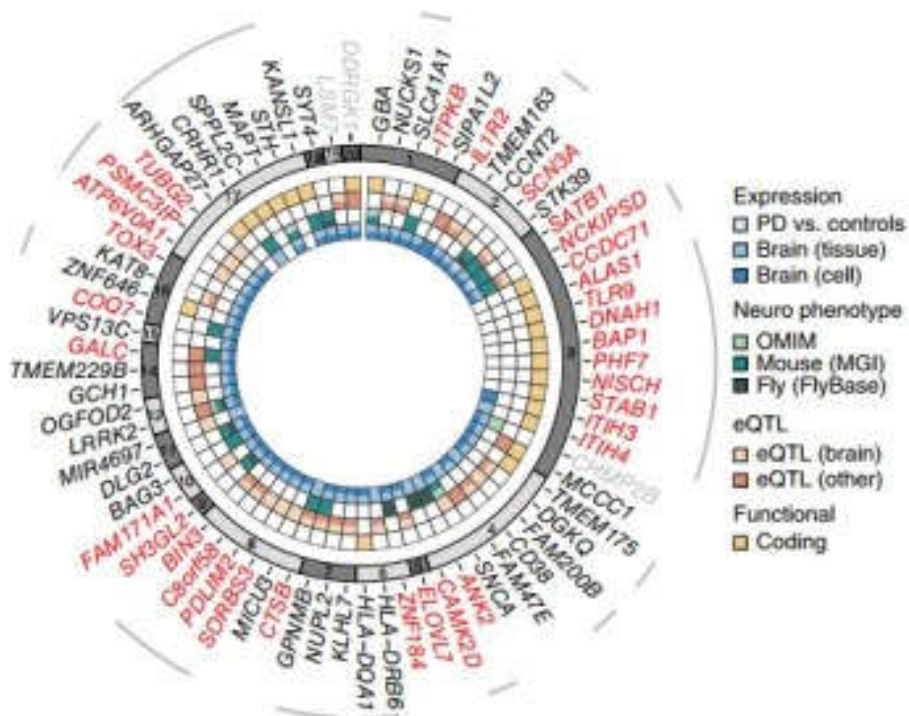
при содействии **Фонда Джей Фокса** и **23andMe** на основе анализа данных 425 000 пациентов с диагнозом БП.

Болезнь Паркинсона — многофакторное нейродегенеративное заболевание с выраженным генетическим компонентом. В ходе болезни наблюдается уменьшение числа дофаминергических нейронов в базальных ядрах головного мозга, покрышке среднего мозга и в черном веществе. Патогенез болезни пока с точностью не известен, но за последние двадцать лет учёные изменили мнение о роли генов в форми-



ровании характерных для заболевания патологий. Следуя примеру диагностики болезни Альцгеймера, опознаваемого по на-

личию гена аполипропротеина ε4, ведутся исследования по выявлению мутаций генов, связанных с диагнозом БП.



Благодаря профильному подбору лекарств учёные надеются найти оптимальные медикаментозные методы лечения БП в соответствии с особенностями выявленных дисфункций. Например, при мутации гена LRRK2 (кодирующего белок дардарин), генная активность повышается, в результате чего ускоряются дегенеративные процессы. В этом случае медикаментозное лечение должно быть направлено на подавление этой активности.

Новейшие исследования посвящены преимущественно внутриклеточным процессам переработки веществ, то есть роли лизосом и аутофагии. Этот процесс и его типология, а также влияние на развитие БП были изучены нобелевским лауреатом 2016 года Ёсинори Осуми.

У пациентов с БП наблюдается накопление альфа-синуклеина, «биомаркера» заболе-

вания. Вместо его нормальной метаболической деградации в клетке патогенная агрегация этого белка влечёт за собой образование т.н. телец Леви в нейронах. Чтобы избежать накопление белка, влекущего за собой формирование патогенных соединений, можно будет задействовать «очищающий» механизм клетки. В перспективе разработки новых стратегий лечения планируется исследовать гены STK39 и ITPKB, поскольку они задействованы в синтезе белков, поддающихся воздействию лекарственных средств (druggable genomes).

**Подготовила:** Мартемьянова Е.О.

**Источники:** Diana Chang, Mike A Nalls et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nature Genetics* (2017) doi:10.1038/ng.3955

## НЕЙРОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

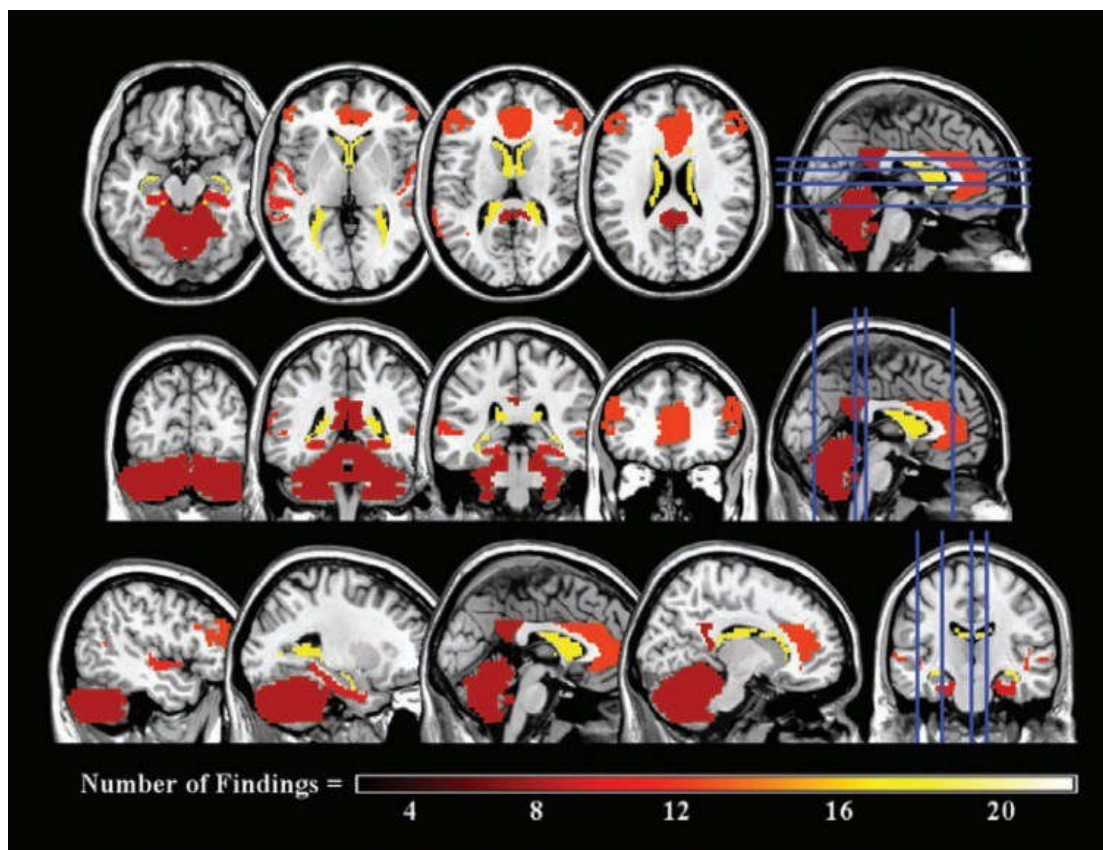
Лица с шизофренией, несмотря на антипсихотическое лечение, имеют плохой прогноз касательно таких показателей, как социальное функционирование, профессиональное функционирование, жизнь в обществе и качество жизни. Эпидемиологические исследования показали, что по сравнению с другими психотическими расстройствами плохой функциональный исход является наиболее характерным для людей с данным расстройством. Так, в продольном исследовании долгосрочных исходов при шизофрении Национального института психического здоровья (NIMH, США) было выявлено, что 66% пациентов были безработными, а 50% не имели социальных контактов.

В другом исследовании NIMH было показано, что антипсихотическое лечение обеспе-

чивало лишь незначительное улучшение в функционировании лиц с шизофренией, при этом эффективность антипсихотиков «первого» и «второго» поколений не отличалась между собой. Различные психосоциальные методы также оказались умеренно успешными. К сожалению, отсутствие достоверных знаний о нейробиологическом базисе, поддерживающем адаптивные функции, является значительным препятствием для разработки более эффективных методов лечения, целью которых являлось бы улучшение функционального исхода при шизофрении.

В новом исследовании проведен систематический и метааналитический обзор научных работ, изучающих функционирование головного мозга при шизофрении. В общей сложности было включено 53 (37 структурных и 16 функциональных) нейровизуализационных исследований, изучающих нейрональные корреляты функционального исхода у 1631 индивидуумов с шизофренией.

**Рисунок 1** Лобно-лимбические области, ассоциированные с функциональным исходом при шизофрении.



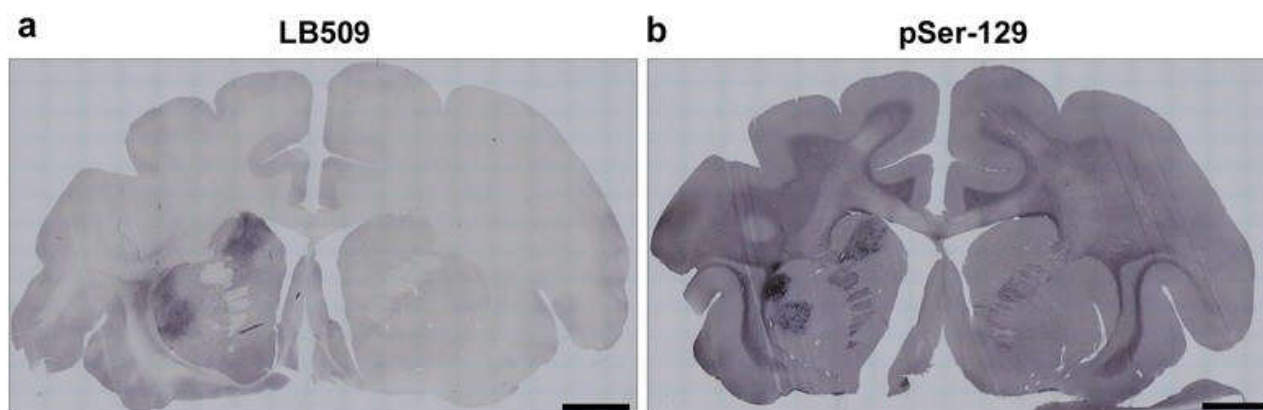


учёные находятся в поиске эффективных моделей применения вирусного вектора на основе аденоассоциированного вируса (AAV) для выявления механизма болезни.

Цель исследования американских учёных, опубликованного в *Acta Neuropathologica Communications*, заключалась в том, чтобы подтвердить в ходе эксперимента на приматах тропизм аденоассоциированного вируса Olig001 в направлении олигодендроглии, поражаемой включениями альфа-синуклеина при МСА.

ЭКСПЕРИМЕНТ проводился в два этапа. На первом этапе – на мышах – привязка шла с помощью аденоассоциированного вируса Olig001 вместе с зелёным флуоресцентным белком, чтобы проследить траекторию движения вируса. В результате, ЗФБ был обнаружен как в полосатом, так и в мозолистом телах.

При этом большая часть ЗФБ, более 95%, обнаружена в клетках, соседствующих с олигодендроглией. Гораздо меньше маркера оказалось в нейронах и астроцитах.



На иллюстрации отображены антитела альфа-синуклеина (a) и (b) фосфорилированного серина 129 в мозге примата в начале эксперимента и через три месяца после операции. Альфа-синуклеин виден в полосатом и мозолистом телах (шкала 100  $\mu\text{m}$ , 25  $\mu\text{m}$ ). На второй картинке софокусная микроскопия подтверждает, что альфа-синуклеин локализуется в олигодендроглиих: красный фильтр отображает иммунореактивность LB509 вокруг маркера (Olig2), отмеченного зелёным (шкала 300  $\mu\text{m}$ ).

Выявленный тропизм подтвердился и на втором этапе эксперимента – на этот макака-резус (*Macaca mulatta*). До 94% ЗФБ оказалось именно близ серого и белого веществ головного мозга. Три месяца спустя операции альфа-синуклеин широко распространился в полосатом и мозолистом телах – что схоже с распространением ЗФБ на первом этапе эксперимента.

На сегодняшний день лекарственное лечение МСА направлено лишь на подавление симптомов. Но выявленный тропизм на примере приматов может дать «зацепку» для динамического наблюдения хода заболевания и воздействия на связанные нейродегенеративные процессы.

**Подготовила:** Мартемьянов Е. О.

**Источники:** Rnald J. Mandel, David J. Marmion, Deniz Kirik, Yaing Chu, Clifford Heindel, Thomas McCown, Steven J. Gray and Jeffrey H. Kordower. Novel oligodendroglial alpha synuclein viral vector models of multiple system atrophy: studies in rodents and nonhuman primates. *Acta Neuropathologica Communications Neuroscience of Disease* 2017 5:47



# КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ И НЕВРОЛОГИЯ

## ГАЛЛЮЦИНАЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ДРУГИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ: СХОДСТВА И РАЗЛИЧИЯ

Галлюцинации являются важным симптомом для диагностики различных психотических расстройств. Хотя ряд специфических характеристик, таких как оскорбляющие, комментирующие и императивные голоса, а также слуховые галлюцинации экстракампинного характера (т.е. выходящие за пределы «чувствительного поля» анализатора), больше не выделяются в DSM-5, многие клиницисты предполагают, что галлюцинации при шизофрении могут быть идентифицированы на основе данных характеристик.

Однако, стоит учесть, что среди учёных растёт признание того факта, что галлюцинаторный опыт охватывает широкий спектр психических расстройств и даже может быть частью повседневного опыта людей, состояние которых не соответствует критериям какого-либо психического расстройства.

В новом исследовании F. Waters и C. Fernyhough проанализировали, являются ли определённые характеристики галлюцинаций, считающиеся специфическими для шизофрении, таковыми, проводя систематический обзор научных работ, исследующих прямые сравнение клинических характеристик слуховых и зрительных галлюцинаций среди 2 и более групп пациентов, одна из которых обязательно включала лиц с шизофренией. Было рассмотрено 43 статьи, изучающие галлюцинации в 4 основных группах: неклинические состояния; состояния, связанные с наркотиками и алкоголем; различные неврологические заболевания и другие медицинские состояния, а также психические расстройства.

Авторы приводят данные, что галлюцинации при психических расстройствах, помимо шизофрении, шизотипического расстройства, а также шизоаффективного расстройства, могут также возникать при биполярном расстройстве (в маниакальных, депрессивных и смешанных фазах), униполярной депрессии, диссоциативных расстройствах, расстройствах личности, ПТСР, анорексии и нервной булимии.

Также галлюцинации могут быть следствием патологии различных физиологических систем. Например, приобретенная глухота является частой причиной слуховых галлюцинаций, а различные глазные заболевания или поражение афферентных зрительных путей могут быть причиной зрительных галлюцинаций (в отечественной психопатологии такой вид обманов восприятия именуется как галлюцинации Шарля Боне). Связанные с эндокринным статусом различные нарушения обмена веществ, включая нарушения функции щитовидной железы и болезнь Хашимото, недостаток витаминов D и B12, тоже могут вызывать галлюцинации. Другие заболевания, связанные с галлюцинациями, включают хромосомные расстройства, такие как синдром Прадера-Вилли, различные аутоиммунные заболевания, приобретенные нарушения иммунодефицита, такие как ВИЧ/СПИД, а также расстройства сна, такие как нарколепсия. Неврологические заболевания, например, опухоли, травматические повреждения головного мозга, эпилепсия, различные сосудистые заболевания могут также вызывать галлюцинации. Обманы восприятия также довольно распространены при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви.

Дополнительно стоит обратить внимание на факт галлюцинаторного опыта у людей, не попадающих под критерии психических

расстройств. Психотические переживания встречаются примерно у 4-7% населения в целом, при этом 80% таких случаев являются транзиторными. В данной группе распространённость галлюцинаций зависит от стадии развития: так, у детей они встречаются в 8%, а у пожилых людей в 1-5% (что может опять же говорить о связи с развитием или инволюцией нервной системы). Галлюцинации также могут появляться в ситуациях, связанных с экстремальным физиологическим или психологическим стрессом, таких как, например, чрезмерная усталость, сенсорная депривация, тяжёлая утрата и др.

Результаты данного исследования показали, что ни одна характеристика галлюцинаций однозначно не указывает на диагноз шизофрении, за исключением возраста начала в позднем подростковом возрасте. Среди 21 характеристики галлюцинаций при шизофрении, приведённых в статье, 95% наблюдались при других психических расстройствах, 85% — при различных неврологических заболеваниях, 66% — при состояниях, связанных с наркотиками и алкоголем, 52% — при неклинических состояниях (См. **Таб 1**).

**Таб. 1** Феноменологические особенности галлюцинаций (сокращённый вариант)

Характерные особенности галлюцинаций	Шизофрения	Неклинические состояния	Состояния, связанные с наркотиками и алкоголем	Неврологические заболевания и др. медицинские состояния	Другие психические расстройства
Слуховые галлюцинации («голоса»)	75%	±58%	±50%	±32%	46%—57%
Галлюцинации в трёх и более сенсорных системах	60%	Отсутствуют	±16%	±20%	±76%
Представляются живыми и реальными	80%	?	±26%	±48%	54%—100%
Экстракампинные свойства	50%	±57%	±70%	±37%	±60-83%
Комментирующий характер	65%	20-41%	20-60%	10-41%	40-80%
Оскорбляющий характер	60%	43-53%	?	±33%	58%—93%
Императивный характер	84%	Отс.	±4%	?	62%—82%
Отсутствие осознанного	78%	Отс.	?	±53%	±78%



контроля					
Семейная история психического заболевания	30%	Отс.	±23%	±30%	±40%
Возраст начала в конце подросткового возраста до начала 20 г.	18-24	Отс.	Отс.	Отс.	Отс.
Сходство с шизофренией (%)	—	52%	66%	85%	95%

В целом, учёные пришли к выводу, что при рассмотрении галлюцинаций, нецелесообразно придавать вес тем или иным характеристикам галлюцинаций при диагностике шизофрении, т.к. результаты исследования не подтвердили, что, исходя из определённых особенностей галлюцинаций, можно однозначно диагностировать шизофрению. Более того, симптомы первого ряда Шнайдера не являлись специфическими для шизофрении, т.к. они встречались при неклинических состояниях – 20-40%, нарколепсии – 10-17%, отмене алкоголя – 26-60%, аффективных расстройствах – 20-55% и диссоциативных расстройствах – 80%.

Этот обзор даёт важный вывод в отношении диагностической ценности галлюцинаций. Например, враждебные голоса, говорящие в третьем лице и вызывающие дистресс, могут в равной степени присутствовать у пациента с шизофренией, эпилепсией, опухолью головного мозга или ПТСР. Однако этот вывод не предполагает, что галлюцинации клинически неинформативны.

В общем, как заключают авторы исследования, галлюцинации — это особенность человеческого восприятия, которая пересекает границы диагностических категорий и охватывает разрыв между психопатологическим и неклиническим опытом. Поэтому для клинициста важно сосредоточиться на сочетании галлюцинаций с другими симптомами и клинически значимыми данными.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** F. Waters, C. Fernyhough. *Hallucinations: A Systematic Review of Points of Similarity and Difference Across Diagnostic Classes*. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue 1, 1 January 2017, Pages 32–43, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw132>

Материал подготовлен в рамках проекта **ПроШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров.

## НЕГАТИВНАЯ СИМПТОМАТИКА: ТРАНСДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД

**Д**анные симптомы связаны с рядом важных характеристик, таких как качество жизни и субъективное благополучие, и значительно влияют на исходы ши-

зофрении. К сожалению, психосоциальные и фармакологические вмешательства показали ограниченную эффективность в улучшении негативных симптомов. В настоящее время развитие новых способов лечения стоит на месте из-за плохого понимания факторов, вызывающих и поддерживающих негативные симптомы при шизофрении. Однако поиск новых методов лечения дан-

ных симптомов был и остаётся приоритет-

ным направлением в психиатрии.

**Таб. 1** Определения 5 доменов, установленных на совещании по негативным симптомам Национального института психического здоровья (США) в 2005 г.

Домен	Определение
Притупленный аффект	Снижение способности выражения эмоций, в частности лицевой и голосовой экспрессии, а также выражения эмоций с помощью жестикуляции
Алогия	Уменьшение количества произносимых слов и их спонтанного характера
Ангедония	Снижение интенсивности положительных эмоций и/или уменьшение частоты вовлечения в приятную деятельность
Асоциальность	Снижение частоты социального взаимодействия и желания формировать тесные отношения
Абулия	Снижение инициирования и поддержания целенаправленной деятельности, а также желания выполнять такую деятельность

Несмотря на то, что традиционно негативная симптоматика рассматривается в рамках шизофрении, сейчас стало ясно, что негативные симптомы не являются патогномоничными для шизофрении – они также являются частью других расстройств шизофренического спектра (напр., шизоаффективного расстройства, а также шизотипического, шизоидного и параноидного расстройств личности и др.), расстройств, которые могут протекать с коморбидным психозом (напр., нейрокогнитивные расстройства, селективный мутизм), психических расстройств, которые не относятся к шизофреническому спектру (напр., биполярное аффективное расстройство, депрессивное расстройство и др.), или даже могут являться частью «неклинических» случаев.

Ранее уделялось мало внимания общим и отличительным чертам негативной симптоматики среди разных диагностических рубрик. Более того, учёным ещё предстоит

понять механизмы, лежащие в основе развития негативных симптомов. Т.к. данные проблемы имеют решающее значение, учитывая потенциал таких исследовательских классификаций, как RDoC.

В новом обзоре Gregory P. Strauss и Alex S. Cohen изучали распространённость проявлений негативной симптоматики среди различных диагностических рубрик. В ходе анализа был сделан вывод о том, что негативные симптомы встречается относительно часто при различных расстройствах и, очевидно, являются трансдиагностической конструкцией (**Таб. 2**). По мнению учёных, не существует какого-то признака негативных симптомов, которые являются патогномоничными (т.е. специфичными) для шизофрении. Однако все же клиницистам стоит обращать внимание на некоторые отличия, проявляющиеся в стойком/транзиторном или первичном/вторичном характерах негативных симптомов.

**Таб. 2** Качественное сравнение 5 основных негативных симптомов в разных диагностических категориях.

Расстройства	Домены негативных симптомов
--------------	-----------------------------

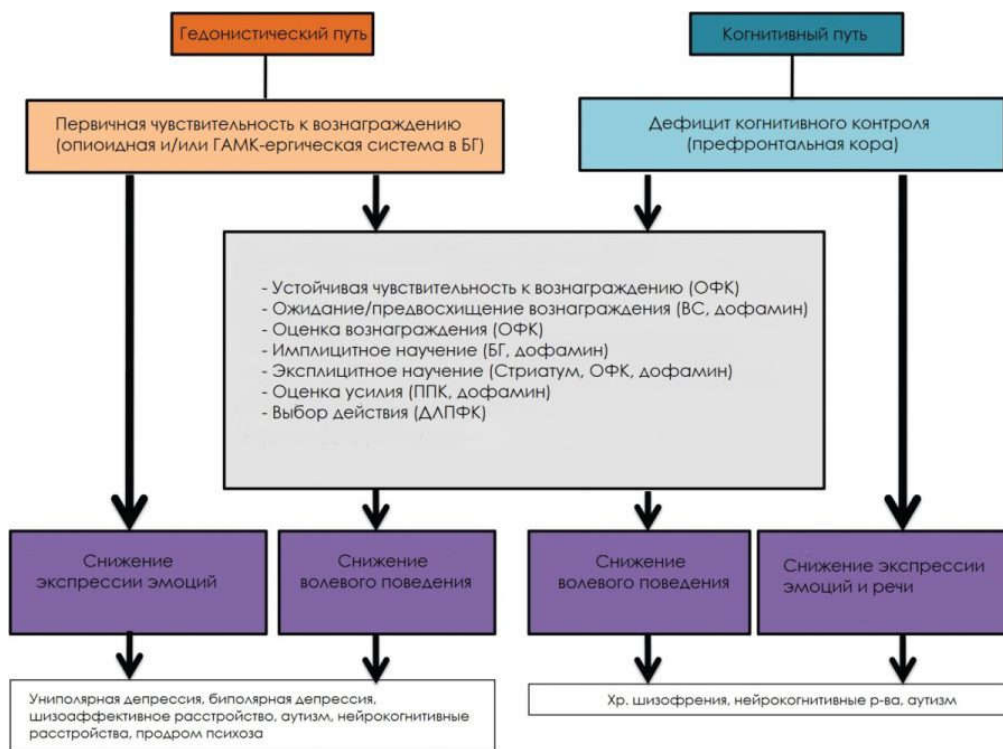
	Притупленный аффект	Алогия	Ангедония	Асоциальность	Абулия
Шизофрения	X	X	X	X	X
Шизоаффективное рас- стройство	X	X	X	X	X
Шизофреноформное рас- стройство	X	X	X	X	X
Шизотипическое расстрой- ство личности	X		X	X	
Шизоидное расстройство личности	X		X	X	X
Параноидное расстройство личности				X	
Тревожное расстройство личности				X	
Биполярное аффективное расстройство (I и II)	X		X	X	X
Большое депрессивное расстройство	X		X	X	X
Дистимия	X				X
Предменструальное дисфо- рическое расстройство				X	X
Селективный мутизм		X			
Социальное тревожное рас- стройство				X	
Сепарационное тревожное расстройство					X
Реактивное расстройство привязанности	X			X	
Посттравматическое стрес- совое расстройство			X	X	X
Деперсонализация/ дереализация			X		

Расстройства аутистического спектра	X	X		X	
Нейрокогнитивные расстройства	X	X	X	X	X

Кроме того, 5 основных доменов негативных симптомов разделяются согласно двум дименсиям – воля (ангедония, абулия, асоциальность) и экспрессия (притупленный аффект, алогия). По мнению авторов работы, для прогресса в лечении необходимо разработать новую трансдиагностическую модель этиологии экспрессивной и волевой патологий. Так, имеются чёткие доказа-

тельства того, что один и тот же поведенческий симптом достигается с помощью разных механизмов. На **схеме 1** представлена новая модель, изображающая два такие механизма: гедонистический и когнитивный, которые в равной степени могут приводить как к волевой, так и экспрессивной патологиям.

**Схема 1** Трансдиагностическая модель негативных симптомов, представленная на основе исследовательских критериев доменов (Research Domain Criteria (RDoC)).



**Примечания:** БГ – базальные ганглии; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, OFC – орбитофронтальная кора; ВС – вентральный стриатум; ППК – передняя поясная кора; ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора.

При расстройствах, в которых превалирует гедонистический дефицит (напр., депрессия), нарушение первичной чувствительности к вознаграждению выходит на первый план клинической картины, что приводит к уменьшению экспрессии эмоций. В противоположность этому, при расстройствах, в которых превалирует когнитивный дефицит,

патология экспрессивной сферы может быть результатом сложной координации многих когнитивных процессов, необходимых для создания контекст-зависимой вербальной и невербальной коммуникации. Аналогичным образом, нарушения мотивации могут возникать из-за дефицита когнитивного контроля, что влияет на способ-

ность образовывать, обновлять и поддерживать представления о ценности того или иного предмета, необходимые для оценки усилий и формирования плана действий.

Таким образом, доказательства новой трансдиагностической этиологической модели, представленные на основе конструкций исследовательских критериев доменов (Research Domain Criteria (RDoC)), предлагают существование двух путей (гедонистического и когнитивного), которые могут приводить к патологии экспрессивной и волевой сфер. Чтобы ускорить поиск лечения негативных симптомов, будущие трансдиагностические исследования должны более

подробно изучить механизмы формирования волевой и экспрессивной патологии.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Strauss G., Cohen A. A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology. *Schizophrenia Bulletin* vol. 43 no. 4 pp. 712–729, 2017

Материал подготовлен в рамках проекта **ProШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

## НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИЛЕПСИИ: 63 ТИПА ПРИПАДКОВ

**М**еждународная лига борьбы против эпилепсии (ILAE) обновила классификацию заболевания, действующую с 1989 года. Новая система классификации базируется на трех уровнях:

- 1) Тип приступа – фокальный, генерализованный, неизвестный
- 2) Тип эпилепсии – фокальный, генерализованный, комбинированный и неизвестный
- 3) Эпилептический синдром

Этиологический диагноз рассматривается на каждом уровне диагностики. Теперь есть 6 этиологических категорий: структурная, генетическая, иммунная, метаболическая, инфекционная и неизвестная.

Термин “Доброкачественная” разделен на две части: “самокупирующаяся” и “отвечающая на фармакотерапию”.

Термин “Парциальная” заменен на “Фокальная”. Так, Фокальный приступ с сохра-

ненным сознанием соответствует предыдущему термину «простой парциальный приступ», а фокальный приступ с нарушением сознания соответствует предыдущему термину «сложный парциальный приступ». Нарушение сознания в любой период приступа делает его фокальным приступом с нарушением сознания.

Термины «дискогнитивный», «простой парциальный», «сложный парциальный», «психический» и «вторично генерализованный» больше не используются. Термин “Вторично генерализованные тонико-клонические судороги” заменен термином “От фокальных к билатеральным тонико-клоническим судоргам”.

Посмотреть новую классификацию на русском языке можно по ссылке: [vk.cc/7mFM1n](http://vk.cc/7mFM1n)

**Подготовил:** Коровин А.С.

**Источники:** Beniczky S., Rubboli G. et al. The new ILAE seizure classification: 63 seizure types? *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1298-1300. doi: 10.1111/epi.13799.

## **БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО С БЫСТРЫМИ ЦИКЛАМИ И СВЯЗЬ С ЛУННЫМИ ФАЗАМИ: МИФ, СЛУЧАЙНОСТЬ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ (РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ).**

**В**ера в то, что полнолуние может как-то влиять на человеческое поведение, глубоко уходит корнями в культуру, язык и клинические знания, и, как правило, в научном сообществе считается мифом, поскольку не поддерживается эпидемиологическими исследованиями. Невозможность обнаружить такой эффект в современную эпоху, когда световое загрязнение почти полностью нивелировало изменение яркости ночного неба в лунной фазе, не означает, что данный эффект отсутствовал в предыдущие века, когда ночи были темнее. Так, в естественных средах обитания другие виды приматов обычно становятся более активными ночью под полнолунием. Есть также многочисленные примеры лунных циклов у других видов животных.

Автор нового исследования, Wehr T. A., применил подход, который отличается от подхода эпидемиологических исследований, ища доказательства лунных фаз в обширных лонгитудинальных отчётах о курсе болезни у пациентов с быстро циклическим биполярным аффективным расстройством (БАР). Этот тип БАР характеризуется заметным и легко идентифицируемым «процессом переключения», в котором люди резко переходят от депрессии к мании и наоборот в течение одного дня (здесь речь скорее идёт об ультрабыстрых циклах - 4 и более аффективных фаз в течение месяца, т.к.

при быстроциклическом биполярном расстройстве наблюдается более четырёх эпизодов мании, депрессии или смешанного состояния в течение года - прим. ПИН).

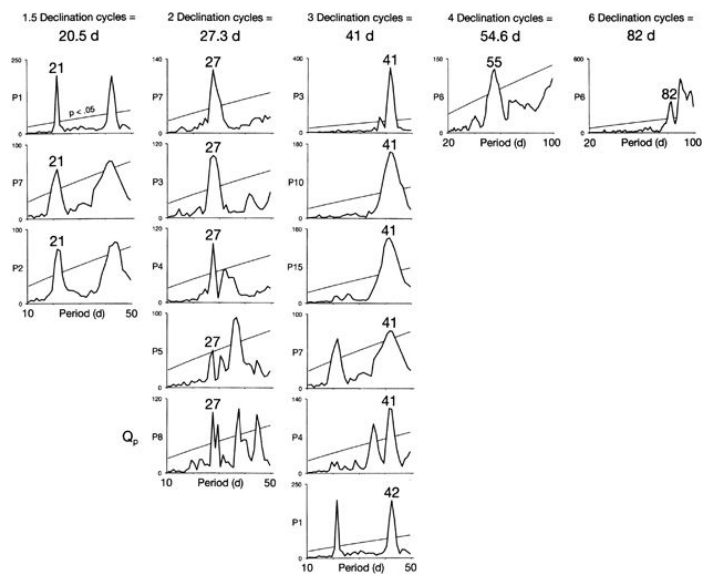
Автор провёл изучение данных о 17 пациентах, чьи циклы настроения показали 35,5-дневную периодичность, точность и стабильность которых, в течение нескольких лет предполагало, что они могли возникнуть из небологического, а внешнего источника, напоминающего часы. Тот факт, что 35,5 дня представляет собой среднюю продолжительность нескольких приливных циклов и что повторяющаяся картина в цикле настроения совпадала с 206-дневным цикла суперлуния, даёт основание предполагать, что этим внешним источником может быть луна.

Чтобы исследовать гипотезу о наличии связи между сменами настроения и двухнедельными приливными циклами, а также циклами суперлуния, автор провёл ретроспективное исследование 16 дополнительных биполярных пациентов с быстрыми циклами. Стоит отметить, что эти типы лунных циклов отражаются в поведении многих других животных, и, что лунные гравиметрические циклы не зависят от светового загрязнения, которое заслонило яркость луны.

В ходе исследования было выяснено, что быстрые биполярные циклы настроения проявляли синхронность с различными лунными циклами. Так, например, начало маниакальных эпизодов у пациентов были синхронны с каждым вторым ( $n=8$ ), третьим ( $n=11$ ), четвёртым ( $n=2$ ) или шестым ( $n=1$ ) двухнедельным лунным приливным циклом (Рис.1)



**Рисунок 1** Связь маниакальных эпизодов и лунных приливных циклов



Учитывая тот факт, что силой, которой подчиняются все лунные циклы, является гравитация, то если предположить, что ассоциации между лунными циклами и циклами настроения являются казуальными по своей природе, то можно сделать следующие выводы: 1 – гравиметрические циклы луны влияют на течение биполярной болезни, 2 – люди обладают биологической системой, которая может реагировать на лунные гравиметрические циклы непосредственно сама или косвенно через промежуточную переменную, 3 – работа этой биологической системы являются частью механизма развития БАР.

Будущие исследования необходимы для определения того, могут ли данные результаты быть воспроизведены, и могут ли они распространяться более широко на другие биологические явления.

Комментарий переводчика: Несмотря на всю спорность дизайна и результатов данного исследования, оно попало в Top-10 самых просматриваемых статей на сайте Molecular Psychiatry за месяц. Возможно, дело лишь в нестандартном подходе, но, учитывая набирающую популярность хронобиологическую теорию аффективных расстройств, данное исследование, а точнее гипотеза, которая приводится в выводах, имеет место на существование для дальнейшего критического осмысления.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** T. A. Wehr. Bipolar mood cycles and lunar tidal cycles. *Molecular Psychiatry* advance online publication 24 January 2017; doi: 10.1038/mp.2016.263

## ПРЕДИКТОРЫ БЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

Данные литературы свидетельствуют о том, что некоторые пациенты с первым психотическим эпизодом (ППЭ) могут достигать ремиссии без антипсихотического лечения. В своём предыдущем исследовании Conus P. et al обнаружили, что те из 584 пациентов с ППЭ, кто не принимал

антипсихотики, имели более низкое преморбидное функционирование, более высокий уровень употребления психоактивных веществ и более плохой исход заболевания. Тем не менее, некоторые отказы от лечения имели благоприятный исход. Цель нового исследования заключалась в том, чтобы определить предикторы хорошего краткосрочного результата у пациентов, которые не получали лечения.

Были изучены данные о 786 пациентов с ППЭ Центра ранней профилактики и вмешательства при психозах (The Early Psychosis Prevention and Intervention Centre). Данные о приверженности к лечению были доступны у 584 пациентов. Среди 17,9% пациентов, которые неизменно отказывались принимать лекарства на протяжении всей фазы лечения, авторы работы сравнили пациентов, у которых выявлялся благоприятный симптоматический и функциональный исход, с теми, у кого он не наблюдался.

Среди пациентов, которые последовательно отказывались от лекарств, 41% достигли симптоматической ремиссии, а 33% достигли функционального восстановления. Предикторами симптоматической ремиссии были высокий уровень преморбидного функционирования, наличие высшего образования, а также наличие рабочего места на начальном этапе. Предвестниками функционального восстановления были более короткая продолжительность фазы продрома, менее тяжелая психопатологи-

ческая картина и низкий уровень употребления каннабиса.

Несмотря на некоторые ограничения, данное исследование выявило ряд характеристик, способствующих идентификации подгруппы пациентов с ППЭ, которые могут иметь хороший краткосрочный результат даже без антипсихотического лечения. Авторы также заключают, что психотерапия может быть альтернативным методом лечения для лиц, которые решили отказаться от антипсихотической терапии. Однако требуются дальнейшие изучение того, будут ли эти альтернативные методы лечения приемлемыми для тех, кто отказывается от антипсихотиков, т.е. является ли отказ пациентов нежеланием заниматься лечением вообще или отказ является специфичным только для антипсихотических препаратов.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Conus P., Cotton S.M. et al. Predictors of favourable outcome in young people with a first episode psychosis without antipsychotic medication. *Schizophr. Res.* 2017 Jul;185:130-136. doi: 10.1016/j.schres.2016.12.029.

Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

## ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ ПРИ ПЕРВОМ ПСИХОТИЧЕСКОМ ЭПИЗОДЕ

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) является относительно распространённым, но часто незамеченным побочным эффектом, развивающимся в процессе антипсихотической терапии. Способность большинства антипсихотических препаратов вызывать ГПРЛ связывают с антагониз-

мом к дофаминовым D2-рецепторам в гипофизе. Повышенный уровень пролактина может способствовать развитию таких осложнений, как сексуальная дисфункция, гипогонадизм, рак и остеопороз, что сказывается на здоровье пациентов и качестве их жизни.

Существует нехватка информации о распространенности ГПРЛ при первом психотическом эпизоде (ППЭ). Так, в Европейском исследовании первого эпизода ши-

зофрении – EUFEST (European First Episode Schizophrenia) ГПРЛ была выявлена в 71% случаев, причём в половине случаев пациенты не получали антипсихотическую терапию. В других двух поперечных исследованиях пациентов с ППЭ, которые также не получали антипсихотики, ГПРЛ была выявлена в 29-39% случаев. Более того, недавний мета-анализ, проведённый Gonzalez-Blanco et al. в 2016 г., выявил повышенный уровень пролактина у пациентов обоих полов, не получающих антипсихотическую терапию.

Повышенная распространенность ГПРЛ у пациентов, которые не принимают антипсихотическую терапию, по-видимому, не связана с такими переменными как пол, индекс массы тела (ИМТ), курение, тиреотропный гормон или грелин. Эти данные натолкнули учёных к идеи, что причиной ГПРЛ может быть стресс, чрезмерное влияние которого может способствовать возникновению психотического эпизода. Данный механизм предполагает, что повышенный уровень дофамина в течение психоза может быть частично связан с его ролью в качестве фактора, ингибирующего пролактин. Однако данная гипотеза о связи между стрессом и ГПРЛ ещё не проверялась у пациентов с ППЭ.

В новом исследовании Lally J. et al. на протяжении одного года измеряли сывороточный пролактин у пациентов с ППЭ для изучения связи между ГПРЛ, полом, этнической принадлежностью, антипсихотической терапией и стрессом. В исследовании приняло участие 174 человек с ППЭ, которые отвечали критериям МКБ-10 для рубрик F20-29 и F30-33. ГПРЛ диагностировалась при уровне сывороточного пролактина >410 мМЕ/л (около 19.3 нг/мл) для мужчин и >510 мМЕ/л (около 24.1 нг/мл) для женщин.

Из 174 человек с ППЭ, принимавших участие в исследовании, у 74 (43%) был обнаружен повышенный уровень пролактина. ГПРЛ была также обнаружена у 27% (n=21/78) и 27% (n=26/95) пациентов через 3 и 12 месяцев соответственно. Высокий уровень пролактина был связан с такими показателями, как женский пол (p<0.001) и приём антипсихотической терапии (p<0.001). Уровень пролактина был увеличен как у пациентов с ППЭ принимающих антипсихотическую терапию, так и не получающих лечения. Распространённость ГПРЛ у пациентов, не получающих лечения, составила 11%, что ниже, чем у пациентов, принимающих антипсихотическую терапию, но существенно выше, чем у населения в целом, где распространённость ГПРЛ составляет 0,4%. Приведённые данные, по мнению авторов работы, подтверждают необходимость измерения уровня пролактина до начала любого антипсихотического лечения.

Текущее исследование также является первым исследованием стресса и его связи с пролактином при ППЭ, однако связь уровня пролактина и стресса, как выяснилось в ходе работы, была незначительная.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Lally J., Ajnakina O. et al. Hyperprolactinaemia in first episode psychosis — A longitudinal assessment. *Schizophr Res.* 2017 Jul 27. pii: S0920-9964(17)30448-6. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.037.

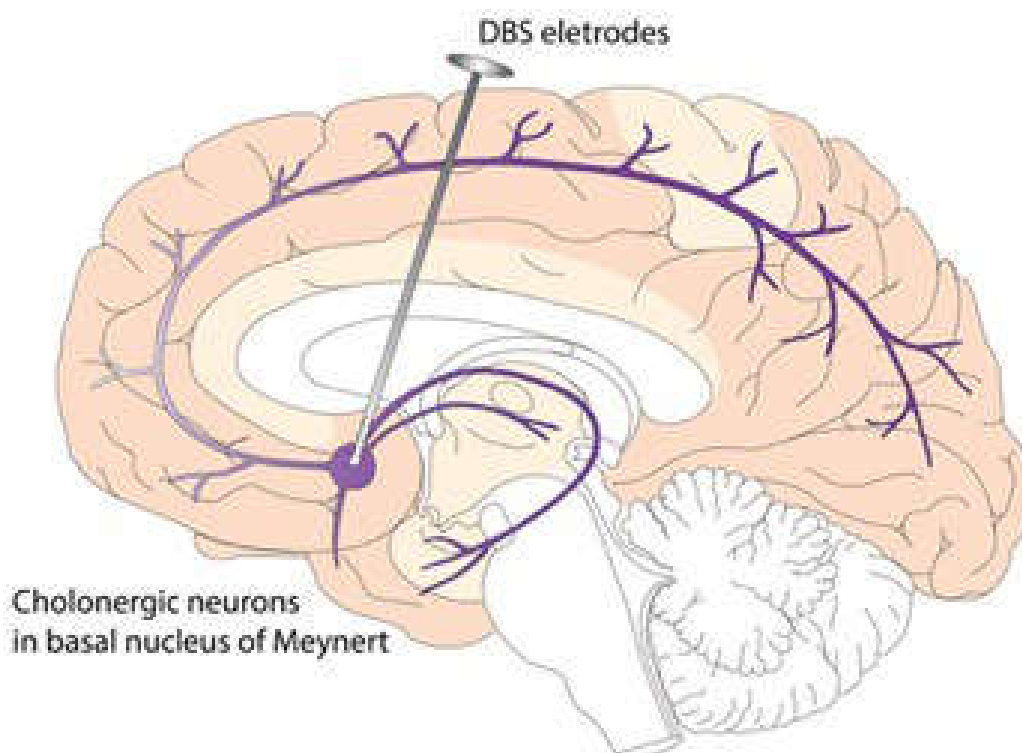
Материал подготовлен в рамках проекта ПроШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛУБОКОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА: РЕЗУЛЬТАТЫ ФРАНЦУЗСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (1978-2017 Г.)

В августе 2017 года были представлены результаты двадцатилетнего исследовательского наблюдения эффективности глубокой стимуляции мозга при болезни Паркинсона, эссенциальном треморе (болезнь Минора) и различных форм дистонии, проведённого в университетском госпитале Гренобля (CHU de Grenoble). Па-

циентам проводилась глубокая стимуляция головного мозга (ГСМ, DBS) в связи с резистентностью к лечению тремора лекарственными средствами.

Во время ГСМ в выявленные с помощью МРТ участки мозга пациента подводятся электроды, соединенные с электростимулятором. Затем с помощью высокочастотных импульсов приводятся в раздражение базальные ганглии головного мозга с целью снизить неконтролируемые движения пациента.



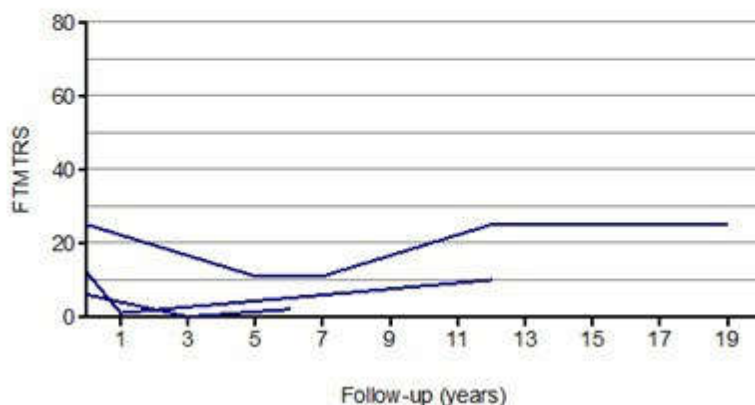
В цели постоперационного наблюдения входила фиксация выраженности тремора у пациентов в течение первого года исследования. Также требовалось выявить уменьшение общего тремора и произвольного движения рук через год после операции и на протяжении более десяти лет. Эффективность ГСМ высчитывалась с учётом числа обследуемых, в соответствии со шкалой TRS (Fahn-Tolosa-Mari Tremor Rating Scale) и с универсальной шкалой оценки тремора (UPDRS, III Motor Examination: 2021).

В наблюдении участвовали 98 пациентов с болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором (болезнью Минора) и с наслед-

ственной дистонией. Первые две группы обследуемых показали положительную динамику: через год после операции эффективность ГСМ оценена в 70% среди пациентов с болезнью Паркинсона и в 66% среди пациентов с эссенциальным тремором. Удовлетворительные показатели сохранились на уровне 63% и 48% соответственно спустя 10 лет после операции.

Однако у пациентов с наследственной дистонией выявлено лишь небольшое улучшение в течение первого года после операции: с учётом оценки тремора и числа участников эффективность ГСМ оценена в 41% по результатам обследования через год и в 30% спустя пять лет.

**Figure e-1. Individual analysis of the Fahn, Tolosa, Marin Tremor Rating Scale for the dystonic patients with long-term follow-up.**



В ходе всего исследования 48 человек испытывали незначительные негативные послеоперационные осложнения. Так, всего у двоих пациентов была обнаружена геморрагическая болезнь и инфекция головного мозга. В целом, было подтверждено позитивное влияние глубокой стимуляции головного мозга для лечения заболеваний Паркинсона и эссенциального тремора спустя год и в течение 10 лет после операции. Однако в отношении наследственной дистонии эф-

фект операции был признан менее значительным и краткосрочным.

**Подготовила:** Мартемьянова Е.О.

**Источники:**

Zhang Q, Kim Y-C and Narayanan NS — Zhang Q, Kim Y-C and Narayanan NS (2015) Disease-modifying therapeutic directions for Lewy-Body dementias. *Front. Neurosci.* 9:293. doi: 10.3389/fnins.2015.00293

## ЭПИЗОДИЧЕСКАЯ ПАМЯТЬ И ДИНАМИЧЕСКОЕ СОЦИАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ У ЛИЦ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

**Т**о, как мы помним других людей, имеет решающее значение для социального функционирования. Когда мы сталкиваемся с кем-то на улице, мы легко вспоминаем яркие детали предыдущей встречи с этим человеком, но иногда возникает только смутное ощущение, что он/она выглядит знакомым, но, при этом, мы не воспроизводим конкретные детали. Степень, в которой мы помним детали предыдущих встреч, влияет на будущее социальное взаимодействие. Несмотря на то, что в ряде исследований у лиц с шизофренией уже изучались воспоминания и память о знакомстве, в большинстве работ внимание

уделялось несоциальной эпизодической памяти. На данный момент мало что известно о том, как пациенты с шизофренией вспоминают социальную информацию в повседневной жизни и меняется ли социальная эпизодическая память на разных этапах болезни.

Субъективный опыт памяти можно разделить на воспоминание (recollection) и знакомство (familiarity). Воспоминание включает эпизодическую память и сопровождается контекст-зависимой информацией, или другими деталями, которые были частью запомнившегося события. Знакомство включает в себя ощущение, что определённый стимул (человек, дом) знаком без сознательного воспоминания о событии, в котором ранее был встречен стимул. Воспоминание и память о знакомстве функцио-

нально отделимы, хотя остаётся неясным, поддерживаются ли они различными нейронными системами (например, гиппокамп для воспоминаний, периретинальная кора для памяти о знакомстве).

В новом исследовании J. Lee и коллеги изучали роль эпизодической памяти для динамического социального взаимодействия у пациентов с шизофренией в разных фазах болезни. Это первое исследование о роли эпизодической памяти для социальных взаимодействий, использующие мультимодальные, динамические социальные стимулы у лиц с шизофренией. В течение исследования принимали участие как пробынды, так и участники контрольной группы: 51 пробында с клинически высоким риском развития психоза и 36 человек из контрольной группы; 80 пациентов с первым эпизодом шизофрении и 49 из контрольной группы, 50 пациентов с длительным течением шизофрении и 39 человек из контрольной группы.

В ходе исследования оценивалась общая социальная эпизодическая память, социальные воспоминания и память о знакомстве, а также социальный контекст памяти вместе с измерением социального интеллекта и функционирования в обществе. В результате исследования выяснилось, что пробынды проявляли ухудшение в социальных воспоминаниях, но не в памяти о знакомстве, что было стабильно во всех фазах болезни (т.е. присутствует до проявления психоза и слабо меняется по мере прогрессирования). Напротив, нарушение социального контекста памяти наблюдалось

при первом эпизоде и хроническом течении шизофрении, но не в группе с клинически высоким риском развития психоза. Но стоит отметить, что социальный контекст памяти был связан с уровнем функционирования в обществе только у пациентов с длительным течением шизофрении.


Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение воспоминаний может быть признаком уязвимости для шизофрении, тогда как нарушение социального контекста памяти может являться маркером, связанным с самой болезнью. Кроме того, картина нарушения социальных воспоминаний, но не памяти о знакомстве предполагает, что у пациентов с шизофренией может быть разная картина нарушений эпизодической памяти для социальных и несоциальных стимулов. Так, по данным литературы у пациентов с шизофренией наблюдается непропорциональное нарушение социальных когнитивных задач по сравнению с несоциальными когнитивными задачами.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** J. Lee et al. Episodic Memory for Dynamic Social Interaction Across Phase of Illness in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, sbx081, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx081>  
Published: 06 July 2017

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

## ШИЗОФРЕНИЯ И КОМОРБИДНАЯ СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

дной из основных проблем в психиатрической практике является высокая смертность у пациентов с психотическими расстройствами. Шизофре-

ния связана с существенно меньшей продолжительностью жизни (на 15-25 лет) по сравнению с общей популяцией, причём основной причиной ранней смертности являются соматические заболевания. Существует мало сомнений в том, что некоторые антипсихотики («второго поколения») в совокупности с вредным образом жизни связаны с дислипидемией, гипергликемией



и избыточным весом, что способствует повышенному риску развития соматических заболеваний, включая метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания.

Однако определить причинную связь между антипсихотиками («второго поколения») и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний не всегда удаётся. Во-первых, существуют данные, что приём антипсихотических препаратов связан с более низкой смертностью из-за соматических заболеваний у пациентов с психотическими расстройствами. Во-вторых, клинические исследования выявили повышенный риск развития метаболического синдрома у пациентов, не получающих терапию, а также у родственников пациентов первой линии. В-третьих, данные недавних генетических исследований выявили общий генетический риск (плейотропия) для сердечно-сосудистых заболеваний и психотических расстройств. Кроме того, пациенты с шизофренией сталкиваются с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний, инфекций, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и рака. Правда, развитие ХОБЛ и рака предположительно может быть вызвано вредными факторами, такими как курение и плохое медицинское обслуживание.

Одна из гипотез строится на предположении об общем генетическом базисе шизофрении и различных соматических расстройств. Так, анализ генетических исследований указал на плейотропию между шизофренией и дислипидемией, а также на генетическую связь между шизофренией и аутоиммунными заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2. Кроме того, одно недавнее открытие показало, что ген, участвующий в функционировании ионных каналов, связан с повышенным риском развития как шизофрении, так и сердечно-сосудистых заболеваний.

Внутриутробные нарушения связаны с психическими расстройствами взрослых с помощью дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГН-оси), что приводит к повышенному уровню глюкокортикоидов и воспалению. Одной из главных гипотез, объясняющих формирование шизофрении, является гипотеза развития нервной системы, которая постулирует, что такие ранние патологии, как внутриутробные инфекции, материнское голодание, ограничение внутриутробного роста, кесарево сечение, а также пре- и перинатальная гипоксия, предположительно приводят к деструкции нервной ткани и повышенному риску развития шизофрении.

Ряд исследований указывают на биологические механизмы, лежащих в основе данных ассоциаций, и включают неправильное функционирование ренин-ангиотензиновой системы, нарушенную плацентарную функцию и эпигенетическую регуляцию экспрессии генов. Кроме того, связанные с цитокинами воспалительные ответы на внутриутробную инфекцию могут привести к аномальному развитию головного мозга, развитию психоза в более позднее время и, как было показано, вызывать измененную гликемическую регуляцию и избыточное отложение жира у взрослых мышей. Гипотеза внутриутробных нарушений предполагает важную биологическую связь между аномальным внутриутробным развитием, риском шизофрении и соматическими расстройствами.

Таким образом, шизофрения представляет собой сложное расстройство с высоким наследственным риском и всё чаще признаётся системным расстройством. Поэтому пациенты с шизофренией сталкиваются с дополнительным бременем сопутствующей соматической патологии, предполагающей перекрывающиеся и взаимодействующие механизмы болезни. В связи с чем врачи должны обращать больше внимания на соматический статус лиц с шизофренией.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Dieset I.et al. Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. Schizophrenia Bulletin, Volume 42, Issue 6, 1 November 2016, Pages 1316–1319, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw028>

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению*

## **СЕМЬИ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ**

**Н**есмотря на то, что шизофрения – это психическое расстройство с относительно низкой распространённостью (около 0,5%), данная патология является одной из основных причин глобального бремени болезней. Ряд исследований указывает на повышенный риск развития шизофрении в определённых семьях, однако существуют неопределённость относительно степени генетического вклада в фенотипическую дисперсию заболевания, в которую, как считается, вносят значительный вклад как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Так, в одном популяционном датском исследовании сообщается о нескольких факторах окружающей среды, таких как рождение в городе и эмиграционный статус, которые в значительной степени способствуют восприимчивости к шизофрении.

Степень генетического вклада в фенотипическую дисперсию оценивается в диапазоне от 41% до 87%. В целом, оценки наследуемости, полученные из двойных исследований, выше, чем оценки, основанные на общепопуляционных исследованиях. Так, оценка наследуемости, основанная на мета-анализе 12 двойных исследований, составила 81%, а оценка, основанная на шведском общепопуляционном исследовании, составила 64%. Однако, несмотря на множество исследований по наследуемости шизофрении, доказательства семей-

ной агрегации шизофрении и других психических расстройств редко отмечались в научных работах.

В новом исследовании, проведённом I-Jun Chou et al., изучался феномен семейной «агрегации» шизофрении, а также относительные риски развития других психических расстройств у родственников индивидуумов с шизофренией. Для сбора данных использовалась Национальная база данных по медицинскому страхованию Тайваня. Популяция, включённая в исследование, состояла из родственников лиц с шизофренией первой и второй степеней, которые искалась среди всех бенефициариев ( $n=23\,422\,955$ ). Стоит также отметить, что в исследование включались только те пробы, которым диагноз шизофрении был выставлен в период с 1 января 1996 года по 31 декабря 2013 года. Работа опубликована в Schizophrenia Bulletin.

В ходе исследования учёные выявили «сырую» распространённость шизофрении среди населения – 0,43%, при этом у мужчин отмечается более высокая распространённость – 0,46%, чем у женщин – 0,40%. На 2013 год 160 587 жителей Тайваня (0,7% населения) имели, по меньшей мере, 1 родственника первой степени с шизофренией, в частности: 64 564 ч. имели заболевших родителей, 50660 заболевших детей, 47 570 заболевших брата или сестру и 328 заболевших близнецов.

Распространённость шизофрении у индивидуумов с заболевшими родственниками первой степени в 6,3 выше, чем у населения в целом, а с заболевшими родственниками

второй степени – в 2,4 раза, что указывает на зависимость между риском шизофрении и генетикой. Более того, у людей с семейной историей шизофрении более высокая распространённость аффективных и бредовых расстройств. И хотя в нескольких небольших исследованиях не было обнаружено никакой связи между семейной историей шизофрении и расстройствами настроения, более поздние исследования в целом подтверждают теорию о том, что семьи, члены которой страдают шизофренией, имеют также повышенный риск развития униполярного и биполярного расстройств.

Так, общенациональное исследование из Швеции показало, что наличие родителя или брата с шизофренией ассоциировалась соответственно с 5,2 и 3,7-кратным повышенным риском биполярного аффективного расстройства. В дополнение к результатам эпидемиологических исследований, имеются данные Международного консорциума по шизофрении (ISC), в ходе которого генотипировали 3322 ч., страдающего шизофренией, и 2587 ч. из контрольной группы. Результаты исследования выявили

общую генетическую предрасположенность между шизофренией и биполярным аффективным расстройством.

Как заключают авторы исследования, дифференциальный риск, связанный со степенью родства, свидетельствует о сильном генетическом влиянии на развитие шизофрении. В связи с этим, приведённые результаты исследования могут быть полезны при консультировании семей, члены которой страдают шизофренией.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** I-Jun Chou, Chang-Fu Kuo et al. Familial Aggregation and Heritability of Schizophrenia and Co-aggregation of Psychiatric Illnesses in Affected Families. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue 5, 1 September 2017, Pages 1070–1078, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw159>

*Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

## ФАКТОРЫ РИСКА СУИЦИДАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

**Ж**изненный риск самоубийства и попыток самоубийства у пациентов с шизофренией составляют 5% и от 25 до 50% соответственно, что значительно превышает цифры риска в обычной популяции. Такая распространённость суицидального поведения среди пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра является важной проблемой сферы здравоохранения, которая, вместе с тем, имеет и значимые экономические последствия.

В новом мета-анализе, проведённом Cassidy M.R. et al., изучались факторы рис-

ка, связанные с суицидальным поведением у лиц с шизофренией. Поиск исследований проводился в базах данных PubMed, Web of Science и EMBASE. Критерии включения считались выполненными, если в статье сообщалось о разделении пробандов по следующим группам: пациенты с шизофренией с суицидальными мыслями, с попытками суицида и свершённым самоубийством, а также пациенты с шизофренией без опасных тенденций. Работа опубликована в журнале *Schizophrenia Bulletin*.

В мета-анализ было включено 96 исследований с 80488 участниками. В ходе исследования было выявлено, что депрессивные симптомы, общий балл по шкале продуктивных и негативных симптомов (PANSS) и число госпитализаций в психиатрический

стационар был выше у пациентов с суицидальными мыслями. История употребления алкоголя в анамнезе, семейная отягощённость психическими расстройствами, коморбидные терапевтические заболевания, наличие депрессии в анамнезе, наличие истории самоубийств у родственников пациента, история употребления наркотиков, принадлежность к белым европейцам и депрессивные симптомы являлись наиболее согласованными переменными, связанными с попытками суицида.

В свою очередь, мужчины молодого возраста с попытками самоубийства в анамнезе, с более высоким коэффициентом интеллекта и плохим соблюдением режима лечения были наиболее связаны с высоким риском суицида, и являются самой уязвимой группой, на которую стоит обращать особое внимание в процессе терапии, оценивая актуальность и выраженность суицидального поведения.

Результаты данного мета-анализа в будущем могут помочь в разработке профи-

лактических стратегий по снижению попыток самоубийства среди пациентов с шизофренией, которые могли бы использоваться врачами в клинической практике. Будущие научные исследования могли бы объединить вышеупомянутые переменные, используя методы многомерного анализа, чтобы объективно рассчитать факторы риска суицидальности при шизофрении.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источники:** Cassidy R.M., Yang F. et al. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophrenia Bulletin*, sbx131. Published: 23 September 2017. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx131>

Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

## **МАТЕРИНСКАЯ ИНФЕКЦИЯ И АНЕМИЯ КАК ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ К ШИЗОФРЕНИИ: СВЯЗЬ С ДЕФИЦИТОМ ЦИНКА**

**В** 2016 г. Nielson et al. опубликовали ретроспективный анализ, в котором было показано, что анемия и инфекции у матери были связаны с повышенным риском развития шизофрении. Согласно данному исследованию наличие анемии и инфекций у матери приводило к 2,49-кратному увеличению риска развития шизофрении у новорожденных. Дальнейший анализ не показал доказательств взаимодействия между двумя этими факторами.

В исследовании было установлено, что материнская инфекция и анемия могут представлять два независимых фактора риска развития шизофрении. Однако авторы не

приняли во внимание один объединяющий фактор, представляющий собой дефицит цинка, который, как известно, часто ассоциируется с анемией, будучи predisposing фактором к инфекциям и нарушениям развития мозга.

Цинк представляет собой микроэлемент, который играет центральную роль в клеточном росте, особенно в производстве ферментов, необходимых для синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Также цинк оказывает значительное влияние на переносчиков железа, регулируя активность таких белков как ZIP14 и гепсидин, которые непосредственно участвуют в модуляции уровня железа. Более того, цинк может выступать в роли индуктора клеточного иммунитета, модулятора провоспалительного ответа и регулятора реакций окислительного стресса. Соответственно, дефицит цин-

ка может предрасполагать людей к бактериальным инфекциям и сепсису.

В мозге цинк играет важную роль в синаптической нейротрансмиссии и образовании связей между нейронами. Обобщённые данные свидетельствуют о том, что мутации в нескольких генах, кодирующих белки, которые участвуют в транспортировке цинка, вовлечены в патогенез шизофрении. Кроме того, цинк также влияет на гормональную регуляцию клеточного деления и роста путем влияния на гипофизарный гормон роста – инсулиноподобный гормон роста (IGF-1), что может влиять на развитие мозга при дефиците цинка.

Дефицит цинка является результатом дисбаланса между употреблением цинка и его использованием. Основная часть диетического потребления цинка поступает из злаков и мяса. Большое количество фитатов (фитиновой кислоты) в пище, которые являются основным источником фосфора в овощах и зёрнах, ингибируют поглощение

цинка в кишечнике. Соответственно, вегетарианские диеты и здоровые диеты с богатым содержанием клетчатки предрасполагают людей, помимо недоедания, к дефициту цинка. При этом, стоит отметить, что массовое обогащение цинком во всем мире не является обязательным, в то время как микроэлемент, по-видимому, является одним из наиболее дефицитных питательных веществ.

В будущих исследованиях, как заключает автор работы, необходимо контролировать уровень цинка, когда материнская анемия или инфекция рассматриваются в качестве факторов риска развития шизофрении.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Rami B. K. Maternal infection and anemia as prenatal predisposing factors for schizophrenia: The link with zinc deficiency. *Schizophr. Res.* 2017 Aug 24. pii: S0920-9964(17)30506-6. doi: 10.1016/j.schres.2017.08.030.

## **ДЕПРЕССИЯ И ШИЗОФРЕНИЯ: ПРИЧИНА, СЛЕДСТВИЕ ИЛИ ТРАНСДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА?**

**Н**аличие депрессии при шизофрении было настоящей проблемой для Крепелиновской дихотомии, пытающейся сохранить фундаментальные различия и уточнить такие диагнозы, как шизоаффективное расстройство. Исторически сложилось мнение, что наличие аффективных расстройств при шизофрении является хорошим прогностическим признаком. Считалось, что пациенты с выраженными аффективными симптомами располагаются ближе к «биполярному», нежели «дефицитарно/аутистическому», концу континуальной модели психоза. Однако современные данные свидетельствуют о том, что депрессия ассоциирована с более плохим исходом шизофрении. Так, на-

пример, депрессия является более значимым фактором совершения суицида при шизофрении, чем императивные галлюцинации. Более того, лица с шизофренией и сопутствующей депрессией имеют более высокий риск рецидива и зависимости от наркотических веществ, а также более низкий уровень удовлетворённости жизнью, приверженности к лекарствам и умственной активности.

Распространённость депрессивного расстройства при шизофрении составляет около 40%, однако стадия болезни (ранняя или хроническая) и состояние (острое или постпсихотическое) сильно влияют на показатели, которые могут значительно варьировать. Так, в течение острых эпизодов показатели распространённости депрессии могут составлять до 60%, тогда как при постпсихотической шизофрении показатели умеренной и тяжелой депрессии варьируются между 20% при хронической шизоф-



рении и 50% после лечения первого психотического эпизода. Также стоит отметить, что при изучении преморбидных фаз болезни в группах ультравысокого риска (УВР) развития психоза, 40% пациентов отвечают критериям депрессивного расстройства.

В лонгитудинальных исследованиях депрессии при шизофрении, подавляющее большинство, (до 80% пациентов) испытывает как минимум один клинически значимый депрессивный эпизод на ранней стадии. Эти данные ещё раз подчеркивают тот факт, что поперечные исследования заметно недооценивают истинную распространенность депрессии, и, что на ранней стадии болезни симптомы аффективных расстройств могут быть более чем «сопутствующими» переживаниями.

Разнообразие представленных данных о депрессии также частично объясняется проблемой дифференцировки симптомов депрессии от негативных симптомов, что свидетельствует о сложном и пока еще плохо понимаемом совпадении данных симптомов на феноменологическом уровне. Так, например, ангедония, алогия, асоциальность и притупленный аффект могут быть результатом сопутствующей депрессии.

Как заключают авторы статьи, депрессия при шизофрении бросает вызов категориальной и иерархической диагностической системе психических расстройств: «Если мы принимаем тот факт, что депрессия часть шизофрении, то каковы тогда последствия для психотической депрессии и шизоаффективного расстройства в качестве диагностических категорий? Этот вопрос открыт для обсуждения». По мнению авторов, рассматривать депрессию как сопутствующее шизофрении расстройство неправильно, т.к. её роль может быть намного более глубокой, а доказательные исследования методов терапии аффективных расстройств при шизофрении должны стать приоритетным направлением для спонсоров.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Upthegrove R. et al. Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue? *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue 2, 1 March 2017, Pages 240–244, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw097>

*Материал подготовлен в рамках проекта **ProШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

## СЛУХОВЫЕ ГАЛЛЮЦИНАЦИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И КОНТИНУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПСИХОЗА

**В** последние десятилетия наблюдался резкий рост интереса учёных к феномену слуховых галлюцинаций у здоровых людей, которые при этом не испытывают дистресс и не нуждаются в помощи. По мнению ряда авторов, слуховые галлюцинации не всегда должны расцениваться как психопатология. Так, значительная часть здоровых людей в какой-то момент жизни испытывает такие симптомы, как слуховые

вербальные галлюцинации, которые представляют собой транзиторные переживания в детстве или подростковом возрасте, в периоды тяжёлой утраты или в виде гипногигических/гипнопомпических слуховых обманов восприятия.

Недавний мета-анализ показал, что галлюцинаторный опыт среди населения в целом имеет распространённость и заболеваемость 6% и 1,2% соответственно [[Linscott & van Os, 2013](#)]. Эти данные привели к широкому переосмыслению различных психотических расстройств, в т.ч. шизофрении, и поиску новых подходов к их изучению. Цель нового обзора, проведенного Baumeister D.



et al., состояла в том, чтобы проанализировать и изучить то, как здоровые лица, слышащие голоса, могут быть концептуализированы в отношении континуальной модели психоза. В ходе работы был проведен систематический поиск литературы, в результате чего было найдено 398 статей и тезисов, которые были тщательно проанализированы для настоящего исследования. Из них для полнотекстового анализа было идентифицировано 70 статей, из которых только 36 соответствовали критериям включения.

Субъективные характеристики голосов, такие как громкость или локализация (внутри/снаружи головы), схожи как в клинических, так и в неклинических группах. Однако голоса у клинической группы отмечаются более часто, имеют более негативный характер и более поздний возраст начала, что также отражалось и на субъективном отношении к обманам восприятия. Кроме того, лица клинической группы чаще сообщали о снижении контроля над голосами, более высоком уровне дистресса, вызванном ими, а также других эмоциональных трудностях, таких как, например, депрессия. Относительно малое количество аффективных расстройств у группы здоровых лиц, по мнению авторов работы, говорит о том, что слуховые галлюцинации могут возникать независимо от них.

Однако большинство исследований, изучающих функциональные способности,

показали повышенный уровень нарушений у группы здоровых лиц, слышащих голоса, по сравнению с контрольной группой, хотя они, как правило, были субклинической величины и расположены в континууме между здоровым населением и клинической группой с теми или иными психическими расстройствами. В целом результаты настоящего систематического обзора поддерживают представление континуума, а не категориальной модели психотических переживаний. Таким образом, здоровые лица со слуховыми галлюцинациями являются очень важным ресурсом для трансдиагностических исследований слуховых вербальных галлюцинаций.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Baumeister D. et al. Auditory verbal hallucinations and continuum models of psychosis: A systematic review of the healthy voice-hearer literature. *Clinical Psychology Review* Volume 51, February 2017, Pages 125-141

Материал подготовлен в рамках проекта **ПроШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

## ФАКТОРЫ РИСКА РАННЕГО И ПОЗДНЕГО НАЧАЛА ШИЗОФРЕНИИ

**Ш**изофрения – это гетерогенное расстройство, которое имеет разнообразные профили симптомов и их тяжести. Хотя начало данного расстройства в большем количестве случаев происходит до среднего возраста, значительное число дебютов происходит и в последующие десятилетия жизни. В новом исследовании, проведённом Chen L. et al., изучались факторы риска у пациентов с шизофренией в зависимости от возраста начала заболевания. В исследование включались пациенты с шизофренией с возрастом от 16 до 65 лет (общее число

n=225). Факторы риска группировались в зависимости от возраста дебюта заболевания: до 26 лет (раннее начало), с 26 до 40 лет (средний возраст начала), после 40 (позднее начало).

По данным литературы, раннее начало шизофрении ассоциировано с такими факторами риска, как мужской пол, семейный отягощенный анамнез как по шизофрении, так и по другим психическими расстройствами, особенно по аффективным расстройствами. Факторы риска, связанные со здоровьем в раннем возрасте, особенно если они проявляются в течение ключевых периодов развития (раннее детство и юность) также могут повышать риск развития шизофрении. К таким факторам риска относят: жизнь в городской среде, детские

травмы, миграция и статус меньшинства, черепно-мозговые травмы, а также употребление психоактивных веществ (ПАВ). Однако сравнительно немногие исследования рассматривали факторы риска позднего начала шизофрении.

Из 225 пациентов с шизофренией, принимавших участие в исследовании, 104 (46%) имели раннее начало, 81 (36%) имели начало в среднем возрасте и только 40 пациентов (18%) имели поздний дебют шизофрении. В ходе анализа было выявлено, что женский пол является фактором риска развития шизофрении в позднем возрасте. Кроме того, отсутствие истории шизофрении у родственников было связано с увеличением возраста дебюта данного расстройства. Так, исследование, проведённое Howard et al., показало, что шизофрения с поздним началом может не иметь никакой генетической связи с самой шизофренией, но вместе с тем она может быть связана с историей депрессивных расстройств в семье пациента. В пользу этого также говорит и то, что у пациентов позднего возраста наблюдался более высокий процент аффективных расстройств – 42,5%, в то время как у пациентов с ранним началом шизофрении этот процент составлял 22,1%.

В группах, в которых шизофрения развивалась в среднем и позднем возрасте, отмечалось также значительно лучшее преморбидное психосоциальное функционирование

и более высокий уровень образования в сравнении с группой раннего развития шизофрении. Однако является ли раннее психосоциальное функционирование в когорте позднего начала такой же, как у населения в целом, или существует некоторая степень нарушения, пока неясно. Помимо этого, у пациентов с более поздним началом шизофрении наблюдалась более низкая частота употребления ПАВ.

По мнению авторов исследования, начало шизофрении в разных возрастах, по-видимому, связано с разными группами факторов риска. Так, выявленные профили факторов риска подтверждают относительно меньший вклад наследственных факторов в шизофрению, начавшуюся в среднем и позднем возрасте, что указывает на роль более поздних стрессоров, таких как различные медицинские заболевания и безработица.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Chen L. et al. Risk factors in early and late onset schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2017 Sep 20;80:155-162. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.09.009.

*Материал подготовлен в рамках проекта **ProШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*

## **ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ФЕНОТИП ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ДРУГИХ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**

**П**ервичные двигательные аномалии (ПДА), обнаруженные у пациентов с шизофренией, являются количественно и качественно отличными маркерами аномалий двигательной системы. В качестве основного патофизиологического механизма, лежащего в основе экспрессии ПДА, были предложены дисфункции лобно-теменных и подкорковых сетей. Однако в настоящее время неясно, являются ли такие механизмы распространенными при ши-

зофрении и других психотических расстройствах.

Первое упоминание о двигательной дисфункции как неотъемлемой особенности шизофрении можно найти ещё во второй половине XIX века. В своей книге “Die Katatonie oder das Spannungsirresein” Кальбаум назвал специфический двигательный синдром у психотических пациентов кататонией. Также самые ранние научные упоминания о моторных симптомах при ши-

зофрении отнесены к Крепелину (1899) и Блэйлеру (1911), которые классифицировали кататонию как один из подтипов dementia praecox/шизофрении. Однако после первых клинических описаний лекарственной акатизии (Sigwald et al., 1947) и поздней дискинезии (Schonecker, 1957) большинство двигательных аномалий при шизофрении были классифицированы как побочные эффекты лечения антипсихотическими препаратами. Интерес к ПДА вернулся только в 1980-х г., когда учёные стали изучать пациентов с шизофренией, не получавших антипсихотики.

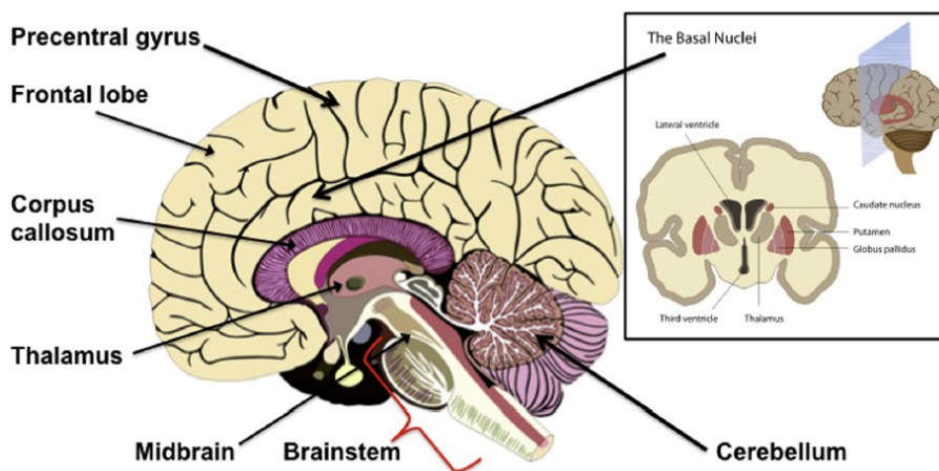
В клинической практике ПДА поверхностно напоминают двигательные расстройства, вызванные нейролептиками (например, паркинсонизм, позднюю дискинезию, дистонию и тремор), но не связаны с антипсихотической терапией. Так, с клинической точки зрения, спонтанное двигательное поведение при шизофрении включает как снижение (психомоторную заторможенность, скудность движений, ступор, оцепенение, амбивалентность), так и повышение (беспокойство, тремор, ажитацию, двигательную импульсивность, тики, хореообразные движения) активности. Кроме того, пациенты с шизофренией также характеризуются постуральными нарушениями, такими как катаlepsия, стереотипные/манернические позы и неуклюжесть.

Все вышеописанные двигательные симптомы у пациентов с шизофренией были сис-

тематически описаны и классифицированы на три типа ПДА: 1 – лёгкий неврологический дефицит (дискретные нарушения в координации движений, сенсорной интеграции, балансе и последовательности сложных моторных действий); 2 – гипер-/гипокинетические аномальные произвольные движения (дискинезия, повторяющиеся и произвольные хоретические движения, акатизия, гиперкинезия, дистония и спонтанный паркинсонизм); 3 – кататонические феномены (включают более 40 аффективных, поведенческих и двигательных симптомов: ступор, мутизм, восковая гибкость, манерничанье, негативизм, стереотипии и др.).

В новой обзорной работе, проведённой D. Hirjak et al., рассмотрены исследования, изучающие нейрональные субстраты ПДА при шизофрении, шизофреноформном и шизоаффективном расстройствах, а также при коротком психотическом расстройстве. Авторы работы предположили, что области мозга, лежащие в основе ПДА, могут быть связаны как с двигательными, так и с эмоциональными нейронными сетями. Учитывая, что также имеются предварительные доказательства наличия ПДА у незатронутых родственников первой степени пациентов с шизофренией, данный обзор был направлен на оценку доказательств предполагаемого «промежуточного моторного фенотипа» с точки зрения поведения, морфологии мозга и его функций.

**Рисинук 1** Моторные области кортико-мозжечково-таламо-кортикального контура. Разрушение структурной и функциональной связности данного контура лежат в основе ПДА (D. Hirjak et al., 2017)

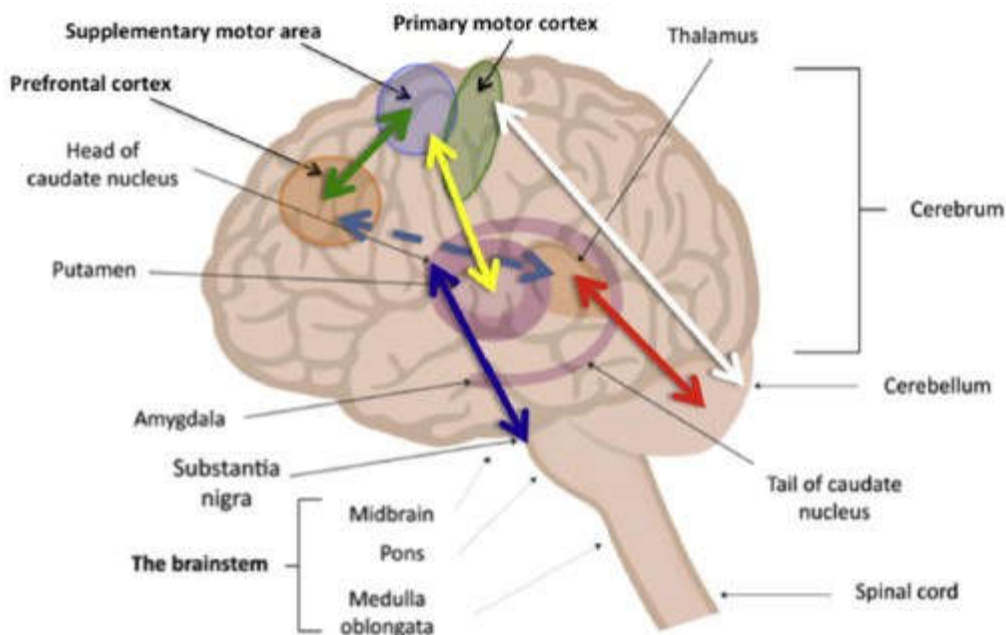


Подавляющее большинство исследований ПДА были выполнены у пациентов, страдающих шизофренией, и всего лишь несколько исследований включали популяции лиц с шизоаффективными или шизофреноподобными расстройствами. В связи с чем, существующие знания о предполагаемых механизмах развития ПДА при психотических расстройствах пришли из поведенческих и нейровизуализационных исследований шизофрении. Данные исследования показали, что лёгкий неврологический дефицит связан с морфологическими изменениями таких подкорковых структур, как хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, таламус, мозжечок и ствол мозга. Также некоторые исследования указали на морфологические изменения в первичной моторной коре, постцентральной извилине, премоторной области, нижней теменной

дольке, инсуре и затылочной извилине. Данные функциональной МРТ продемонстрировали аномальную активность в пре- и постцентральной извилине, премоторной области, а также средней и нижней лобной извилинах – критических регионах мозга, ассоциированных с лёгким неврологическим дефицитом.

Хотя имеющиеся данные о ПДА у пациентов с шизофренией свидетельствуют о том, что дальнейшие исследования данной проблемы оправданы, результаты нейровизуализационных исследований ПДА при других психотических расстройствах остаются менее убедительными. Пока неясно, какие ПДА, если таковые имеются, являются характерными или, возможно, даже специфичными для данных расстройств.

**Рис. 2** Моторные области и неронные пути, которые необходимо учитывать в будущих многопараметрических МРТ-исследованиях: префронтальная кора-теменная кора (зелёный цвет), добавочная моторная кора – базальные ганглии (жёлтый цвет), субталамическое ядро – дорсолатеральная префронтальная кора (голубой цвет), мозжечково-таламический тракт (красный), первичная моторная кора-мозжечок (белый), нигростриарный тракт (синий) (D. Hirjak et al., 2017)



Предварительные данные свидетельствуют о связи между рецидивирующими ПДА в виде гипер-/гипокинетически синдромов и

нейродегенеративными нарушениями в базальных ганглиях, что вероятно, отражает транснозологическую значимость подкор-



ковых аномалий. Несмотря на эти доказательства, однако, нейронные механизмы, лежащие в основе ПДА, на данном этапе исследований не могут быть чётко очерчены.

По мнению авторов работы, ПДА и их основные контуры головного мозга являются перспективными промежуточными фенотипами психотических расстройств. Однако для ответа на фундаментальные трансназологические вопросы необходимы дальнейшие мультимодальные нейровизуализационные исследования как пациентов, так и их здоровых родственников первой линии.

**Подготовил: Касьянов Е.Д.**

**Источник:** Hirjak, D., et al., *Motor dysfunction as an intermediate phenotype across schizophrenia and other psychotic disorders: Progress and perspectives*, *Schizophr. Res.* (2017), doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.007

Материал подготовлен в рамках проекта **ProШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

## ВТОРИЧНАЯ НЕГАТИВНАЯ СИМПТОМАТИКА

**Н**егативные симптомы при шизофрении могут быть классифицированы на первичные и вторичные. Считается, что первичные негативные симптомы присущи только шизофрении, в то время как вторичные негативные симптомы могут быть вызваны позитивными симптомами (галлюцинации, бред и др.), депрессией, побочными эффектами лекарственных средств, социальной депривацией, а также злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ). Большинство исследований вторичных негативных симптомов было направлено на их устранение с целью выделения первичных негативных симптомов. Однако вторичные негативные симптомы являются более распространёнными, а также оказывают значительное влияние на исходы заболевания. В связи с чем, их диагностика и лечение является значимым моментом в клинической практике.

Кроме того, понимание механизмов, лежащих в основе вторичных негативных симптомов, может способствовать интегрированной модели негативных симптомов. В новом обзоре, проведённом Kirschner M. et al., рассмотрены концепции, доказательства и основные причины вторичной негативной симптоматики.

### Позитивные симптомы

Более 30 лет назад Carpenter et al. (1985) описал психологические механизмы, объясняющие то, почему позитивная симптоматика может способствовать развитию вторичной негативной симптоматики. Например, переживания пациентов о потенциальной угрозе и преследовании могут привести к асоциальности. Кроме того, продольное исследование Tandon et al. (2000), в котором изучались негативные симптомы у пациентов с шизофренией, не получавших антипсихотическую терапию, и у пациентов, которые её получают, подтвердило различие «фазовых» негативных симптомов, связанных с позитивными симптомами, и первичных негативных симптомов. Связь с позитивными симптомами подтверждена также и с точки зрения нейробиологии: так, дисфункция в мезолимбическом дофаминергическом пути коррелирует как с позитивными, так и с негативными симптомами.

### Депрессия

Депрессивные симптомы встречаются во всех фазах шизофрении, из-за чего в DSM-5 они были представлены в качестве специфической дименсии психозов. Важно отметить, что из-за совпадения симптомов между депрессией и негативными симптомами становится сложно различить первичные негативные симптомы, вторичные негативные симптомы, вызванные депрессией, и депрессию без негативных сим-

птомов. Более того, нарушения способности выражать свои переживания и эмоции у пациентов с шизофренией могут препятствовать выявлению депрессии. Такая сложная взаимосвязь между специфическими признаками депрессии и отдельными доменами негативных симптомов до сих пор не совсем понятна.

Однако о связи негативных симптомов и депрессии говорят также и нейробиологические исследования. Так, изменения в системе вознаграждения наблюдались как при шизофрении, так и при депрессии. В обоих случаях имела место быть дисфункция работы вентрального стриатума во время предвосхищения вознаграждения, при этом снижение достижения вознаграждения больше характерно для депрессии. Стоит также отметить, что у пациентов с шизофренией наблюдалась дисфункция и вентрального, и дорсального стриатума, что также было связано с доменами негативных симптомов. Хотя эти ассоциации и являются интересными, они не дают ответов на все вопросы. Поэтому в дальнейшем необходимо проведение больших трансдиагностических нейровизуализационных исследований с качественной оценкой психопатологической структуры клинической картины каждого пациента.

#### *Побочные эффекты лекарственных средств*

Побочные эффекты антипсихотиков являются частой причиной вторичной негативной симптоматики. Конкретно вторичные негативные симптомы могут вызвать следующие побочные эффекты: седация, акинезия/брадикинезия, а также амотивация, которая возникает в дополнение к моторным побочным эффектам в связи со снижением дофаминергической передачи и может значительно влиять на поведение индивида. Кроме того, нейровизуализационные исследования указали на роль в формировании вторичной негативной симптоматики фронтостриарных нейронных контуров головного мозга, которые модулировались антипсихотическими препаратами.

#### *Социальная депривация*

Понятие о том, что социальная депривация (или гипостимуляция окружающей средой) может вызывать негативные симптомы, проистекает из классических исследований пациентов с госпитализмом, которые длительное время находились в психиатрических стационарах. У таких пациентов наблюдалось снижение спонтанности и любознательности, а также притупленный аффект. Логическим выводом из этого было ожидание положительного эффекта деинституализации на негативные симптомы. Тем не менее, существует лишь очень ограниченное доказательство эффекта деинституционализации, которое наблюдалось только в случае интенсивных социальных программ.

#### *Употребление ПАВ*

Злоупотребление ПАВ является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний при шизофрении, возникающих почти у половины пациентов в какой-то момент их жизни. В зависимости от типа ПАВ и стадии зависимости могут наблюдаться те или иные домены негативных симптомов. Например, амотивация была обнаружена у лиц, злоупотребляющих каннабисом или стимуляторами, а ангедония, широко распространенная среди лиц, употребляющих те или иные ПАВ, была связана повышенным употреблением наркотиков и высоким риском рецидива. Несмотря на эту интересную связь между негативными симптомами и зависимостями, остаётся неясным, влияет ли сопутствующее злоупотребление ПАВ при шизофрении на степень выраженности первичных негативных симптомов.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Kirschner M. et al. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms assessment and treatment. Schizophr Res. 2017 Aug;186:29-38. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.003

*Материал подготовлен в рамках проекта **ПроШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.*



# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИ 29823 ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Остаётся неясным, существуют ли клинически значимые различия между антипсихотиками в отношении предотвращения рецидива шизофрении из-за невозможности включения больших популяций пациентов в рандомизированные клинические испытания (РКИ). Так, одним из слабых мест множества РКИ является селективность в выборе пациентов для исследований, т.к. те пациенты, которые включаются в РКИ, представляют собой крайне нетипичное меньшинство, поскольку от 80% до 90% пациентов исключаются из исследования вследствие отказа, суицидального или антисоциального поведения, а также из-за наличия той или иной коморбидной патологии.

Особенно проблематичным является сравнение пероральных антипсихотических препаратов с инъекционными антипсихотиками длительного действия, потому что пациенты с плохой приверженностью к лечению (т.е. те, кто получает наибольшую выгоду от инъекционных антипсихотических препаратов длительного действия) исключены из РКИ, поскольку участие полностью добровольное. В связи с этим, РКИ включают только атипичную долю наиболее приверженных к лечению пациентов и не предоставляют информацию о реальной эффективности антипсихотических методов лечения.

Однако, наблюдательные исследования, использующие общенациональные электронные базы данных о госпитализации,

смертности и заполненных рецептов, могут преодолеть некоторые из вышеупомянутых проблем. В новом исследовании, опубликованном в *JAMA Psychiatry*, для изучения риска повторной госпитализации и отказа от лечения, учёные проанализировали проспективно собранные базы данных в период с 1 июля 2006 г. по 31 декабря 2013 г. среди всех пациентов в Швеции с диагнозом шизофрения. Основная цель данного исследования состояла в том, чтобы определить эффективность различных антипсихотиков для предотвращения повторных госпитализаций и отказа от лечения у лиц с шизофренией путем применения индивидуального анализа общенациональной когорты пациентов с данным расстройством.

В исследовании приняло участие 29823 пациента (12822 женщин и 17001 мужчин, средний возраст которых составил  $44,9 \pm 12$  лет). Во время наблюдения 13042 из 29823 пациентов (43,7%) были повторно госпитализированы, а у 20225 из 29823 пациентов (71,1%) наблюдались те или иные проблемы в лечении. Самый маленький риск повторной госпитализации наблюдался при монотерапии инъекционным палиперидоном пролонгированной формы (1 инъекция в месяц). Минимальным риском также обладали зуклопентиксол пролонгированной формы, клозапин, перфеназин пролонгированной формы и оланзапин пролонгированной формы. Оральные формы флупентиксола, кветиапина и перфеназина были ассоциированы с самым высоким риском повторной госпитализации.

Более того, длительно действующие инъекционные антипсихотики были связаны с существенно меньшим риском повторной госпитализации по сравнению с эквивалентными пероральными препаратами.

Клозапин и все длительно действующие препараты были также ассоциированы с самым низким риском развития отказа от лечения по сравнению с наиболее широко используемым лекарственным средством – оланзапином.

В заключении, авторы исследования приходят к выводу, что между антипсихотиками и путями введения имеются существенные различия в отношении риска повторной госпитализации и отказа от лечения у пациентов с шизофренией, что необходимо учитывать в клинической практике.

## О РОЛИ ПСИХООБРАЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

**П**оддерживающая терапия антипсихотиками для пациентов с шизофренией с повторными эпизодами, согласно многочисленным рекомендациям, должна продолжаться 5 лет. Однако, несмотря на антипсихотическое лечение, проводимое амбулаторно, у пациентов при этом могут возникать рецидивы из-за нарушения комплаенса (приверженности к лечению) или недостаточных доз препарата, применяемых психиатрами на практике.

В новом исследовании, проведенном J. Väuml и коллегами, изучалось то, какое влияние может оказывать психообразование на лечение и качество жизни в целом. В исследовании принимал участие 41 пациент с диагнозом шизофрения или шизоаффективное расстройство. Все пациенты в ходе работы были рандомизированы по 2 группам: в первой учёные мотивировали пациентов с помощью психообразовательного подхода принимать поддерживающую терапию по меньшей мере в дозе 300 единиц хлорпромазинового эквивалента (ЕХЭ) ежедневно, как это указано в клинических руководствах, в то время как во второй

**Источник:** Tiihonen J. et al. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-693

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

Материал подготовлен в рамках проекта ProШизофрению — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению

группе пациенты принимали стандартную терапию.

Одной из наиболее важных целей психообразовательной работы в первой группе было обучение пациентов делать успешный выбор в пользу лекарств с минимальным уровнем побочных эффектов в процессе поддерживающей терапии. Данная стратегия может быть реализована только в тесном контакте с пациентами, т.к. даже при лечении «атипичными» антипсихотиками отказ или замена препарата будет наблюдаться среди 75% пациентов в течение 18 месяцев. Помимо этого аспекта, улучшение комплаенса означает осознание пациентом более высокого риска возникновения побочных эффектов, особенно tardive (поздней) дискинезии. Пациенты должны быть правильно обучены распознавать свои побочные эффекты во времени и адаптироваться к лечению в тесном контакте с психиатром.

В этом контексте авторы работы поднимают два интересных вопроса: во-первых, может ли психообразование улучшить комплаенс и помочь мотивировать пациентов принимать достаточную дозу антипсихотиков в долгосрочной перспективе? Во-вторых, может ли психообразование помочь пациентам достаточно рано обнаружить побочные эффекты, чтобы предотвратить даль-

нейший вред с помощью коррекции терапии?

«Мы никогда не можем обещать полную гарантию того, что назначенное лекарство не причинит вреда, но мы должны гарантировать, что наши пациенты хорошо осведомлены о своем индивидуальном риске, и, что мы предоставляем им всю необходимую информацию для того, чтобы получить информированное согласие относительно способа их лечения», — считают авторы исследования.

В опубликованной в 2007 г. работе на эту же тему, J. Bäuml и коллеги уже ранее продемонстрировали, что уровень повторной госпитализации в группе пациентов, которым проводилось психообразование, составил 54%, в то время как в группе пациентов со стандартным лечением уровень регоспитализации составил 88%. Примерно та же зависимость наблюдалась и в выдаче больничных листов – 75 против 225 соответственно. В своей новой работе, помимо всего, авторы исследования сделали акцент на изучении распространённости двигательных побочных эффектов у этих же групп пациентов с помощью компьютерного кинематического анализа.

Результаты исследования показали, что коэффициент повторной госпитализации на одного пациента в течение 7-летнего наблюдения за данной выборкой составил 1,6 в группе с психообразовательными методиками и 3,0 в группе со стандартным лечением, а число дней, проведённых в больнице, в данный период составило 74 дня и 243 дня соответственно. При этом у пациентов из первой группы наблюдались более высокие дозы антипсихотиков, чем у пациентов, получающих стандартное лечение, что, однако, не отразилось на развитии экстрапирамидной патологии, т.к. экспериментальные двигательные задачи не выявили значительных различий между двумя группами пациентов, за исключением коэффициента вариации пиковых скоростей во время повторного рисования круга, который

показал склонность быть выше в группе со стандартным лечением, что указывает, по мнению авторов, лишь на повышение внутривидовой изменчивости двигательного аппарата, что также может быть связано с нейробиологическим базисом шизофрении.

В заключение статьи приводится вывод о том, что психообразование улучшает приверженность и мотивирует пациентов принимать поддерживающую терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. Более того, психообразование может привести к значительному улучшению долгосрочных результатов и снизить затраты на лечение, прежде всего, из-за уменьшения количества проведённых койка/дней в больнице, т.к. будучи лучше информированными, пациенты могут оказывать положительное влияние на своё лечение, что также может сказаться в долгосрочной перспективе и на уменьшении побочных эффектов. В связи с этим, как заключают авторы исследования, психообразование может быть рекомендовано в качестве важной части обычного лечения пациентов с шизофренией.

Однако стоит отметить также несколько слабых мест данного исследования. Во-первых, это малый размер выборки в обеих группах, а, во-вторых, отсутствие анализа проводимой терапии на протяжении почти всего срока (6,5 лет), т.к. проводимое лечение анализировалось только последние 6 месяцев. Дальнейшие исследования эффективности психообразования для пациентов с шизофренией должны будут преодолеть данные ограничения.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Josef Bäuml et al. Psychoeducation Improves Compliance and Outcome in Schizophrenia Without an Increase of Adverse Side Effects: A 7-Year Follow-up of the Munich PIP-Study. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 42, Issue suppl 1, 1 July 2016, Pages S62–S70, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw008>

## ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ — ИССЛЕДОВАНИЕ ACTIONS

**Н**егативные симптомы при шизофрении представляют собой дефицит эмоциональной сферы, мотивации и социализации, который, как правило, сохраняется, несмотря на лечение антипсихотиками. На данный момент признано два суб-домена негативной симптоматики: дефицит экспрессивной сферы (притупленный аффект, алогия) и дефицит волевой сферы (апатия, ангедония и асоциальность). Негативные симптомы ассоциированы с плохим функциональным исходом шизофрении. При этом в настоящее время нет одобренных фармакологических методов лечения данных расстройств. Хотя некоторые имеющиеся данные свидетельствуют о том, что комбинация антипсихотиков и антидепрессантов может быть эффективной при лечении негативных симптомов, однако они слишком ограничены, чтобы допускать какие-либо конечные выводы.

Так, обзор рандомизированных контролируемых исследований адъювантной терапии антидепрессантами показал, что сочетание антипсихотиков и антидепрессантов может быть эффективным при лечении негативных симптомов шизофрении, однако количество и качество имеющихся доказательств не позволяет получить надежного заключения о потенциальных рисках и преимуществах такой стратегии.

ACTION – многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование, предназначенное для проверки клинической ценности и побочных эффектов циталопрама (антидепрессанта из группы селективных ингибито-

ров обратного захвата серотонина) при лечении постоянных негативных симптомов. При этом стоит вновь учесть, что циталопрам применялся только в качестве дополнения к продолжающейся терапии антипсихотиками.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что циталопрам может иметь положительный эффект, по крайней мере, в краткосрочной перспективе на дефицит волевой сферы, которая признана критическим барьером для психосоциальной реабилитации и улучшения социальных и общественных функциональных результатов. Всесторонняя оценка побочных эффектов не выявила серьезных проблем безопасности или переносимости циталопрама.

Несмотря на то, что данное исследование подтвердило положительные эффекты добавления циталопрама к антипсихотической терапии в целях купирования негативных симптомов при шизофрении, по мнению авторов, применение антидепрессантов в качестве долгосрочного лечения негативных симптомов может заслуживать дальнейшего исследования в более крупных исследованиях.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источник:** Barnes T. et al. Long-Term Antidepressant Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: The ACTIONS Study. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue suppl\_1, 1 March 2017, Pages S214–S215, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx022.010>

Материал подготовлен в рамках проекта **ProШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению.

## ПЯТИКРАТНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ РИСКА РЕЦИДИВА ПРИ ОБРЫВЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ключевая проблема в лечении первого психотического эпизода (ППЭ) заключается в том, что пациенты часто неохотно принимают антипсихотические лекарства, особенно после редукции их болезненных переживаний. Клиницисты же, в свою очередь, имеют большой соблазн испробовать «лекарственные каникулы» у таких пациентов, чтобы в том числе избежать стигматизации и побочных эффектов лекарственной терапии.

В новом исследовании, проведённом Winton-Brown T.T. et al., оценивалось влияние прерывания терапии среди 136 пациентов с ППА (F20-29 по МКБ-10) путём ретроспективного анализа. Так, обрыв терапии длительностью более месяца наблюдался более чем у половины пациентов (n=73, 58%), причём у них наблюдалось пятикратное увеличение риска рецидива, в сравнении с теми пациентами, у кого лечение было непрерывное (p = 0.0001). В общей сложности, у трети пациентов случился рецидив заболевания, среднее время наступления которого после обрыва лечения составляло около 3-х месяцев. Работа [опубликована](#) Schizophrenia Research.

Эти данные согласуются с общепринятыми доказательствами того, что полное прекращение антипсихотического лечения связано с существенным увеличением риска рецидива ([Zipursky et al., 2014](#)) и с более свежими данными, свидетельствующими о том, что такие же риски проявляются, когда лечение прерывается и затем снова возобновляется ([Subotnik et al., 2011](#)).

В целом, как заключают авторы работы, результаты данного исследования соответствуют клиническим рекомендациям, которые указывают на то, что лечение ППЭ должно включать непрерывное применение антипсихотических препаратов в течение по

крайней мере первых 18-24 месяцев (Barnes and Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology, 2011; National Collaborating Centre for Mental Health, 2010). Хотя имеют место быть законные опасения по поводу неблагоприятных побочных эффектов антипсихотических препаратов, они могут быть нивелированы высоким риском рецидива и повторной госпитализацией, если лечение будет прекращено.

Остаётся неясным, должно ли продолжаться непрерывное лечение после первых двух лет, т.к. полезность длительного применения антипсихотиков была поставлена под сомнение. Также остаётся неясным, почему «лекарственные каникулы» настолько распространены, даже среди врачей, работающих в специализированной службе раннего вмешательства. Ключевым фактором здесь является то, что пациенты с ППЭ молоды и до недавнего времени были здоровы. Другими факторами являются стигматизация, связанная с психиатрической помощью, и, в частности, с приёмом антипсихотических препаратов, а также опасения по поводу побочных эффектов, особенно увеличения веса. Решение этих проблем остаётся центральной задачей для врачей, занимающихся лечением ППЭ.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источники:** Winton-Brown T.T. et al. *Five-fold increased risk of relapse following breaks in antipsychotic treatment of first episode psychosis*. Schizophrenia Research 179 (2017) 50–56

Материал подготовлен в рамках проекта **ProШизофрению** — специализированного раздела официального сайта Российского Общества Психиатров, посвященного шизофрении, современным подходам к её диагностике и лечению

# ОБЩЕЕ РАЗВИТИЕ ПСИХИАТРИИ И НЕЙРОНАУК

## О ЧЁМ ПИСАЛИСЬ САМЫЕ ВЛИЯТЕЛЬНЫЕ СТАТЬИ В НЕЙРОНАУКАХ?

Группа исследователей из Гонконга и Японии подсчитала, какие статьи оказали наибольшее влияние на развитие нейронаук. Были выявлены 100 самых цитируемых работ, из которых 78 статей посвящены пяти проблемам:

- неврологические расстройства (болезнь Альцгеймера, деменция, болезнь Паркинсона);
- префронтальная кора и ассоциированные эмоции
- сети мозга, включая сети покоя
- картирование головного мозга
- методология исследований

Такие выводы были сделаны после анализа базы данных с цитатами научных статей, публиковавшихся с 1945 г. Сто самых цитируемых статей опубликованы в период с 1972 по 2009 гг. Число цитат варьируется от 2138 до 7326. Понятно, что чем раньше опубликована статья, тем больше у нее накопится цитат. Чтобы скорректировать этот фактор, а также фактор изменения импакт-фактора журналов, авторы исследования учли среднее количество цитат в год и среднее значение импакт-фактора журнала в год после публикации статьи. Таким образом, был составлен список не просто самых цитируемых, но самых влиятельных статей в нейронауке.

Интересно, что наиболее популярные статьи не обязательно появлялись на страницах

наиболее престижных журналов вроде Science или Nature.

### **Пять самых влиятельных статей:**

1. Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., et al. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. Nature. 1984 Feb 2-8;307(5950):462-5.
2. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. Neuron. 1988 Oct;1(8):623-34
3. Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. Nature. 1987 Feb 5-11;325(6104):529-31
4. Whitehouse PJ, Price DL et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science. 1982 Mar 5;215(4537):1237-9
5. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. Lancet. 1976 Dec 25;2(8000):1403.

### **Журналы с наибольшим количеством часто цитируемых статей:**

1. Science (13)
2. NeuroImage (11)
3. Neurology (9)
4. Nature (6)
5. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (6)



В создании 100 самых цитируемых статей приняли участие 533 автора. **Три автора, которые написали наибольшее количество часто цитируемых статей:**

1. Стивен Смит – 6 статей
2. Джон Ашбернер – 4 статьи

3. Марк Джекинсон – 4 статьи

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

**Источник:** Yeung AWK, Goto TK and Leung WK (2017) At the Leading Front of Neuroscience: A Bibliometric Study of the 100 Most-Cited Articles. *Front. Hum. Neurosci.* 11:363

## 10 САМЫХ ВАЖНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПСИХИАТРИИ ПОСЛЕ ВТОРОЙ МИРОВОЙ ВОЙНЫ

**А**мериканский историк Марк Микейл решил выяснить, какие события в психиатрии после 1945 г. можно назвать самыми главными. Собственных знаний и мнений своих коллег ему было недостаточно. Анализ частотности тех или иных тем в базах данных типа PubMed тоже не помог. Тогда он принялся составлять топ-10 событий в психиатрии другим способом.

Несколько лет он ездил по конференциям и посещал больницы. Везде он просил медицинских работников заполнить маленький опросник. В результате он опросил около 200 человек. Среди них психиатры, врачи других специальностей, психологи, психоаналитики, социальные работники, администраторы больниц и др. Опрос проводился только в Северной Америке, но среди опрошенных были люди, выросшие за пределами США и Канады. По результатам опроса Микейл составил список самых важных изменений, произошедших в психиатрии, начиная с 1945 г.

1. Психофармакологическая революция 1950 гг. (открытие первых психотропных препаратов: имипрамин, хлорпромазин)
2. Деинституализация и уменьшение количества пациентов в стационарах
3. Ослабление влияния психоанализа

4. Применение в практике психотерапии не только врачами, но и специалистами без медицинского образования

5. Появление объемных научных программ в области нейрохимии и нейробиологии психических заболеваний

6. Внедрение нового поколения антидепрессантов, таких как СИОЗС (например, прозак)

7. Рост влияния фармакологической индустрии в психиатрии

8. Рост влияния DSM

9. Появление большого количества новых диагнозов

10. Удаление из списка психических болезней гомосексуальности

Первые три пункта были указаны почти всеми опрошенными. Что касается пункта №2, то половина опрошенных указала на драматические последствия сокращения стационаров, а именно на увеличение количества бездомных и превращение тюрем в аналог старых бедламов. Пункты №3 и №4 чаще указывали психологи. Пункты №7 и 8 повлияли на карьеру многих опрошенных. В пункте №9 больше половины специалистов видят угрозу патологизации всех сторон жизни человека. Пункт №3 включает в себя ослабление популярности фрейдизма в культуре, в университетах, рост нефрейдистских психотерапевтических школ, отказ от таких концепций психоанализа как «бессознательное». К пункту №5 не у всех опрошенных одинаковое отношение. Половина

респондентов считают, что биологическая психиатрия предлагает чересчур узкое видение психики.

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

**Источник:** Micale M. The ten most important changes in psychiatry since World War II. *History of Psychiatry*. (2014) Vol 25, Issue 4, pp. 485 — 491

## ОБЗОРЫ И РЕФЕРАТЫ

### КРИЗИС ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ: ЭТОМУ МИРУ НУЖНЫ НОВЫЕ ТАБЛЕТКИ

Фармакологические компании уменьшают инвестиции в разработки новых лекарств для психиатрии. В 2006-2016 гг. количество исследовательских программ в области психофармакологии, организованных Большой Фармой, сократилось на 70% [1]. Pfizer уменьшил объем исследовательских программ, а GSK фактически остановил разработку новых препаратов психиатрического профиля [2].

Может быть, люди перестали болеть? Может быть, существующие лекарства настолько эффективны, что новые просто не нужны? Может быть, психофармакология не приносит прибыль? Ничего подобного. Люди болеют, эффективность лекарств ограничена, а психофармакологический бизнес прекрасно помнит легендарный успех таких брендов как Валиум и Прозак.

Конечно, у этого бизнеса есть свои особенности. Даже для монстров Большой Фармы работа в психиатрии затруднена риском потерять инвестиции, не завершив испытания новых препаратов. Время исключительных прав на коммерческие хиты, вроде препаратов группы СИОЗС, прошло. К 2019 г. антидепрессанты, произведенные Большой Фармой, уступят дженерикам половину рынка в сопоставлении с 2004 г [1]. И большие компании как будто не стремятся

придумывать что-то новое в этой сфере медицины.

Главное объяснение лежит в плоскости развития науки. Психиатрия просто не может предложить ничего нового. Лекарства, используемые в начале XXI века, по сути ничем не отличаются от тех веществ, с изобретения которых в середине XX века началась эра психофармакологии.

Принцип действия современных антидепрессантов – изменение уровня нейротрансмиттеров – тот же, что у имипрамина, разработанного в 1957 г. Принцип современных антипсихотиков – воздействие на дофаминовые рецепторы – тот же, что у хлорпромазина, изобретенного в 1950 г. Бензодиазепины, действующие на ГАМК-систему, изобретены тоже в 1950 гг.

Десятилетия, прошедшие с момента появления этих лекарств, были посвящены работе над повышением их безопасности. Эффективность качественно не изменилась. При этом на маршруте, по которому шло развитие психофармакологической науки, этап разработки лекарств предшествовал этапу формирования научной концепции, объясняющей, почему эти лекарства работают.

Основные наименования психиатрической аптеки попали в руки врачей благодаря интуиции и “слепым” догадкам исследователей, а не в результате планомерной рабо-

ты, основанной на крепком теоретическом фундаменте.

Подопытные животные почему-то начинали вести себя спокойно во время экспериментов с мочевой кислотой. Предположили, что это из-за наличия лития в солях, которыми их пичкали. Так родилась идея давать литий людям с манией.

Хирург давал пациентам антигистаминный препарат для седации перед общей анестезией. Эффект был настолько хорош, что он посоветовал его знакомым психиатрам. Оказалось, что препарат не только успокаивает, но и убирает галлюцинации и бред. Так психиатрия освоила хлорпромазин.

Эксперименты с хлорпромазином достаточно случайно привели к синтезу имипрамина, одного из основных трициклических антидепрессантов. Эксперименты с поисками альтернативы изониазиду, лекарству от туберкулеза, привели к синтезу ипрониазида, первому антидепрессанту из группы ингибиторов МАО.

Все эти лекарства изобретались и внедрялись в практику в 1950-60 гг., когда система нейротрансмиссии, на которую они воздействовали, оставалась неизученной [3]. Раскрытие принципов работы мозга и объяснение эффекта психотропных препаратов последовало потом, после того, как лекарства стали применяться на практике.

Эта особенность истории психиатрии определяет то положение, в котором она находится сейчас. В психиатрии эффективность лекарства понималась как ключ к объяснению болезни. Исследовательская мысль двигалась по пути от обнаруженного (часто случайным образом) лечебного эффекта к описанию неких закономерностей в работе больного/здорового мозга.

Очень хорошо, что у врачей есть лекарство, которое блокирует дофаминовые рецепторы, в результате чего пропадают симптомы психоза. Но можно ли признать безу-

пречным следующий силлогизм – если психоз прекращается после воздействия на дофаминовые рецепторы, то причина психоза в дофаминовой регуляции? Боль проходит после инъекции морфия, но это же не значит, что причина боли в недостатке эндогенных опиатов.

Другой фундаментальный недостаток исследований в психофармакологии – это крысы.

Без лабораторных моделей, построенных с помощью крыс, психиатрия не сдвинулась бы с места. Но дальнейший рост науки вряд ли будет так сильно зависеть от экспериментов с крысами.

Возьмем для примера поиск новых анксиолитиков [4]. При создании экспериментальных моделей исследователи исходят из того, что тревожность крысы аналогична тревожности человека; вещество, снижающее тревожность у крысы, так же эффективно снизит тревожность у человека; у тревожности крысы и человека одна и та же патофизиологическая основа.

Все эти допущения никогда не совпадают с реальностью на 100%. Начать с того, что в поле зрения исследователей всегда только объективная часть психиатрического симптома. В данном случае это поведение крысы во время эксперимента. Ни о какой феноменологии тревожности, ее субъективном аспекте не может быть и речи, работа в лаборатории подчинена строгим бихевиористским установкам, в соответствии с которыми изменить можно только то, что доступно наблюдателю. Такое одномерное представление о симптоме переносится на человека, причем не делается никаких поправок в связи с очевидно более сложным уровнем сознания человека.

Вот как подтвердили эффективность имипрамина: крысу бросали в холодную воду и засекали время, пока у нее не наступит фаза "отчаяния" и она перестанет плыть. Под воздействием имипрамина это время

увеличивалось. Предполагается, что опыт, переживаемый крысой в ходе такого эксперимента, сходен с опытом депрессивного человека.

При разработке анксиолитиков в более чем половине исследований ставятся эксперименты одного и того же типа – так называемые конфликтные тесты, суть которых в том, что достижение определенной цели осложняется угрозой. Самый популярный эксперимент для проверки уровня тревожности – измерение времени, которое крыса проводит на открытом пространстве не прячась. Тысячи исследований в период 1960-2010 гг.[4] проводились по этому сценарию, как будто это универсальный и идеальный способ для проверки лекарств от тревожности. Авторы исследований не особо стремились изменять дизайн своих работ. За 50 лет крысы использовались в приблизительно 6300 исследованиях и только в 500 исследованиях были задействованы другие животные (чаще всего голуби и морские свинки). Полностью игнорировался тот факт, что тревожность чаще встречается у женщин – в экспериментах в 10 раз чаще использовались самцы крыс.

Зацикленность на крысах плоха тем, что при таком подходе не учитывается эволюционная дистанция между мозгом крысы и мозгом человека. Молекулярные механизмы поведения не могли застыть на уровне грызунов и больше не меняться. Человеческая тревожность, даже если отбросить субъективный, феноменологический ас-

пект, должна существенно отличаться от крысиной тревожности.

При таком положении вещей новые лекарства могут появиться только если появятся новые подходы. Двери к новым подходам открываются, во-первых, благодаря технологиям нейровизуализации и другим достижениям нейронауки, а во-вторых, благодаря генетике, которая обещает изменить всю медицину, не только психиатрию. Генетические исследования позволят наконец-то отвлечься от крыс и однообразных поведенческих тестов с их участием. Появления принципиально новых лекарств, вероятно, уже не стоит ждать там, где их изобретали в XX веке. Ремесло исправления нейротрансмиссии с помощью химических веществ, кажется, достигло своего потолка. Радикальные открытия будут делаться в области генетики, эпигенетики и геной инженерии.

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

#### **Источники:**

- 1 - Why 'big pharma' stopped searching for the next Prozac. The Guardian, 27.01.2016
- 2 - [http://annualreport.gsk.com/assets/downloads/13\\_GSK.A..](http://annualreport.gsk.com/assets/downloads/13_GSK.A..)
- 3 - Hyman S. Psychiatric Drug Development: Diagnosing a Crisis. Cerebrum, 02.04.2013
- 4 - Griebel G, Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. Nature reviews Drug discovery. 2013;12(9):667-687

## **СТРАХ ПЛОЩАДИ: КАК ПРИДУМАЛИ ТЕРМИН АГОРАФОБИЯ**

**П**сихиатрический симптом не существует вне контекста. Для концептуализации переживаемого опыта задействуется арсенал слов, понятий и образов, которые свойственны данной культуре.

Болезненные переживания самоорганизуются в сознании человека в некую речевую модель. Подобная работа проводится и в сознании врача, а лучше сказать, в науке в целом, в которой явлениям психической жизни больного человека подбираются термины-обозначения.

В 1872 г. немецкий врач Карл Вестфаль опубликовал работу, в которой впервые в истории было использовано слово агорафобия для обозначения некоего болезненного состояния, на которое жаловались его пациенты. Вестфаль считается автором этого термина, но у появления нового диагноза была своя предыстория, а у термина были свои прототипы.

В 1860 гг. другой немецкий врач-психиатр Вильгельм Гризингер описал особенные приступы дурноты (schwindelanfalle). Это было время, когда одной из центральных тем научной дискуссии была связь эпилепсии с психическими расстройствами. Гризингер был из тех, кто считал, что такая связь существует чуть ли не всегда. По мнению Гризингера, эпилептические припадки бывают очень разными, иногда настолько необычными, что их можно вовсе не заметить. Зато заметно специфическое состояние между приступами, некая растянутая во времени аура, которую врачи часто ошибочно связывают с болезнями пищеварения. В сторону живота врачи смотрят потому что пациенты жалуются на так называемых “бабочек в животе”, то есть на чувство дискомфорта, начинающееся где-то в абдоминальной области. К этому добавляется тревога, онемение конечностей, сердцебиение, слабость, головокружение – все это, как считал Гризингер, говорит об эпилепсии.

В 1867 г., незадолго до своей смерти, Гризингер обсуждал этот симптомокомплекс в компании врачей, одним из которых был австриец Мориц Бенедикт. В беседе родилось слово platzschwindel – буквально дурнота/головокружение на площади. В 1870 г. Бенедикт опубликовал статью с описанием этого состояния.

В статье предлагается разделение предобморочных состояний на три типа. Первые два не относятся к теме агорафобии, а вот третий – это и есть platzschwindel, странное состояние, которое возникает, в отличие от других видов schwindel, только в

определенных ситуациях, имеет, так сказать, топографическую привязку.

Бенедикт обходит тему эпилепсии и предлагает свое интересное объяснение. Он предполагает, что причина platzschwindel в дефекте органов зрения или глазодвигательных мышц. Человек с таким дефектом испытывает головокружение при выходе на открытое пространство, заполненное движущимися людьми, лошадьми, каретами (в чистом поле эффект не тот – там нет перемещающихся во все стороны объектов). Соответственно, лечить таких больных надо так же, как лечат людей с параличом глазодвигательных мышц.

Карл Вестфаль, приемник Гризингера на посту директора психиатрической больницы Берлина, продолжил тему platzschwindel. Его статья 1872 года “Агорафобия, нейропатический симптом” предлагает другой подход, отличный от подхода Гризингера и Бенедикта.

Во-первых, Вестфаль дает поразительно точное описание приступа паники, идеально совпадающее с современными диагностическими критериями панической атаки (ПА).

Во-вторых, он указывает на важнейшее место тревоги в симптомокомплексе ПА. Не головокружение, не ощущения соматического порядка, а чувство тревоги приоритетно в описании этой болезни. Все остальное, скорее, является последствием тревоги. Само эмоциональное состояние порождено ментальной репрезентацией определенных обстоятельств. Пациенту достаточно подумать о предстоящей жизненной ситуации, чтобы начался приступ.

Статья содержит описание трех клинических случаев. Трое молодых берлинцев озвучили Вестфалю жалобы на практически одинаковые симптомы, возникавшие у них при пересечении трех разных площадей Берлина. Одну из площадей авторы статьи о platzschwindel, написанной в 2016 году [1],

называют прототипом агорафобического городского пейзажа. Это Бебельплац, в центре которой в 1870 г. был разбит маленький сквер, так что человеку, пересекавшему ее, нужно было не просто преодолеть приличную дистанцию, но и двигаться в специально структурированном пространстве. (В 1930 г. нацисты на этой площади жгли негодную литературу, в том числе книги Зигмунда Фрейда.)

Название, предложенное Вестфалем, отличается от *platzschwindel* более международным звучанием и указанием на страх как определяющий признак болезни. Однако, как и в случае с *platzschwindel*, у термина агорафобия есть явный недостаток, до сих пор вводящий в заблуждение некоторых исследователей.

Авторы, пишущие о городской архитектуре и урбанистике, с удовольствием используют слово агорафобия тогда, когда возникает потребность в критическом описании планировки современных городов [2]. Почти сразу после введения термина в медицинский словарь, его стали использовать примерно в таком контексте: "Современные города настолько плохо спланированы, что даже появилась болезнь, при которой людям страшно выходить на эти ужасные новые площади". Именно так всплывает слово агорафобия в книге австрийского архитектора Камилло Зитте "Художественные основы градостроительства" (1889 г.).

В самом деле, первые описания агорафобии составляют врачи, жившие в городах, в то время бурно развивавшихся по новому плану: Вена (Мориц Бенедикт), Берлин (Карл Вестфаль), Париж (Анри Легран-дю-Соль).

Об агорафобии пишут как о порождении города Нового времени с его топографией и социологией [3]. Якобы это такая проблема, суть которой полностью совпадает с ее названием.

Но если вернуться к Вестфалю, то его пациенты с агорафобией не ограничивали свои жалобы проблемами с городскими площадями. У первого случались ПА, когда он просто ходил по улицам. Второй из-за ПА избегал многолюдных мест, театров и транспорта. Третий по тем же причинам уклонялся от ситуаций вроде лекций и собраний. Собственно, городская площадь (агора) – это всего лишь один из локусов симптома, частный случай проявления болезни.

В том же году, что и Вестфаль, статью об агорафобии напечатал его соотечественник Эмиль Кордес. Статья называлась "Die Platzangst (Agoraphobie)" и была написана врачом на собственном опыте. Кордес сначала испытал ПА в театре, а только потом стал бояться площадей [5].

Менее конкретным и потому более точным было название, предложенное Анри Легран-дю-Соллем. В 1878 г. он подвел предварительный итог работы над проблемой в статье "Etudes clinique sur la peur des espaces (Agoraphobie des allemandes)". То, что немцы называют агорафобией, он предложил называть "страхом пространства", ведь дело не в городской площади как таковой, а в восприятии пространства, провоцирующем тревогу.

Следующий шаг в развитии науки об агорафобии был сделан в конце 1870 гг., когда Теодюль Рибо предложил остановить умножение терминов по схеме "любое\_греческое\_слово+фобия" и остановиться на двух типах фобий [5]. Первый – пантофобия, тревожность, не привязанная ни к чему конкретному. На языке современной психиатрии это называется генерализованное тревожное расстройство. Ко второму типу Рибо причислил все фобии с какой-либо определенной фабулой, включая страх болезни, страх смерти, а также страхи, которые больше похожи на чувство отвращения, например, страх крови.

Ну а потом наступило время Фрейда.



Это малоизвестный факт, но у Фрейда в юные годы была агорафобия, остатки которой затрудняли его прогулки в старости – об этом он рассказал своему ученику Теодору Райку [6]. Потрясенный этим признанием Райк сделал вывод, что Фрейд в свое время был мотивирован изучать психические расстройства именно собственной агорафобией.

На примере агорафобии, которой, строго говоря, посвящен один из самых знаменитых кейсов психоанализа “Случай маленького Ганса”, Фрейд развивал свои идеи о вытеснении, бессознательном, либидо и т. д. (Агорафобия, по Фрейду, коренится в страхе возможностей/искушений, которые открываются при выходе из дома).

Фрейдизм оказал колоссальное влияние на науку о психике, на долгие годы повернув ее в сторону психодинамического подхода к болезням, сиречь к поиску внутренних конфликтов и распутыванию узлов детских травм. Крен в направлении психологизации патологий был довольно резким. Для психиатров типа Гризингера трактовка фобий в духе Фрейда выглядела как весьма скандальная инновация. Но они, в отличие от Фрейда, мало что могли предложить на практике.

Как пишет Маурер [7], в те времена психиатры назначали пациентам (за исключением совсем тяжелых случаев) два вида лечения: гипноз или электричество. Еще могли послать на воды, но на таких больных нельзя было заработать.

И тут пришел Фрейд, который начал подолгу, обстоятельно и вдумчиво разговаривать с пациентами, обнадеживая их тем, что такие разговоры помогут избавиться от фобий и других душевных недугов.

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

#### **Источники:**

[1] Ghazal YA, Hinton DE. Platzschwindel, agoraphobia and their influence on theories of anxiety at the end of the nineteenth century: theories of the role of biology and 'representations' (Vorstellungen). *History of psychiatry* 27:4 2016 Dec pp. 425-442

[2] Carter, Paul. *Repressed spaces: the poetics of agoraphobia*. reaktion Books, 2002.

[3] Esther da Costa Meyer. “La Donna è Mobile.” *Assemblage*, no. 28, 1995, pp. 6–15.

[4] Kuch K, Swinson RP. Agoraphobia: what Westphal really said. *Can J Psychiatry*. 1992 Mar;37(2):133-6.

[5] Berrios, German E. *The history of mental symptoms: descriptive psychopathology since the nineteenth century*. Cambridge University Press, 1996.

[6] Reik, Theodor. *The search within; the inner experiences of a psychoanalyst*. (1956).

[7] Mowrer, O. *The crisis in psychiatry and religion*. (1961).

---

## **ПОЧЕМУ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО БОЛЬШЕ НЕ ОТНОСИТСЯ К ТРЕВОЖНЫМ РАССТРОЙСТВАМ**

**Т**радиционно большинство психиатров, кладя на сердце руку, относили обсессивно-компульсивное расстрой-

ство (ОКР) вместе с генерализованным тревожным расстройством, паническим расстройством, агорафобией, социальной фобией и различными специфическими фобиями к группе тревожных расстройств.

Именно поэтому одним из самых громких изменений в DSM-5, выпущенной окончательно в свет в 2013 г., было исключение ОКР

из рубрики тревожных расстройств и включение его в совершенно новую рубрику – «Обсессивно-компульсивное и родственные расстройства», в которую, помимо ОКР, входят ещё телесное дисморфическое расстройство (оно же дисморфобия), трихотиломания, невротическая эксфолиация (повторяющиеся ковыряние кожи, нередко с предшествующим чувством дискомфорта и зуда – прим.), «патологическое собирательство» (от англ. Hoarding Disorder), а также различные вторичные причины ОКР (последствия приёма ПАВ, лекарственных средств и др. медицинских состояний) и другие специфические расстройства ОК-спектра. При этом для ОКР и для телесного дисморфического расстройства были добавлены уточняющие показатели степени тяжести и критики, в т.ч. «бредовой характер» (!).

ОКР в будущей МКБ 11, также как и в DSM-5, больше не будет относиться к тревожным расстройствам, а будет включено в новую рубрику всё с тем же пресловутым названием «Обсессивно-компульсивное и родственные расстройства», которая, однако, будет иметь несколько изменённый вид: помимо ОКР, телесного дисморфического расстройства и «патологического собирательства», она будет включать обонятельное референтное расстройство (от англ. «Olfactory reference disorder» – стойкое убеждение в том, что от тела исходит запах, неприятный другим людям) и ипохондрию, а трихотиломания и эксфолиация вместе с малопонятным компульсивным царапанием (англ. «Compulsive scratching behaviour») будут относиться к категории «Связанных с телом повторяющихся поведенческих расстройств» всё той же рубрики. В ту же копилку попадают все вторичные причины данных расстройств ОК-спектра, а также синдром Туретта [1].

Почему же ОКР больше не относится к тревожным расстройствам? Почему оно выделено в отдельную рубрику, куда вошли ещё несколько «родственных» расстройств? Де-

ло в том, что за последние десятилетия накопилось множество нейробиологических и клинических доказательств того, что ОКР отличается от тревожных расстройств, о чём сейчас кратко ниже будет рассказано.

### **Нейронные контуры ОКР и тревожных расстройств**

Как позитронно-эмиссионная томография, так и функциональная магнитно-резонансная томография у лиц с ОКР демонстрируют повышенную активность в областях орбитофронтальной коры, передней поясной извилины, а также головки стриатума, в сравнении с контрольной группой. При этом интересно то, что данные гиперактивные области у людей с ОКР имеют тенденцию к нормализации при успешной терапии. Также немаловажными доказательствами привилегированной роли базальных ганглиев в патогенезе ОКР являются такие заболевания, как хорея Саденгама (малая хорея), энцефалит Экономо, а также ишемические инсульты, особенно в области бледного шара, приводящие к обсессивно-компульсивному поведению из-за повреждения структур, относящихся к базальным ганглиям [2].

Анализ всех данных нейровизуализации привёл к формированию гипотезы нарушения фронто-стриарных функциональных связей при ОКР. В дополнение к упомянутым результатам функциональной визуализации мозга, в оригинальной работе Alexander et al. в качестве нейроанатомического субстрата ОКР рассматривается уже аномально работающие кортико-стриатоталамо-кортикальные петли [3]. Более поздние работы предлагают ещё более сложную картину кортикальных и субкортикальных изменений при ОКР, однако, по видимому, их результаты зависят от когнитивной задачи, выполняемой во время исследования. Стоит отдельно отметить и то, что данные гипотезы очень важны для разработки нейрохирургических операций в целях лечения резистентных ОКР, напри-

мер, для выполнения глубокой стимуляции мозга или передней цингулотомии.

В противоположность больным ОКР, у лиц с тревожными расстройствами самая главная дисфункция наблюдается в контурах вентролатеральной префронтальной коры и миндалевидного тела (амигдалы) (!), причём как у детей, так и у взрослых [4]. Именно миндалевидное тело, являющейся центральной структурой лимбической системы, во многом ответственна за центральные реакции страха (хотя, конечно, эти механизмы куда сложнее и включает много других областей мозга) и часто гиперактивна при тревожных расстройствах. Важно отметить также и то, что вентролатеральная префронтальная кора тоже играет важную роль при тревожных расстройствах, т.к. она регулирует деятельность миндалевидного тела, выполняя решающую роль в угасании страха, а также реагирует в тандеме с миндалевидным телом на эмоциональные стимулы.

### **Клинические проявления тревоги**

В этой части мы не будем останавливаться на клинических критериях каждой нозологической формы, потому что, несмотря на все дифференциальные различия тревожных расстройств, ОКР всегда стояло особняком в психопатологическом плане. Так, для специалистов никогда не было тяжкой работой диагностировать ОКР при качественной работе по выяснению клинической картины. Поэтому здесь мы сосредоточимся на феноменологии тревоги.

Самое главное, что необходимо отметить – это то, что определяющей особенностью тревожных расстройств является наличие психологических (страх, беспокойство, нарушение внимания и др. когнитивных функций) и соматических (вегетативные симптомы, различные нарушения сна) проявлений тревоги. При ОКР и других расстройствах ОК-спектра симптомы беспокойства, не смотря на то, что они часто присутствуют в клинике, являются более изменчивыми и

гетерогенными по своей природе, что делает тревогу менее устойчивой особенностью этих диагнозов [2].

### **Ещё немножечко о тиках**

Добавление спецификатора по тикам в DSM-5 отражает уникальную разницу между больными ОКР с и без сопутствующих тиков. Эпидемиологические исследования часто сообщают о высокой коморбидности ОКР и синдрома Туретта, а также др. тиков, причём распространённость данного феномена составляет от 26 до 59%. По-видимому, существуют важные различия между индивидуумами ОКР с сопутствующими тиками и теми, у кого их нет: так, ответ на фармакологическое лечение может зависеть от наличия тиков. В нескольких исследованиях было показано, что аугментация антипсихотиком галоперидол даёт более высокий ответ у пациентов с резистентным ОКР с сопутствующими тиками, чем у тех, у кого их нет [5]. При этом увеличение rispеридона и оланзапина не продемонстрировало различий в эффективности у пациентов с или без сопутствующих тиков.

Такая реакция пациентов с резистентным ОКР и сопутствующими тиками на антипсихотик галоперидол опять же, скорее всего, говорит о важной роли дисфункции базальных ганглиев в развитии данного расстройства, т.к. галоперидол обладает высоким аффинитетом к D2-дофаминовым рецепторам в нигростриарном пути, что в одних случаях вызывает экстрапирамидную патологию по типу вторичного паркинсонизма, а в других – может помочь с гиперкинезами (например, «типичные» нейролептики иногда используются для симптоматического лечения хореи Гентингтона и других гиперкинетических расстройств).

### **Небольшой вывод**

Как мы видим, ОКР нейробиологически и клинически имеет ряд различий с типичными тревожными расстройствами, что и послужило исключением его из данной рубри-

ки в двух ведущих классификациях психических расстройств (DSM-5 и МКБ 11). При этом отмечается высокая коморбидность ОКР с гиперкинезами по типу тиков и синдромом Туретта, что опять же говорит вовлечённости базальных ганглиев в патогенез данных расстройств.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

**Источники:**

1 – ICD 11 [vk.cc/6SRtaD](http://vk.cc/6SRtaD)

2 – Van Ameringen M, Patterson B, Simpson W. DSM-5 obsessive-compulsive and related dis-

orders: clinical implications of new criteria. *Depress Anxiety*. 2014 Jun;31(6):487-93. doi: 10.1002/da.22259.

3 – Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357–81.

4 – Anna M. Wehry, Katja Beesdo-Baum. Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Jul; 17(7): 591.

5 – McDougle CJ,

## КОГДА МОЗГ БОИТСЯ, А ЧЕЛОВЕК ЭТОГО НЕ ОСОЗНАЕТ

Эксперименты со “зрячей слепотой” предоставляют уникальный материал для размышлений о сознании и о том, какое место в психиатрическом симптоме занимает субъективный, осознаваемый опыт. В этих экспериментах демонстрируется возможность существования симптома без феноменологической составляющей, т. е. без участия сознания. Некий внешний стимул активирует реакцию центральной нервной системы, но “я” видимо не включается в этот процесс.

Подходящие пациенты для таких исследований – люди с гемианопсией, которым, из-за повреждений в зрительной коре, не видна значительная часть поля зрения. Эксперименты показывают, что изображения, находящиеся в слепом поле, влияют на таких людей, хотя они не осознают их присутствие. Это явление называют “зрячей слепотой”.

Участнику эксперимента поручается какое-то задание, а в слепом поле во время выполнения задания демонстрируются картинки, среди которых, например, “страшные” лица. В те моменты, когда эти лица

появляются в слепом поле, значительно изменяется время реакции [1].

Получается, что для того, чтобы эмоциональный стимул подействовал на человека, он не обязательно должен обрабатываться в коре. Стимул, вызывающий страх, может пойти другим путем, обращаясь к таким структурам как верхнее двухолмие, таламус, амигдала.

Эти наблюдения согласуются с теориями сознания, говорящими о нескольких этапах, которые проходит информация в мозге. В одних структурах информация обрабатывается, а потом репрезентируется в других структурах, где, собственно, и происходит осознание опыта [2]. Интересно, что в экспериментах со “зрячей слепотой” надежно фиксируются только неосознаваемые реакции на “страшные” стимулы.

Страх для человека настолько важен (для самосохранения), что он способен активировать моторные реакции без участия сознания. Для того, чтобы эта примитивная, животная эмоция срабатывала, не требуется подключения более сложных структур, достаточно амигдалы, запускающей подходящие для ситуации физиологические процессы.

Амигдала – древнейшая структура, которая окончательно формируется у человека уже ко второй неделе жизни. Это орган, возникший в природе до появления сложных систем для анализа информации. Поэтому, при тестировании возможности амигдалы активироваться без участия сознания, используются простейшие изображения, которые сложно интерпретировать как-то неоднозначно [3]. Активация амигдалы в экспериментах со “зрячей слепотой” приводит к изменению частоты моргания, изменению уровня гормонов, учащению пульса и даже изменению выражения лица.

Но можно ли назвать разворачивающуюся цепь нейрофизиологических событий страхом? Обычное, доступное любому человеку понимание психологии страха исключает возможность неосознаваемого страха. Страх осознается, а если не осознается, то страха нет. Слова “Мне не страшно” означают, что человек не осознает страх, иными словами, в данный момент он не переживает феноменальный опыт страха. Хотя в определенных, довольно необычных ситуациях, это не мешает диагностировать патологический страх. Описаны явления панического расстройства “без страха”, когда у пациентов есть необходимые диагностические признаки этого заболевания (минимум 4 из 12, описанных в DSM-III-R), но страха они не чувствуют [4].

Спровоцировать мозг работать без участия сознания удастся не только тогда, когда нарушена функциональность мозга. В это сложно поверить, но известны эксперименты, в которых визуальный стимул правильно обрабатывался в здоровом мозге практически слепых людей [5].

Исследователи показывали циферблат людям со зрением хуже 6/60 по таблице Снеллена и просили сказать, где находится стрелка. С вероятностью, превышающей шанс случайного угадывания, люди указывали положение стрелки, хотя, по их же словам, они не видели никаких стрелок. Если не привлекать к объяснению идею экс-

трасенсорного восприятия, то остается предположить, что у практически незрячих людей вырабатывается способность получать и обрабатывать информацию из источников с минимальным доступом. Сигнал во время эксперимента, вероятно, проходил через верхнее двухолмие в экстрастриарную зрительную кору. Похожим маршрутом двигается визуальный сигнал у пациентов с гемианопсией.

Ситуация “вижу то, что не вижу” поражает своей парадоксальностью. Но для изучения психиатрического симптома важнее ситуация “чувствую то, что не осознаю”. Для демонстрации такой ситуации не обязательно задействовать экзотические состояния вроде гемианопсии.

Людам без дефектов зрения на протяжении 10-20 мс показывали лицо одновременно с иероглифом [6]. Потом несколько секунд показывали только иероглиф и просили описать свои чувства. Иероглиф, значение которого абсолютно непонятно для участников эксперимента, у кого-то ассоциировался со страхом, а у кого-то со счастьем. На самом деле эти чувства были вызваны не иероглифом, а тем, какое лицо мелькнуло рядом с иероглифом. Интересно, что измерение напряжения мышц лица в ходе эксперимента показало относительно сильную реакцию на мелькающие страшные лица. Счастливые лица никак не влияли на мимику. Это еще одно доказательство того, что для улавливания стимулов страха мозгу не нужно сознание. Организм должен уметь фиксировать угрозы без обращения к аналитическим возможностям более высоких структур мозга.

Описанные явления не так сильно удивляют тех, кто знает об абсансе с автоматизмом, состоянии, в котором человек делает (!) то, что не осознает. Когда эпилептический разряд ограничивается одной функциональной системой, малый эпилептический припадок превращает человека, по выражению Уайлдера Пенфилда, в “бездумный автомат”. Пенфилд приводит примеры того,

как эпилептики, потеряв сознание, продолжали автоматически выполнять достаточно сложные действия – играть на фортепиано или вести машину [7].

Место сознания в психиатрическом симптоме, таким образом, требует отдельного внимания. Симптом, в частности страх, не существует в таком виде, как его воссоздают в лаборатории на животных моделях. Проблемой, отягчающей жизнь человека, симптом становится, как правило, тогда, когда он проходит через осознание, получает соответствующую феноменологическую окраску и становится доступным для наблюдения не только в виде внешних проявлений вроде моргания, изменения диаметра зрачка и т. п.

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

**Источники:**

[1] Bertini C, Cecere R, Làdavas E. I am blind, but I “see” fear. *Cortex* 2013; 49:985–993

[2] LeDoux JE, Brown R. A higher-order theory of emotional consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Mar 7;114(10)

[3] Diano M, Celeghin A, Bagnis A, Tamietto M. Amygdala Response to Emotional Stimuli without Awareness: Facts and Interpretations. *Front Psychol*. 2017 Jan 10;7:2029

[4] Bull Bringager, Christine et al. Nonfearful Panic Disorder in Chest Pain Patients. *Psychosomatics*, Volume 45, Issue 1, 69-79

[5] Brown AS, Best MR, Mitchell DB. More than meets the eye: implicit perception in legally blind individuals. *Conscious Cogn*. 2013 Sep; 22(3):996-1002

[6] Bornemann B, Winkielman P, van der Meer E. Can you feel what you do not see? Using internal feedback to detect briefly presented emotional stimuli. *Int J Psychophysiol* 2012 85(1):116–124

[7] Уайлдер Пенфилд “Мозг. Тайны разума” АСТ, 2016 г. Глава 10.

## **СЕРОТОНИНОВЫЙ («SEROTONIN COCKTAIL»)**

## **КОКТЕЙЛЬ**

**Т**акое название получили комбинации различных антидепрессантов и потенцирующих агентов, теоретической основой для которых служит идея о том, что максимальное усиление серотонинергической нейротрансмиссии может дать эффект в случаях терапевтически резистентных депрессий [1].

### **«Калифорнийское ракетное топливо» («California rocket fuel»)**

Под таким брутальным названием скрывается комбинация венлафаксина и миртазапина. Комбинация антидепрессантов из групп селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) с препа-

ратами, блокирующими пресинаптические тормозные  $\alpha 2$ -адренорецепторы и отключающими патологически усиленную при депрессиях внутрисинаптическую отрицательную обратную связь (миртазапин, миансерин), приводит к тому, что терапевтический эффект не просто суммируется (как при сочетании СИОЗС или СИОЗСН с тразодоном), а многократно усиливается.

Связано это с тем, что при монотерапии СИОЗС или СИОЗН увеличение концентрации серотонина и норадреналина в синапсах при блокаде их обратного захвата ограничивается наличием патологической гиперчувствительности пресинаптических ауторецепторов, и эффект не наступает раньше, чем произойдет их десенситизация под влиянием антидепрессантов. В случае же блокады  $\alpha 2$ -адренорецепторов миртазапином или миансерином этот механизм не ограничивает выброс моноамнов в



синапс, что резко повышает эффективность терапии СИОЗС или СИОЗСН [1,2].

#### **«Делхаусовский серотониновый коктейль» («Dalhousie serotonin cocktail»)**

Такое название получила комбинация L-триптафана (аминокислота-предшественник серотонина), пиндолола (селективный парциальный 5HT1A агонист, а также  $\beta$ -блокатор) и тразадона (ингибитор обратного захвата серотонина и одновременно блокатор 5HT2 рецепторов).

Авторы данной комбинации в открытом исследовании обнаружили, что у 100% пациентов (5 больных), ранее не давших терапевтического ответа на четыре курса лечения антидепрессантами, эффект, выразившийся в не менее чем 50% редукции симптомов по шкале Гамильтона [1, 3].

#### **«Ньюкаслский серотониновый коктейль» («Newcastle serotonin cocktail»)**

В следующем коктейле комбинируют фенелзин (необратимый неселективный ИМАО), литий (повышает чувствительность серотониновых рецепторов и одновременно является кофактором 5-триптофан-декарбоксилазы, ключевого фермента в биосинтезе серотонина, повышая тем самым его содержание в ЦНС), а также уже знакомый нам L-триптафан.

Авторы, применившие вышеописанную комбинацию, отметили эффективность у 11 из 20 пациентов с терапевтически резистентными депрессиями, ранее не давших эффекта на три курса антидепрессантами [1,4].

#### **«Лондонский серотониновый коктейль» («London serotonin cocktail»)**

Авторы данной комбинации кломипрамина (трициклический антидепрессант с выраженным преобладанием серотонинергической активности, являющийся наиболее

мощным ингибитором обратного захвата серотонина среди всех известных антидепрессантов), лития и L-триптафана описывают 7 случаев терапевтически резистентных депрессий, в которых было получено улучшение от применения такой комбинации [1, 5].

#### **«Дофаминовый коктейль» («Dopamine cocktail»)**

Такое неформальное название получили лекарственные комбинации, основанные на предположении, что максимальное усиление дофаминергической нейротрансмиссии при помощи разных механизмов способно принести эффект при терапевтически резистентных депрессиях, особенно при вяло-апатических, ангедонических депрессиях. Известны различные варианты этой стратегии, например, сочетание психостимуляторов, вызывающих выброс дофамина в синаптическую щель, с ИМАО.

Стоит также отметить несколько моментов. Во-первых, в этой статье приведены только устоявшиеся названия комбинаций психотропных препаратов, т.е. описаны далеко не все возможные комбинации. Во-вторых, статья предназначена исключительно для врачей, т.к. прежде всего в случаях резистентных депрессий требуется исключить скрытую биполярность и другие психические расстройства, некоторые терапевтические и неврологические заболевания, а также проанализировать всю принимаемую пациентом терапию, чтобы исключить псевдорезистентность или фармакогенную депрессию.

**Подготовил:** Касьянов Е.Д.

#### **Источники:**

1 — Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. . М.: РИОР: ИНФРА-М., 2013. 374 с.

2 — S. Stahl. Essential Psychopharmacology: The Prescribers Guide Cambridge University Press, New York, New York, 2014.

3 — Dursun S.M., Devarajan S., Kutcher S. The 'dalhousie serotonin cocktail' for treatment-resistant major depressive disorder. J Psychopharmacol. 2001 Jun;15(2):136-8.

4 — Barker W.A., Scott J., Eccleston D. The Newcastle chronic depression study: results

from a treatment regime. Int Clin Psychopharmacology 1987;2:261-272.

5 — Hale A.S., Procter A.W., Bridges P.K. Clo-mipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. Br J Psychiatry. 1987 Aug;151:213-7.

## ПСИХИАТРИЯ: КАКОЙ В ЭТОМ СМЫСЛ?

**П**очти сто лет назад Карл Ясперс обрисовал мыслительную схему, по которой двигаются почти все, кто начинает рассуждать о философии психиатрии. Ясперс предложил разделять значение (смысл) события в психической жизни и причинно-следственные связи, лежащие в основе этого события.

Есть два способа говорить о симптоме или болезни. Можно описывать каузальные связи (*erklarung*), а можно объяснять связь между психическим состоянием и событиями в жизни (*verstehen*). *Erklarung* – этим занимаются науки о природе. *Verstehen* – задача, которая решается на языке “народной” психологии, на языке психоанализа или как-нибудь еще, но не силами науки о мозге.

Наука, что было очевидно задолго до Ясперса, может заниматься повторяющимися, т. е. неуникальными, и объективно наблюдаемыми явлениями. Субъективные переживания к таким явлениям не относятся. Отсюда двойственность схемы Ясперса, напоминающей картезианский дуализм.

Эта двойственность останется в психиатрии надолго. В наши дни в обыденном представлении проблемы с психикой понимаются как нечто, находящееся в двойной юрисдикции – в ведении врача-психиатра и психотерапевта. Последнему поручается расшифровка экзистенциальных смыслов

болезни, в то время как первый не обязан на это отвлекаться.

В медицине спонтанно используется дуалистический взгляд на проблему тело/сознание. Нередко можно услышать от врачей высказывания типа “Физически у вас все в порядке, все ваши проблемы в голове (т. е. в сознании)” [1]. Подразумевается, что в человеке сосуществуют две разные субстанции – тело и сознание, как учил Декарт. Например, весьма популярна очень странная, если вдуматься, фигура речи, всплывающая при разговоре о наркомании: “От физической зависимости можно избавиться довольно быстро, а вот от психологической избавиться сложно”. Как будто есть две разные зависимости, которыми раздельно страдают две половинки человека.

Фрейд сетовал на то, что психиатры только дают названия различным болезненным состояниям психики, но ничего не говорят о смысле симптомов и только психоанализ начал серьезную работу в этом направлении. При этом поиск смысла не должен приводить к безвозвратному уходу в туманную метафизику. Когда-нибудь, считал Фрейд, психоанализ, который на самом деле является только надстройкой, будет поставлен на “органический фундамент” [2].

Разделение смысл/описание усилилось, благодаря бихевиористской психологии, которая сторонится не только вопроса о смыслах, но и ментального как такового. Для бихевиориста предметом научного ис-

следования является только то, что наблюдается объективно. К символическому толкованию симптоматики выработалось отношение как к чему-то не только ненаучному, но даже антинаучному.

В 1960 гг. психиатрия попала под удар критики, вдохновленной духом времени с его протестом против устоявшихся форм общественной жизни. Сас, Лэнг, Фуко – для всех отцов-основателей антипсихиатрии одной из проблем институализированной психиатрии было ее стремление убрать из картины психической болезни смысл [3]. Обесмысливание опыта, переживаемого пациентом, несло в себе угрозу дегуманизации, превращения пациента в тело как объект контроля.

В то же время психиатрия, берущаяся исправлять поведение человека, руководствуется определенным представлением о норме. Пафос антипсихиатрии разгорается именно в связи с этим моментом – врач, который занимается какими-то призрачными не-телесными болезнями, на самом деле занимается политически выгодным навязыванием ценностей и нормативов.

Этот пункт антипсихиатрической критики, слегка кликушеский по форме, по сути совпадает с точкой старта биологической психиатрии – надо отстраниться от социально-культурных конструкций и всякого рода гуманитарных, умозрительных спекуляций, и двигаться к биологической редукции, к сведению всей информации о болезни к набору объективных данных. Не дело врача анализировать жизненные ценности человека, дело врача – смотреть в микроскоп, кольпоскоп, эндоскоп и т. п.

О том, что психиатрия будет двигаться в эту сторону, Ясперс писал еще в 1912 г. Психиатрия действительно в XX в. стремилась отдалиться от картезианского отношения к ментальным явлениям как к чему-то невыразимому на языке естествознания и в итоге пришла к современной парадигме, в которой область ментального считается доступ-

ной для научного описания и для фармакологического воздействия. Окончательно эта парадигма закрепились к 1990 гг, когда американское психиатрическое образование полностью отделилось от очень популярного в США психоанализа [4].

Психиатрия с 1950 гг. вырывается на дорогу, на которой психодинамическая стратегия работы с психическими расстройствами становится чем-то избыточным и ненужным. Антипсихиатрия поднялась тогда, когда психиатрия наконец-то получила в руки лекарственный арсенал, позволяющий добиваться немислимых ранее успехов. В глобальном, цивилизационном, масштабе к большим достижениям психофармакологии можно отнести как минимум два: исчезновение бедламов, т. е. огромных тюрем-приютов для пожизненного содержания пациентов, и снижение числа самоубийств у психически больных [7].

Всплеск антипсихиатрической критики 1960 г., выродившейся к концу XX века в саентологическое жульничество, обозначил точку формального разделения двух подходов:

-Если психическая болезнь не нуждается в объяснении на уровне смысла, то таблетки необходимы и достаточны.

-Если объяснение все-таки требуется, то таблетки в каких-то случаях необходимы, но никогда не бывают достаточны.

Элиминативный материализм в философии сознания объясняет поиски смысла симптома, которыми увлекаются психологи, ненаучностью их взглядов на природу. Нейронаука в конце концов прогонит психологию со всем ее логически небезупречным лексиконом. Разговоры о смысле симптома возможны, пока в материалистическом взгляде на сознание остаются нематериалистические примеси.

Философ Пол Черчленд обращает внимание на то, что все рассуждения о сознании (психике) как о некоем нефизическом явлении напоминают рассуждения о душе.

Позитивного, не-апофатического, научного знания о душе нет. Значит, и не надо о ней говорить. Тем более не нужно сооружать этажи философских рефлексий над нейробиологическими фактами.

В науке о психических заболеваниях все термины, касающиеся ментального, как считает Черчленд, имеют такую же ценность, какую некогда имело понятие флогистон. Пришло время, и этот термин вместе с поддерживавшей его концепцией был устранен (элиминирован) из науки. Психология уйдет тем же путем, что и птолемеевская астрономия с алхимией.

В поддержку материализма, сводящего все психическое к нейробиологии, говорят хорошо известные примеры из истории медицины. Болезнь Хантингтона трактовалась в пространстве *verstehen*, пока собранные эмпирические данные не перенесли ее в область *erklarung* и стало ясно, что в основе этой болезни лежат не сложности личностного порядка, а сбой в генах, приводящий к атрофии мозга. Еще пример – психические дефекты при сифилисе, которые далеко не сразу связали с сифилисом. Одно дело – душевный разлад, совсем другое дело – сифилис.

О “нейрореалистическом” будущем, в котором нейронаука будет видеть любой симптом на уровне молекул и генов, пока можно только мечтать. На сегодняшний день психологические концепции слишком полезны для диагностики и лечения, чтобы отказываться от них.

Практическая полезность языка метафизики открывается на самом простом, низовом уровне общения. Когда-то Черчленд с женой пробовали говорить со своими детьми на языке элиминативного материализма. Трехлетнему сыну, смотревшему на огонь, рассказывали о разнице температур, определяющей оттенки языков пламени [5]. В какой-то момент они поняли, что дети явно что-то недополучают, когда из их мира вычитается все ненаучное, и прекратили экспе-

римент. При возможности выбора, даже самые высокоинтеллектуальные люди выберут язык, в котором используется слово “желание”, а не тот язык, в котором вместо “Я хочу” говорят “У меня в таламусе изменился уровень дофамина” или “В моей лобной доле повысилось потребление глюкозы”.

Неправильно думать, что очищению психиатрии от всего, что не проходит фильтр биологического редукционизма, мешает лишь относительная неразвитость нейронауки. Дело не только в практической пользе психологии, ориентирующейся на определение смыслов. Хотя, если учесть, что психиатрия – дисциплина практическая, призванная уменьшать страдание больных людей, одного этого аргумента может быть достаточно. С прагматической точки зрения, психиатру важен не поиск путей к мозгу/сознанию, а короткий и надежный путь к страдающей личности, по которому он принесет целебное средство.

Как писал Ирвин Ялом, если лечебный метод создает у пациента ощущение контроля и ведет к положительным изменениям, то этот метод можно считать “истинным”:

“Супер Эго, Ид, Эго; архетипы, идеальные и актуальные «я», система самоуважения; система «я» и диссоциированная система, мужской протест; Эго состояния родителя, ребенка и взрослого – ничто из перечисленного реально не существует. Все это фикции, психологические конструкты, созданные для семантического удобства, и они оправдывают свое существование только своей объяснительной силой. /.../ Если астрологическое, или шаманское, или магическое объяснение усиливает у человека ощущение контроля и ведет к внутреннему, личностному изменению, оно валидно” [6].

Почему в психиатрии работает плацебо? По определению, плацебо не может лечить, оно используется в исследованиях для имитации “информационного шума”, сопровождающего лечение настоящим лекарст-

вом. Если “шум” дает такой же результат, что и тестируемое лекарство, то лекарство не признается эффективным. Но плацебо-эффект иногда выглядит так, будто пустышка может дать нечто большее, чем “шум”.

Это происходит там, где лечение включается в объемную систему воздействия на жизнь человека, там, где сам факт начала лечения обладает определенным смыслом в истории болезни и выздоровления. У этого явления есть нейробиологический аспект. При болезни Паркинсона у тех, кому помогает плацебо, повышается дофамин, что происходит в мозге при ожидании вознаграждения. То же самое наблюдается в кортико-лимбической системе у пациентов с депрессией, которым дают плацебо – ожидание чего-то хорошего запускает биологические механизмы, приводящие к улучшению состояния [7].

Нейрореализм утопичен или, по крайней мере, выглядит таким сейчас, потому что, люди так и не разобрались с природой сознания, а точнее с проблемами феноменологии (проблемой квалиа, субъективного опыта). Это скандал в нейронауке, ситуация, похожая на “скандал в философии”, как Кант называл нерешенность вопроса о реальности существования вещей.

Помимо этого фундаментального пробела, который не позволяет дистиллировать психиатрию и превратить ее в чистую нейробиологию, есть соображения другого характера.

При лечении патологий, проявляющихся в поведении и речи, невозможно уйти от социо-культурных реалий и психологического словаря.

Одно и то же поведение – нанесение самому себе телесных повреждений – наблюдается при синдроме Леша-Нахана из-за дефицита определенного фермента, и у папуасов, травмирующих свои пенисы, с целью имитировать менструальное кровотечение [8]. Без описания культурной обо-

лочка симптома ничего не получится – мозг папуаса, совершающего опасные акты аутоагрессии, скорее всего, будет выглядеть здоровым с нейробиологической точки зрения. Понимая смысл того, что делает папуас, врач не станет лечить его психику.

Вот клинический случай, описанный американским врачом в 1992 г [9].

Мужчина, 32 года. В 10 лет упал с велосипеда, получил травму головы. Позднее был диагностирован рассеянный склероз. После школы депрессия, проблемы в общении, бессонница, паранойя и в итоге, примерно с 20 лет, регулярные госпитализации в психиатрическую больницу. Пациент совершил несколько попыток суицида, в том числе пытался сделать себе харакири. В 23 года появляется бредовая идея: в нем реинкарнировался Гитлер для того, чтобы страдать за совершенные им военные преступления. С момента формирования этой бредовой системы суициды прекратились. МРТ показала наличие множества дефектов белого вещества в разных участках мозга.

Если принять биологический редукционизм без критики, в его предельном выражении, то может возникнуть следующий вопрос: будет ли человек с точно таким же набором дефектов в мозге считать себя Гитлером? Можно вывести проблему на совсем другой уровень, задействовав мысленный эксперимент с человеком, которому постепенно заменяют нейроны на кремниевые чипы (Робот, о котором пишет Чалмерс в “Сознающем уме”), и попытаться вообразить искусственную, кремниевую копию нейронной сети описанного пациента – будет ли этот “функциональный изоморф” (Робот) считать себя Гитлером?

Утвердительный ответ не только подтвердит материалистический взгляд на сознание, но и добавит еще один повод для оптимизма любителям пофантазировать об искусственном интеллекте. Как известно, есть много модификаций теста Тьюринга, с помо-

щью которого проверяется неотличимость интеллекта машины от интеллекта человека.

Тотальный тест Тьюринга, предложенный Стивеном Харнадом, предполагает, что машина должна не просто понимать слова, как в классическом тесте Тьюринга, но понимать символы, для чего ей потребуются усложненные системы взаимодействия с миром. Для освоения символического языка искусственному интеллекту не обойтись без манипуляторов и сенсоров.

Плацебо-вариант теста Тьюринга добавляет к свойствам этого воображаемого аппарата способность отвечать на введение психотропных препаратов и, кроме того, на введение плацебо. Реакция на плацебо и ноцебо покажет, что субъект умеет считывать смысл символов. Совершенный искусственный интеллект, таким образом, – это машина, взаимодействующая с внешним миром посредством сенсоров и манипуляторов, подверженная влиянию психотропов и способная переживать плацебо-эффект [7]. Только такой ум можно будет признать эквивалентным человеческому.

Нужно добавить, что картина болезни в описанном случае не сводится к бредовой идее о реинкарнации Гитлера. Бред спас жизнь пациента. Пациент прекратил попытки самоубийства, потому что суицид помешал бы выполнению плана – страдать за грехи нацистской Германии. Отказавшись от адекватного восприятия реальности, мозг спас жизнь организму.

С точки зрения эволюционной биологии, состояние психики не особенно важно по сравнению с сохранением жизни в репродуктивном возрасте. Бред, объясняемый и относительно легко устранимый биологической психиатрией, сыграл положительную роль в смысловом пространстве конкретного человека. Пройгнорировав ценность роли бреда и его жизненное значение, можно было бы оставить несчастного человека один на один с суицидальными наклонностями.

Мало сказать, что ментальные состояния и вообще все, что касается феноменологии, а также осмысления симптоматики, влияют на нарратив болезни. Если чувство вины (субъективный опыт) и образ Гитлера (концепция, предлагаемая культурой для осмысления субъективного опыта) являются не более чем аранжировкой для нейробиологического процесса, то зачем тогда вообще обращать внимание на фабулу бреда и, шире говоря, на фабулу всех психических болезней?

Наверное, потому что ментальный опыт каким-то образом встроен в каузальную структуру болезни.

Адепт психосоматической медицины горячо согласится с этим и скажет что-нибудь вроде “все болезни от нервов”, а последователь Луизы Хей предложит набор “позитивных аффирмаций” для выздоровления.

Сложно, в самом деле очень сложно рассуждать на эту тему, не соприкасаясь с разного рода поп-психологией в стиле new age.

Именно поэтому, по мысли Джона Серла, побеждает материалистический монизм. Серьезные мыслители не хотят признавать ментальные процессы, потому что это пахивает картезианским дуализмом, а там, где дуализм, где-то рядом обязательно возникнет вера в духов. (Вот причина, почему Дэниел Деннет голосит, как на пожаре: “Дуализма следует избегать любой ценой!”)

В наши дни вера в существование духовных субстанций может иметь только религиозные обоснования. Наука не работает ни с чем духовным. Времена Декарта, когда можно было использовать представление о духовной субстанции и оставаться ученым, прошли. Но, как пишет Серл, вполне допустимо быть материалистом и одновременно признавать реальность ментальных процессов: “Почему материалисты должны бояться сознания? Почему бы им не принять с



восторгом сознание как еще одно материальное свойство наряду с другими?" [10].

Стремление к биологическому редукционизму оправдано ходом истории. К психиатрии никто не стал бы относиться как к науке, если бы она толерантно относилась к теориям о душе [11]. Задача психиатрии в XX в. была в том, чтобы утвердиться в статусе такой же естественнонаучной дисциплины, как и другие медицинские специализации.

Но все же цивилизация придумала психиатрию не потому что у людей вдруг возникла потребность в прикладной нейронауке. Психиатрии не нужно пытаться стать прикладной нейронаукой. Свою врачебательную миссию она может облегчить, опираясь на собственную теорию сознания, не отказываясь ни от чего доброкачественного, даже если это грозит картезианским дуализмом.

Угроза эта, скорее всего, мнимая. Если исходить из того, что в человеке нет разделения на биологическое (*res extensa*) и психологическое (*res cogitans*), то можно оставить это разделение в языке для обозначения двух систем концептуализации. В психиатрии (в ходе болезни и в ходе лечения) наблюдаются события, которые в каких-то случаях легче описывать на языке психологии, а в каких-то случаях – на языке нейробиологии. Это предпочтение не отражает природу описываемого явления, оно отражает ограниченность используемой концептуальной системы. Расстройства личности, сгруппированные в МКБ-10 в разделах F60-F69, не менее "биологичны", чем шизофрения [12].

Но на данный момент реальность науки и культуры такова, что в одном случае концептуализация болезни проходит успешнее в семантическом пространстве нейробиологии, а в другом – в пространстве смыслов.

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

**Источники:**

1 — Graham DT. Health, disease, and the mind-body problem: linguistic parallelism. *Psychosom Med.* 1967 Jan-Feb;29(1):52-71

2 — Зигмунд Фрейд Введение в психоанализ. Лекции (24-я лекция. Обычная нервозность)

3 — Bolton, D. Shifts in the philosophical foundations of psychiatry since Jaspers: implications for psychopathology and psychotherapy. *International Review of Psychiatry*, 2004, 16,184–9

4 — Brendel DH. Philosophy of mind in the clinic: the relation between causal and meaningful explanation in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*. 2000 Oct;8(4):184-91.

5 — MacFarquhar L. Two heads. A marriage devoted to the mind-body problem. *The New Yorker* 12.02.2007

6 — Ирвин Ялом "Экзистенциальная психотерапия" М., 2004 С. 424

7 — Dan J. Stein "Philosophy of Psychopharmacology" Cambridge University Press, 2008 pp 69-99

8 — Slavney PR. Belief and behavior: the role of «folk psychology» in psychiatry. *Compr Psychiatry*. 1992 May-Jun; 33(3):166-72

9 — Hundert E. The Brain's Capacity to Form Delusions as an Evolutionary Strategy for Survival // *Phenomenology Language and Schizophrenia*. / ed. M. Spitzer et al. – New York, 1992

10 — Джон Серл "Открывая сознание заново" М., 2002

11 — Kendler K. A Psychiatric Dialogue on the Mind-Body Problem. *American Journal of Psychiatry* 2001 158:7, 989-1000

12 — Goodman A. Organic unity theory: the mind-body problem revisited. *Am J Psychiatry*. 1991 May;148(5):553-63.

## РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ В МКБ-11

История изучения личности и ее расстройств насчитывает около двух тысячелетий. Первая попытка выяснить, чем предопределяются индивидуальные различия в поведении людей, была сделана еще Гиппократом, и за это время, разумеется, многое изменилось.

Вот уже более ста лет в психиатрии используется устоявшаяся парадигма, основы которой были заложены Эмилем Крепелиным. В 1904 году он описывает 7 типов «психопатической личности», названия которым были даны согласно сходству с проявлениями основных психических расстройств: Шизоидная – напоминающая шизофрению, циклоидная – переключается со знаковыми проявлениями маниакально-депрессивного психоза и так далее. Позже Курт Шнайдер развивает эту идею, озвучивая один из главных признаков психопатической личности: невозможность формировать и поддерживать взаимоотношения с людьми. Он выделяет 9 типов личностных расстройств, базируясь на своей обширной клинической практике, и большинство из них до сих пор присутствуют в той или иной модификации в классификациях расстройств и по сей день.

Но любая парадигма рано или поздно подвергается сомнению, и, судя по всему, с приходом DSM-5 и МКБ-11 настало время расстройств личности (РЛ). Последние классификации предлагают новый подход, который упраздняет все специфические категории РЛ, кроме одной: самого факта наличия расстройства личности.

*Зачем всё это?*

Такой вопрос зададут многие психиатры, ведь система работает. Но разработчики новой международной классификации болезней так не считают. Например, у половины пациентов, имеющих критерии одного расстройства личности, также обнаруживаются признаки других личностных расстройств. Часть РЛ встречаются слишком редко, в тоже время, значимая когорта

людей, имеющих серьезные личностные нарушения, не вписываются в критерии ни одного из существующих расстройств личности. Пациенты с одинаковым диагнозом могут разительно отличаться друг от друга, как по личностным качествам, так и по выраженности их состояния. Кроме того, в настоящее время в МКБ существует дихотомическое разделение популяции на людей с РЛ и без него. На самом же деле, существует и промежуточная категория «акцентуаций характера», которая хоть и была выделена достаточно давно, в классификации болезней ранее ей не находилось места. Что лишает психиатров возможности достоверным образом регистрировать субсиндромальные изменения.

Но самой главной причиной столь глобальных изменений является то, что РЛ образца МКБ-10 и DSM-IV основаны главным образом на несистематическом клиническом опыте, который практически не подкреплялся научно-обоснованными доказательствами, подтверждающими их существование как дискретных категорий. В имеющихся описаниях РЛ проигнорированы основные черты характера личности, которые в настоящее время установлены и имеют согласованную структуру независимо от наличия или отсутствия расстройства личности.

*Теперь по порядку. Что с этим делать?*

### Шаг первый.

И самый легкий. Потому что на данном этапе изменений практически нет. Для начала необходимо понять, отвечает ли пациент общему определению расстройств личности. По идее новой классификации этот диагноз может поставить как психиатр, так и доктор первичной сети, так как подход к определению не имеет серьезных отличий от МКБ-10. Используя следующие критерии, не вдаваясь в категории, специалист устанавливает **наличие** личностного расстройства:

- наличие прогрессирующих нарушений в том, как человек думает и каким образом чувствует себя, других и окружающий мир,

что проявляется в неадекватных способах познания, поведения, эмоциональных переживаний и реакций;

- выявляемые дезадаптивные паттерны сравнительно ригидны и ассоциированы с выраженными проблемами в психосоциальном функционировании, что больше всего заметно в межличностных отношениях;
- нарушение проявляется в различных межличностных и социальных ситуациях (т.е. не ограничивается конкретными отношениями или ситуациями);
- нарушение является относительно стабильным в течение времени и имеет длительную продолжительность. Чаще всего расстройство личности впервые проявляется в детстве и явным образом обнаруживает себя в подростковом возрасте.

Если нарушение впервые обнаруживается во взрослом возрасте, может использоваться спецификатор «позднего начала». Данный спецификатор должен использоваться в тех случаях, когда в анамнезе нет очевидных доказательств наличия выявляемых нарушений в более раннем возрасте.

Очень важно определить ареал выявляемых нарушений. Проблемы в межличностном взаимодействии при расстройствах личности характеризуются общими нарушениями в отношениях с людьми, которые препятствуют взаимопониманию. Это необходимо понимать, так как большая часть психических расстройств так или иначе связа-

на с социальной дисфункцией. Таким образом, сложность в выполнении задач, организации жизненных обязанностей, свободного времени, поддержании адекватных отношений на работе, а также отсутствие гармонии в семье, очень сильно отличаются от нарушений, связанных с невозможностью ужиться с остальной частью человеческой расы, что как раз таки и наблюдается при расстройствах личности. Человек, чья жизнь перевернута с ног на голову семейной враждой, не обязательно страдает расстройством личности. Диагноз должен ставиться только в том случае, если имеется очевидное свидетельство повсеместного ухудшения отношений со всеми окружающими.

### Шаг второй: определение выраженности РЛ.

В настоящее время личностные расстройства являются исключительно качественной категорией, что нередко приводит к тому, что два пациента, имеющие одинаковый диагноз, могут разительно отличаться друг от друга. МКБ-11 предлагает 3 степени выраженности личностных изменений (см. таб. 1), каждая из которых может включать в себя как один, так и несколько патологических признаков. Ранжирование по степени тяжести позволяет учесть то, что хотя РЛ и предполагается как пожизненный диагноз, его выраженность может изменяться с течением времени.

**Таб. 1** Степени выраженности расстройств личности в МКБ-11

Степень выраженности	Основные характеристики
Легкая степень выраженности личностных расстройств	— существуют выраженные трудности в построении значимой части межличностных отношений и в выполнении ожидаемых профессиональных и социальных ролей; — сохраняется способность выполнять отдельные социальные или профессиональные роли, поддерживать часть отношений; — не ассоциировано с причинением значительного вреда для себя или окружающих людей.
Средняя степень выраженности личностных расстройств	— серьезные проблемы наблюдаются в большинстве межличностных отношений и в выполнении ожидаемых профессиональных и социальных ролей; — эти проблемы выявляются в широком диапазоне ситуаций, большинство из которых в некоторой степени скомпрометирова-

	ны; — часто связано с имевшимся в анамнезе и ожидаемым в будущем причинением вреда самому себе или окружающим людям, но НЕ в степени, которая может повлечь долгосрочный ущерб или угрожать жизни.
Тяжелая степень выраженности личностных расстройств	— серьезные проблемы в межличностном функционировании, затрагивают все сферы жизни; — общая социальная дисфункция человека становится глубокой, а способность и/или готовность выполнять ожидаемые профессиональные и социальные роли отсутствует или серьезно скомпрометирована; — часто связано с имевшимся в анамнезе и ожидаемым в будущем причинением тяжелого вреда самому себе или окружающим людям, в степени, которая может повлечь долгосрочный ущерб или угрожать жизни.

Кроме того, выделяется подпороговый уровень расстройства, который соответствует знакомому нам понятию «акцентуаций личности» и обозначен как «personality difficulty» (сложная/трудная личность) (см. **таб. 2**). «Personality difficulty» не будет являться диагнозом, и, по своей сути, будет соответствовать существующему в МКБ-10 коду Z. Регистрация акцентуаций необходима, так как ее наличие повышает риск необходимости медицинского вмешательства в определенных условиях, например, при стрессе или в определенных условиях среды. В то же

время необходимо понимать, что некоторые случаи легких расстройств личности могут не требовать наблюдения специалиста. По современным эпидемиологическим оценкам 1 из 14 человек в популяции страдает личностным расстройством, и лечение каждого, во-первых, не имеет необходимости, а во-вторых, несет огромные экономические издержки. Наличие ранжирования по степени тяжести позволит более профессионально подходить к выделению показаний для терапевтических вмешательств.

**Таб. 2.** Дименсиональная система классификации личностных расстройств по степени тяжести.

Степень выраженности	Название	Основные характеристики
0	Отсутствие РА	Личностные нарушения отсутствуют
1	Personality difficulty (акцентуация)	Имеются некоторые нарушения, которые проявляются в ограниченном круге ситуаций, но не постоянно
2	Расстройство личности	Наличие определенно выраженного личностного нарушения проявляющегося в широком спектре ситуаций
3	Комплексное РА	Наличие выраженных проблем, затрагивающих

		несколько доменов и проявляющихся во всех ситуациях
4	Тяжелое РЛ	Наличие выраженных проблем, затрагивающих (обычно) несколько доменов и проявляющихся во всех ситуациях, приводящих к значительному риску для себя или других

Ликвидирована сложная для понимания коморбидность различных типов РЛ, что, возможно, приведет к снижению количества пациентов с неуточненным/смешанным расстройством личности. Выделение «комплексного расстройства личности» отражает универсальные находки в исследованиях посвященных данной тематике о том, что когда проблема становится более выраженной, диагностические рамки между различными личностными расстройствами стираются.

### Шаг третий.

Где нужно забыть все, что вы знали ранее. Привычная для нас классификация подразумевает то, что расстройства личности являются дискретными и качественно различающимися между собой синдромами и, по своей сути, работают по схеме все или ничего. Изменения, которые затронули проблему личностных расстройств в МКБ-11,

указывают на то, что РЛ представляют собой дезадаптивные варианты личностных качеств, которые могут незаметно переходить в нормальные, или же одно в другое, являясь неким континуумом без каких-либо строгих разграничений.

В основу нового подхода была взята линия, начатая Г. Олпортом, Г. Айзенком и Р. Кэттелом, о диспозициональной (от англ. disposition — предрасположенность) модели личности человека или так называемой "Большой Пятеркой". Суть этой модели состоит в том, что уровни преобладания описанных личностных черт формируют индивидуальность человека и, в свою очередь, определяют способность к адаптации этой личности. Эмпирическим путем, с помощью шкал, вопросников и экспертных оценок были выделены пять свойств (см. таб. 3).

**Таб. 3** Сравнительные характеристики доменов Большой пятерки и RDOC

Большая пятерка	RDOC
Нейротизм — эмоциональная стабильность	Негативный аффект
Экстраверсия — отгороженность	Позитивный аффект
Доброжелательность (дружелюбие, способность прийти к согласию) — антагонизм	Социальные процессы
Добросовестность (сознательность) — импульсивность	Системы возбуждения/регуляции
Открытость опыту — консервативность	Познание

Эта же идея была подхвачена разработчиками альтернативной классификации RDOC. Выделенные этими исследователями признаки в полной мере могут доказывать правомерность и теории большой пятерки и доменов, используемых в МКБ-11 (см. **таб. 4**) и DSM 5.

**Таб. 4** Домены личностных черт МКБ-11 (Personality trait domains).

<b>Домен МКБ-11</b>	<b>Характеристики</b>
Negative affective features признаки негативной аффективности (нейротизм в Большой пятерке)	Характеризуется тенденцией проявлять широкий спектр тревожных эмоций, включая тревогу, гнев, отвращение к себе, раздражительность, уязвимость, депрессию и другие негативные эмоциональные состояния, часто в ответ на даже относительно незначительные фактические или воспринимаемые стрессоры.
Dissocial features диссоциальные признаки (антагонизм — противопоставляется доброжелательности в Большой пятерке)	Ядром домена диссоциальных признаков является игнорирование социальных обязательств и соглашений, а также прав и чувств других; черты в этой области включают: бессердечие, отсутствие эмпатии, враждебность и агрессию, беспощадность и неспособность или нежелание поддерживать просоциальное поведение, часто проявляющееся в чрезмерно позитивном взгляде на себя и склонности к манипуляциям и эксплуатации других.
Features of disinhibition дезингибирующие признаки (импульсивность — противопоставляется добросовестности в Большой пятерке)	Домен дезингибирующих признаков характеризуется постоянной тенденцией действовать импульсивно в ответ на непосредственные внутренние или внешние стимулы без учета долгосрочных последствий; черты в этой области включают: безответственность, импульсивность без учета рисков или последствий, отвлекаемость и безрассудство.
Anankastic features ананкастические признаки (консервативность — противопоставляется открытости опыту в Большой пятерке)	Этот домен характеризуется наличием узкого фокуса на контроле и регулировании собственного поведения и поведения других для обеспечения соответствия вещей индивидуальному идеалу; черты в этой области включают: перфекционизм, персеверация, эмоциональная и поведенческая ограниченность, упрямство, сознательность, упорядоченность, следование правилам и обязательствам.
Features of detachment признаки отгороженности (низкий уровень экстраверсии в Большой пятерке)	Эмоциональная и межличностная дистанцированность, проявляющаяся в заметной социальной отгороженности и/или индифферентном отношении к людям; изоляция с очень небольшим количеством или отсутствием привязанностей, в том числе избегании не только интимных отношений, но и близких друзей; черты этого домена включают: отчуждение или холодность по отношению к другим людям, сдержанность, пассивность и отсутствие уверенности в себе, а также сниженный опыт в переживании и выражении эмоций (особенно положительных), до степени ослабления способности испытывать удоволь-



В DSM существует схожая модель доменов: negative affective, dissocial, disinhibited, а также detached domain traits; а вместо ананкастного – домен психотизма, который отсутствует в МКБ-11.

Каждый из доменов может встречаться как у условно здоровых представителей популяции, так и среди пациентов с расстройством личности, но у пациентов с РЛ они указывают фокус, в котором расстройство проявляется в большей степени. Для диагноза необходимым станет выделение признаков доменов у конкретного пациента, даже если в клинической картине обнаруживаются явления, характерные для всех пяти доменов. Предлагаемые нововведения позволят избавиться от соблазна поставить диагноз в обход комплексной оценке личности. Теряется необходимость в постановке такого неопределенного диагноза как «смешанное расстройство личности». Современные исследования, изучающие данный подход, выявляют специфические методы терапии, которые могут быть эффективны при преобладании признаков отдельных доменов. Так, например, домен дезингибирующих признаков требует структурированного психологического вмешательства, пациенты, имеющие признаки домена негативной аффективности — неплохо отвечают на когнитивно-поведенческую терапию, а пациенты с диссоциальными признаками – резистентны к терапевтическим вмешательствам и скорее требуют социальных изменений.

**Подготовила:** Чеснокова О.И.

**Источники:**

- 1 — Clark L. A., Livesley W. J., Morey L. Special feature: Personality disorder assessment: The challenge of construct validity //Journal of Personality Disorders. – 1997. – Т. 11. – №. 3. – С. 205-231.
- 2 — Coid J. et al. Prevalence and correlates of personality disorder in Great Britain //The British Journal of Psychiatry. – 2006. – Т. 188. – №. 5. – С. 423-431.
- 3 — Crawford M. J. et al. Classifying personality disorder according to severity //Journal of personality disorders. – 2011. – Т. 25. – №. 3. – С. 321-330.
- 4 — Emmelkamp P. M. G. et al. Comparison of brief dynamic and cognitive-behavioural therapies in avoidant personality disorder //The British Journal of Psychiatry. – 2006. – Т. 189. – №. 1. – С. 60-64.
- 5 — Huang Y. et al. DSM-IV personality disorders in the WHO World Mental Health Surveys //The British Journal of Psychiatry. – 2009. – Т. 195. – №. 1. – С. 46-53.
- 6 — Mulder R. T. et al. The central domains of personality pathology in psychiatric patients //Journal of personality disorders. – 2011. – Т. 25. – №. 3. – С. 364-377.
- 7 — Oldham J. M., Skodol A. E., Bender D. S. (ed.). The American Psychiatric Publishing textbook of personality disorders. – American Psychiatric Pub, 2007. – С. 33-36.
- 8 — Tyrer P. et al. Randomized controlled trial of brief cognitive behaviour therapy versus treatment as usual in recurrent deliberate self-harm: the POPMACT study //Psychological medicine. – 2003. – Т. 33. – №. 6. – С. 969-976.
- 9 — Tyrer P. et al. The rationale for the reclassification of personality disorder in the 11th revision of the international classification of diseases (ICD-11) //Personality and Mental Health. – 2011. – Т. 5. – №. 4. – С. 246-259.
- 10 — Ranger M. et al. Prevalence of personality disorder in the case-load of an inner-city assertive outreach team //The Psychiatrist. – 2004. – Т. 28. – №. 12. – С. 441-443.
- 11 — Verheul R., Bartak A., Widiger T. Prevalence and construct validity of personality disorder not otherwise specified (PDNOS) //Journal of personality disorders. – 2007. – Т. 21. – №. 4. – С. 359-370.
- 12 — Verheul R., Widiger T. A. A meta-analysis of the prevalence and usage of the personality disorder not otherwise specified (PDNOS) diagnosis //Journal of Personality Disorders. – 2004. – Т. 18. – №. 4. – С. 309-319.
- 13 — Yang M., Coid J., Tyrer P. Personality pathology recorded by severity: national survey //The British Journal of Psychiatry. – 2010. – Т. 197. – №. 3. – С. 193-199.

## САМОЧУВСТВИЕ ДЛЯ ФЕНОМЕНОЛОГА И ПСИХИАТРА

**В**иктор Франкл рассказывал о двух военных, оказавшихся под обстрелом в одном окопе во время Первой мировой войны. Один – врач, еврей, второй – аристократ, полковник. Полковник дразнил товарища: «Бойтесь ведь, а? Еще одно доказательство превосходства арийской расы над семитской». «Конечно, боюсь, – ответил врач, – но что касается превосходства, то если бы вы, мой дорогой полковник, боялись так, как я, вы бы давно уже удрали» [1].

Примерно через 60 лет после этого диалога американский философ Томас Нагель опубликовал статью «Каково быть летучей мышью?», эпохальный текст в истории философии сознания, начинающийся с заявления колоссальной силы: «Самосознание – вот, что делает проблему тело/разум практически неразрешимой».

Если вдуматься, то ведь примерно это же имел в виду врач, отвечая на расистский упрек товарища. Никакие объективные данные о ситуации, в которой оказался человек (и его мозг), не способны обеспечить наблюдателя полнотой информации о том, что именно человек переживает. Так же, как невозможно представить, каково быть летучей мышью, невозможно пережить то же самое, что переживает другой человек, и почувствовать его жизненную ситуацию изнутри.

Нагель в свое время полемизировал с физикалистами. Аналогом физикалистской позиции в психиатрии является нейрореализм – убежденность в том, что сто процентов нужной информации о патологии даст аппаратное исследование мозга или какой-либо другой метод изучения функций нейронов.

Субъективный аспект переживаний не подвержен измерениям извне. Субъективное, подчеркивает Нагель, открывается с одной единственной точки зрения. Каково быть летучей мышью знает только летучая мышь. Приблизиться к пониманию того, каково быть летучей мышью, можно только воображая, что человек чувствовал бы, ведя образ жизни летучей мыши (летал, висел вниз головой и т. п.). Специфический сенсорный аппарат летучей мыши делает феноменальное поле ее сознания абсолютно уникальным и недоступным человеку даже в фантазиях. Хотя есть примеры того, как незрячие люди осваивали методы эхолокации, все равно они использовали сенсорную систему, предназначенную для других целей.

Евгений Минковский вспоминает о том, как его поразило чувство, возникшее после общения с одним пациентом. Попытавшись выразить это чувство в словах, Минковский интерпретировал его так: «Я все о нем знаю» [2]. В наборе симптомов пациента на первом месте была бредовая идея собственной значимости в международных отношениях. Вроде бы довольно необычный человек, но Минковский ощутил катастрофический приступ скуки. Больной человек, в отличие от здорового, с определенной точки зрения, лишается глубины и многомерности. Его бредовая идея, какой бы оригинальной она ни была, вписывается в хорошо известную специалисту типологию. «Я все о нем знаю» – это чувство при встрече с предсказуемым нарративом. Что-то похожее испытывает искусственный ценитель жанрового кинематографа, когда начинает смотреть фильм и безошибочно предугадывает все сюжетные ходы, включая концовку.

Но дело в том, что психическое расстройство – это не нарратив, а страдание, т. е. феноменальный опыт и вот об этом опыте Минковский ничего не знал, так же, как пол-

ковник в окопе не знал того, как именно страшно было военному врачу.

Разрыв в объяснении мира, который происходит, когда от объяснения объективного мира мы переходим к описанию субъективного опыта – это проблема для философа и психиатра. Но если для философа эта проблема существует в качестве умо-зрительного вопроса, широкой темы для размышлений, то для психиатра это проблема в максимально практическом смысле этого слова.

Врач может придерживаться философских принципов элиминативного материализма и отрицать реальность феноменального опыта, но пациент-то жалуется именно на самочувствие, на беспорядок в субъективном пространстве, с которым врачу приходится работать вне зависимости от своих мировоззренческих позиций.

Психиатрия не могла не состыковаться с феноменологией. У них общий объект – человеческий опыт. Но разность в целях определила разность акцентов и направлений интересов. Для Гуссерля интересен феноменальный опыт индивидуума. В психиатрии люди делятся на группы по диагнозам, исходя из предположения о том, что у представителей одной группы один и тот же феноменальный опыт, т. е. одно и то же самочувствие. Психиатрия, таким образом, подходит к проблеме статистически, а не индивидуально. К тому же психиатрию, в отличие от философской феноменологии, интересуют в первую очередь аномалии

DSM-III – воплощение феноменологического подхода к диагностике. Диагноз ставится на основании тех эскизов субъективных переживаний, которыми снабжает врача пациент. Весь психиатрический лексикон состоит из описаний чего-то, происходящего в сознании человека (бред, галлюцинация, нарушение мышления и т. д.).

Слабый, с точки зрения нейрореализма и биологического редукционизма, такой под-

ход видится прогрессивным ответом на архаику психодинамических теорий. Фрейдистский психоанализ и его наследники предлагают работать не с тем, что сознательно переживает пациент, а с некими “внутренними конфликтами”, корни которых прячутся в таинственной области бессознательного.

В научной психиатрии версии DSM-III работать можно только с проявлениями болезни, не отвлекаясь на поиски концептуальных объяснений ее причин. Наука, конечно, должна стремиться определить причины болезни. Но на момент публикации DSM-III (1980 г.) психиатрия не была готова представить миру единую, исчерпывающую теорию психических болезней. Чтобы не множить разногласия в профессиональном сообществе, составители DSM-III фактически свели все психические заболевания к их феноменологическому аспекту, т. е. к тому, что неоспоримо присутствует в жалобах пациента. Учения, типа теории о роли нейротрансмиссии в психических болезнях, могут со временем потерять свою убедительность. А человек с проблемами “в голове”, рассказывающий о том, что с ним не так, это константа в медицине. На пациента, на его изложение субъективного опыта и было решено положиться в формировании диагностических критериев.

У истоков феноменологической психиатрии стоит Ясперс (психиатр, ставший философом), который вдохновлялся “дескриптивной психологией” Гуссерля [3]. Гуссерль предлагал оставить за скобками всю метафизику, все объясняющие мир концепции, сконцентрировавшись только на том, как человек воспринимает мир. Это называется эпохе (греч. ἐποχή – задержка, остановка). Все метафизические рассуждения приостанавливаются, рефлексии нейтрализуются, знания и мнения выталкиваются за границы внимания.

Так же действует феноменологическая психиатрия с болезнью. Отбрасываются не только психологические конструкции, но и

материалистические теории, которые, говоря на языке философской феноменологии, являются такими же пресуппозициями, как и не-материалистические учения о душе.

“Общая психопатология” (1913 г.) Ясперса повернула психиатрию в сторону с пути, по которому она, теоретически, могла пойти, следуя единомышленникам Гризингера, который в 1860 гг вполне однозначно утверждал: все, что мы причисляем к области психического, есть функция мозга, следовательно психиатрам надо изучать и лечить мозг. Начиная с Ясперса поле внимания психиатра раздваивается. У человека есть мозг – объект для физиолога, *res extensa*, вещь для рассматривания в микроскоп. У человека также есть субъективная психическая жизнь и в этом эвристическом пространстве происходит то, что приоритетно интересует исследователей психики.

Ясперс писал о том, что для понимания ментальных явлений, на которые жалуется пациент, у врача есть два инструмента. Первый инструмент – это знание того, как ментальные события связаны друг с другом, своего рода видение генезиса внутренних переживаний. Второй инструмент – личный опыт психиатра, дающий ему аутентичное знание о характере переживаний пациента [4]. Идеальные психиатры в таком случае – это Виктор Кандинский и Гаэтан Гасьян де Клерамбо, больные врачи, в честь которых назван описанный ими на собственном опыте синдром Кандинского-Клерамбо.

Врачам, только если они больны, открывается возможность воспринять объект изучения (патологический ментальный процесс) напрямую, в собственном сознании. Под больным врачом имеется в виду буквально больной человек, а не “раненый целитель” Юнга, учившего о том, что аналитик, разбираясь в чужих проблемах, неминуемо встречается лицом к лицу со своими собственными психологическими проблемами. Юнг имел в виду психотерапию со всеми ее техническими сложностями. Недос-

тупность феноменального опыта другого человека – сложность другого порядка.

Эмпатия не решает эту проблему, но благодаря эмпатии можно хоть как-то приблизиться к переживаниям другого человека. Через эмпатию врачу открывается вид на специфический опыт пациента. Цель психиатра, таким образом, создать хорошо работающую репрезентацию чужого опыта. Ментальный процесс в сознании пациента – объект, который воссоздается в сознании врача и рассматривается так, как рассматривают смоделированную копию предмета. Феноменологическая психиатрия вся сводится к созданию репрезентаций “больных” объектов в сознании здоровых людей.

Репрезентации, по Ясперсу, могут достаточно близко подвести к опыту пациента. Но они всегда останутся искусственным продуктом, сделанным из сложного набора ингредиентов. Во-первых, материалом для репрезентации является описание переживаний, которое дается пациентом. Озвученное пациентом описание никогда не идентично феноменальному опыту, а при шизофрении само заболевание мешает точному самовыражению. То, что говорит пациент, всегда является продуктом внутренней фабрики его сознания. Опыт интерпретируется до того, как человек рассказывает о нем.

Потом самочувствие проходит вторичную обработку, когда человек подбирает слова и метафоры для его выражения. Метафоры – универсальный и действенный способ говорить о психическом опыте. В каких-то случаях только благодаря метафорам можно сделать свой опыт доступным для рефлексии [5]. Но язык метафор сложен и зависим от культурного контекста.

Третий фильтр на пути от симптома к диагнозу – понимание услышанного врачом. Самый умный, проницательный и опытный врач пропускает информацию, полученную от пациента, через сетку своего вос-

приятия, сотканную из сложной ткани, в которой далеко не все нити имеют безупречно научное происхождение.

В соматической медицине врачам существенно легче. Им легче уловить смысл жалоб пациента. Всем врачам бывает больно, многих временами тошнит, практически все врачи доподлинно знают, что такое слабость, головокружение, потеря аппетита. Нет необходимости в моделировании опыта “как если бы”.

Способность к эмпатии в нашей цивилизации понимается как признак развитости человека. Эмпатия поощряется, в ней видится ключ к созданию неконфликтных, добрых отношений между людьми. Хорошо освоенное умение “ставить себя на место другого человека” помогает людям поддерживать мир на уровне выше уровня первобытного дикарства. В этом, собственно, и есть первооснова золотого этического правила – не делать другим того, чего не хочешь, чтобы делали тебе. Человек, способный вообразить каково это быть другим, не станет причинять другому боль.

Интересно, что эта высокая гуманистическая позиция, кажется, нелегко совмещается с другой не менее гуманистической моральной установкой, в соответствии с которой все люди уникальны и неповторимы. Ведь если другой человек уникален, вообразить его психическое состояние невозможно.

Как бы то ни было, эмпатия приближает к чужому феноменальному опыту, но барьер недоступности остается. Об этом барьере поговорит пословица “Чужая душа – потемки”. Но вдруг когда-нибудь человечество научится преодолевать этот барьер? В конце концов, в мире людей давно существует представление о Боге, чей разум способен проникать во внутренний мир человека, видеть там все и понимать на таком уровне понимания, на котором человек не способен понять сам себя. Идея доступности субъективного аспекта жизни человека историче-

ски привязана к религии и магии. Перенесем эту идею в пространство науки.

В рамках мыслительного эксперимента можно представить интересующий интерфейс, с помощью которого мозг врача подключается к мозгу пациента. Такое устройство не просто визуализирует мозг при определенных переживаниях, а даст возможность переживать точно то же самое. Позволит ли такой нейро-эндоскоп точно зафиксировать опыт пациента? Ясно, что реальные и известные на данный момент способы передачи феноменального опыта другому человеку будут слабее нейро-эндоскопа. Собственно, таких способов два: говорить о своих переживаниях и каким-либо образом действовать, снабжая наблюдателя информацией о своем внутреннем состоянии.

Говорение, кстати сказать, не всегда дает эффект. В 1972 г. в психиатрии появился термин алекситимия, обозначающий состояние, при котором у пациента нет слов для описания своего состояния. В старой литературе таких пациентов называли “инфантильными” [6]. Они не могут не только описать словами, что сами чувствуют, но еще испытывают сложности с распознаванием эмоций других людей [7]. Рассказывая о чем-то, они сосредоточены на описании операционной деятельности, т. е. они монотонно излагают внешнюю канву событий, ничего не говоря о чувствах. Есть предположение, что при алекситимии в мозге нарушен обмен информацией между более примитивными отделами и корой, в которой формируется речь. Информация о настроении и эмоциях не обрабатывается надлежащим образом и не получает символического обозначения – человек просто не может рассказать, что с ним происходит, тем самым, к сожалению, обнуляя все надежды на психотерапевтическую помощь [8].

Говорение традиционно помогает людям налаживать связь друг с другом. Насколько крепче была бы эта связь и насколько глуб-

же было бы понимание другого человека при использовании интерфейса для подключения мозга к мозгу? Можно предварительно опробовать этот вопрос на летучей мыши.

Нагель справедливо отмечает, что любые попытки вообразить, каково это, быть летучей мышью, сводятся к фантазиям о том, как человек вживается в *modus vivendi* летучей мыши. Сам человек, его я, привычное ощущение собственной, человеческой телесности, никуда не исчезают.

Так же будет и в том случае, когда мозг человека напрямую подключат к организму летучей мыши. Грубо говоря, такой мозг ничего не поймет. Для успешного схватывания феноменального опыта мыши мозгу человека потребуется избавиться от всего, что связано с человеческим опытом. В конечном итоге для распознавания внутреннего бытия мыши, человеческому мозгу потребуется не только интерфейс для подключения к мозгу мыши, но и изменение своей структуры.

Окончательный и единственно успешный вариант такого эксперимента будет выглядеть как превращение человека в летучую мышь, что перечеркнет весь замысел эксперимента. Ведь превратившись в летучую мышь человек перестает быть человеком, а значит, не может на человеческом языке сообщить о том, что же это такое – быть летучей мышью. В известном фантастическом фильме “Муха” человек, ставший мухой, сохраняет некие остатки человеческой психики, но, как видно, из финальной сцены фильма, это приносит ему чудовищную моральную боль.

Эксперимент с интерфейсом, соединяющим мозг человека-врача с мозгом человека-пациента, по идее, должен пройти по-другому. Все-таки это будет связь между мозгами представителей одного вида. Но сложность будет похожа на сложность при построении intersubъективной связи с летучей мышью. Потребуется создать систему,

которая будет передавать не только феноменальный опыт, возникающий в данный момент благодаря тем или иным процессам в нейронных сетях. Сознание человека, к которому будет подключаться наблюдатель, с момента рождения (и в пренатальный период) существует воплощенным в уникальном теле. Субъект-тело, *leib* – точка отсчета в восприятии мира. Воплощенность в теле относится к основным характеристикам феноменального опыта человека. Человек всегда живет в теле, причем не в любом, первом попавшемся или абстрактном теле, а в своем собственном, единственном теле.

Разница между двумя человеческими телами, конечно, не такая грандиозная, как между телом человека и телом летучей мыши. Но информация о теле, в котором существует мозг, не может быть незначительной для построения уникального пейзажа субъективного психического опыта человека.

Кроме того, по intersubъектному кабелю надо будет перекачать содержание памяти. В отрыве от биографической памяти феноменальный опыт, очевидно, будет каким-то другим. Как минимум нужно будет оснастить мозг наблюдателя минимальным Я наблюдаемого человека. Без *ipseity*, дорефлексивного самосознания, которое остается у человека при амнезии и после разного рода сокрушительных травм мозга, субъективный опыт не существует.

И опять, как и в примере с летучей мышью, получается, что для того чтобы пережить то же самое, что переживает другой человек, придется полностью стать этим человеком. Никакой пользы для клинической психиатрии это не даст, потому что наблюдатель (врач) в ходе такого наблюдения исчезнет без остатка.

Значит, intersubъективная передача данных должна осуществляться так, чтобы наблюдатель сохранил свою идентичность и одновременно во всей полноте пережил фено-



менальный опыт наблюдаемого человека. Таким наблюдателем может быть только компьютер и не просто мощный компьютер, а Искусственный Интеллект.

Здесь возникает новое противоречие. Теория сильного искусственного интеллекта не совместима с возможностью феноменального опыта. В той вселенной, в которой реально создание Искусственного Интеллекта, не существует ничего подобного феноменологии. Робот в таком мире абсолютно идентичен человеку (и гораздо умнее его), потому что, по мнению сторонников сильного искусственного интеллекта, в человеческом сознании нет ничего такого, что нельзя повторить с помощью микрочипов и проводов. В таком мире сознание полностью состоит из объективно наблюдаемых процессов.

Остается признать, что феноменальный опыт человека закрыт для всех кроме него самого.

Биологический редукционизм (нейрореализм) согласен с этим, потому что, с его точки зрения, феноменальный опыт с приватным доступом – фикция. Не все философы-материалисты согласятся с этим. Серл, например, находит место для феноменального опыта в природе и в биологии мозга. Просто нужно допустить возможность пересмотра представлений о том, как устроен материальный мир. Для феноменологов это серьезный вызов. Гуссерль и Хайдеггер отталкивались от того, что сознание ни в коем случае не может быть объектом изучения наук о природе.

Таким образом, на одном фланге располагаются те, кто против научного (не философского) изучения феноменального опыта, потому что наука не может заниматься тем, чего не существует. По словам Деннета, это было бы попыткой создать “дисциплину без методов, без данных, без результатов, без будущего, без перспектив” [9]. На другом фланге – те, кто против научного изучения феноменального опыта, потому

что наука о природе не должна лезть на территорию философии.

Эксперименты с пересечением границы между феноменологией и биологией выглядят, например, так [10]. Облепленный датчиками участник исследования водит курсором иконку на мониторе или, наоборот, перемещает курсор вслед за движущейся иконкой. Авторы исследования считают, что таким образом можно проверить агентность, т. е. чувство контроля над ситуацией. При наличии агентности в мозге активируется преддополнительная моторная область и правая часть нижней теменной доли.

Лучшее, чего может добиться наука на этом пути – найти нейрональные корреляты феноменальных состояний. Достижение этой цели вполне реально, но даже после создания подробнейшей карты сопоставлений событий в мозге и ментальных событий нельзя будет сказать, что феноменальный опыт стал доступен для объективного анализа. Разрыв между субъективным и объективным останется. Деннет считает, что само допущение существования такого разрыва подрывает научную картину мира. Но это факт, без признания которого сложно представить работающую лечебную методику в психиатрии.

Феноменологическая психиатрия Ясперса вряд ли сможет дать науке что-либо качественно новое. Дискурс феноменологической психиатрии напоминает литературоведение. Работа ученого-литературоведа начинается с классификации текстов. Во-первых, отсеиваются фальшивки. Во-вторых, тексты изучаемого писателя делятся на опубликованные и неопубликованные. Потом тексты сортируются по степени важности в творческой биографии и т. д. Периодически возникают споры о том, какой именно роман в творчестве писателя надо считать главным, а какой второстепенным. Неминуемо поднимается вопрос, по какому критерию определять, что главное в литературном труде, а что не главное. Исто-

рия такой науки – это история перестановок на книжной полке.

Если изучать хронологию психиатрии по истории переизданий DSM, то видно, как наука передвигается от одного способа систематизации нарративов к другому. “Тексты” пациентов архивируются, раскладываются по рубрикам, вписываются в каталоги. Что-то признается чужим, непсихиатрическим текстом, как это произошло с гомосексуальностью, вычеркнутой из каталога диагнозов. Работа вдохновляется верой в то, что аккуратная классификация феноменологического материала приведет в конце концов к пониманию природы, этиологии болезней. Но ничего подобного не происходит.

Феноменологическая психиатрия за сто лет своего существования добралась до предела своих возможностей. Пока нейроэндоскоп, позволяющий на время побыть другим я, остается фантазией, ничего принципиально нового в изучении психического не произойдет.

Единственный путь, который остается науке, ведет в сторону от феноменологии и ее нерешаемых проблем с субъектностью и самочувствием. Психиатры до-ясперсовской и до-фрейдовской эпохи стояли на этом пути – если известен орган, чьей функцией является сознание, значит, надо изучать этот орган.

Мозг должен опять стать новым эпистемическим объектом науки о человеке. Из такой установки не следует пренебрежительное отрицание ко всему, что остается за пределами нейронауки. Весь мир духовного опыта человека ценен, но качественный прогресс в знаниях произойдет только в области нейронауки, где будут придумываться новые виды лечения и создаваться новые теории психики.

**Подготовил:** Филиппов Д.С.

#### **Источники:**

- 1 — В. Франкл “Человек в поисках смысла” М., 1990 С. 78
- 2 — E. Minkowski “Lived time” transl. by N. Metzler. Evanston, 1970 P. 176
- 3 — Wiggins O.P., Schwartz M.A., Spitzer M. Phenomenological/Descriptive Psychiatry: The Methods of Edmund Husserl and Karl Jaspers. In: Spitzer M., Uehlein F., Schwartz M.A., Mundt C. (eds) Phenomenology, Language & Schizophrenia. New York, 1992
- 4 -Spitzer M., Uehlein F.A. Phenomenology and Psychiatry. In: Spitzer M., Uehlein F., Schwartz M.A., Mundt C. (eds) Phenomenology, Language & Schizophrenia. New York, 1992
- 5 — Parnas J. et al. EASE: Examination of Anomalous Self-Experience. Psychopathology. 2005 Sep-Oct;38(5):236-58
- 6 — Svenaeus F. Alexithymia: A phenomenological approach. Philosophy, Psychiatry, and Psychology 6 (2):71-82 (1999)
- 7 — Krystal H. Psychotherapy with alexithymic patients. In: A. J. Krakowski (ed.) Psychosomatic medicine. New-York, 1983
- 8 — Krystal H. Alexithymia and psychotherapy. American journal of psychotherapy. 33:17-31 (1979)
- 9 — Dennett D. (unpublished) The fantasy of first-person science
- 10 — Chaminade T, Decety J. Leader or follower? Involvement of the inferior parietal lobe in agency. Neuroreport. 2002 Oct 28;13(15):1975-8.

## ПЕРЕИМЕНОВАНИЕ ШИЗОФРЕНИИ

**П**роблема психиатрических диагнозов не в том, что они бывают недостоверными. Недостоверность и ненадежность диагнозов – это проблема всей медицины. Пока в роли медиков выступают люди, а не безошибочные роботы, разногласия при оценке тех или иных состояний организма неизбежны. Правда, в области диагностики психопатологий такая несогласованность воспринимается особенно чувствительно.

Исследования показывают, что разные психиатры с одинаковым уровнем компетенции весьма часто ставят разные диагнозы одному и тому же пациенту. Например, в одном исследовании приводятся прискорбные сведения о том, как американские психиатры ставят диагнозы по DSM-5 [1]. Для анализа согласованности количественных данных в статистике используется коэффициент Каппа Коэна. Значение Каппы Коэна выше 0,8 говорит о хорошей согласованности систем. Так вот в этом исследовании ни один из психиатрических диагнозов не набрал 0,8. Только три диагноза поднялись выше 0,6, а показатель шизофрении – 0,46. Это значит, что вероятность получить один и тот же диагноз у двух разных врачей удручающе мала. Но дело в том, что эта вероятность не очень велика и в других сферах медицины. При диагностике инфекции послеоперационной раны Каппа Флейса (аналог Каппы Коэна для сравнения более чем двух систем оценки) составляет 0,44 [2]. При выявлении метастазов в позвоночнике – до 0,59 [3].

К тому же достоверно оценить надежность психиатрических диагнозов оказывается не менее сложно, чем поставить диагноз. Есть исследования, которые говорят, что, с психиатрической диагностикой, наоборот, все очень даже неплохо. Например, в 1991 г. посчитали Каппу Коэна для DSM-III-R. У шизофрении результат – 0,94 [4]. Если диагностику по DSM-5 проводить с использованием грамотно составленных опросников, то Каппа Коэна может быть очень даже впечатляющей, достигая в случае с биполярным расстройством I, т. е. уровня идеальной согласованности результатов диагностики разными специалистами [5].

При поиске метастаз и инфекций врачи ошибаются и допускают неточности, потому что их диагностическое вооружение или личный навык владения этим оружием далеки от абсолютного совершенства. Но в случае с психиатрией слабость связана с концептуальными особенностями работы врача-психиатра.

В каком-то смысле вся психиатрическая диагностика представляет собой дискурсивное около-философское исследование, качественно отличающееся от работы лаборанта, ищущего в чашке Петри предметные признаки инфекции. Психиатрия развивается как саморедактирующийся дискурс. Ярче всего этот процесс можно проиллюстрировать на примере переименования болезней. В изменении имен есть что-то деконструкторское и постмодернистское а'ля Деррида. Психиатры, непрерывно переименовывающие болезни, встают в один ряд с объектом их изучения – бредящим человеком с разрушенным синтаксисом, который страстно придумывает “неологизмы”, извращает метафоры и путается в им же выдуманной терминологии. Справедливости ради надо сказать, что термины в психиатрии иногда меняются по причинам, формально находящимся вне психиатрической науки, но зато связанным с лечением и социальным статусом пациента.

Идеальный пример – Япония. Отказ от японского слова, обозначающего шизофрению, в Японии произошел по инициативе сообщества родственников больных людей. Слово, которым пользовались раньше, доставляло определенные неудобства в социальной жизни. Отказаться от одного слова и взять другое слово – несложно. Было решено, что термин не так уж ценен, если он не отражает этиологию, симптоматику и характер болезни, а лишь маркирует некий набор явлений психической жизни. Для японцев “болезнь расколотого сознания” (так иероглифами передается греческое слово “шизофрения”) – не просто неудобная этикетка, которую захотелось заменить на новую. В 1930 г. японская психиатрия заимствовала вместе со словом “шизофрения” крепелиновское учение о том, что это слово обозначает. Западное слово пришло в японский культурный кон-

текст вместе со своими коннотациями, а именно вместе с представлением о том, что у больного шизофренией катастрофически нарушены ментальные процессы, у него ослаблена воля, он не может функционировать как полноценный член общества и он неизлечим.

Был еще один нюанс. С самого начала изучения шизофрении исследователи обсуждали роль наследственности. Японию в то время увлекла мода на евгенику. 1930 г. – тот самый непростой период человеческой истории, когда политика сближалась с разного рода учениями, несшими довольно спорные взгляды на жизнь, людей и мир. Одним из таких опасных гибридов стало скрещивание евгеники и политики. В Японии эта тенденция воплотилась в Евгеническом законе 1940 г., обязавшем подвергать принудительной стерилизации психически больных.

Между прочим, с позиции японских националистов, евгеническая политика абсолютно неуместна в Японии. Японцы – народ божественного происхождения, их невозможно улучшить, а правительство, берущееся чистить генофонд, ведет себя как зоотехник на ферме.

Как бы то ни было, Евгенический закон отменили только в 1996 г. В свете воспоминаний о евгенике и теории чистоты расы японский термин, использовавшийся для обозначения шизофрении, обрел шлейф нехороших исторических ассоциаций. Этот вид стигмы понятен не одним японцам. Так получилось, что к шизофрении прилепился не только имидж жуткой болезни, уничтожающей self, но и представление о том, что болеют этой болезнью люди, стоящие особенно низко в иерархии человеческих существ – не просто опасные для общества, но predetermined к пожизненному несчастью. Есть мнение, что люди больше боятся соседства с больными, чье ненормальное состояние вызвано наследственностью (т. е. “родовым проклятием”), а не социальными или психологическими причинами [6].

Вводя в 2002 г. новый термин, японские психиатры подчеркивали важность изменений, произошедших в науке о шизофрении. Эта болезнь больше не считается фатально не-

излечимой, а больного не нужно отделять от человеческого сообщества, выгоняя его, как некогда выгоняли прокаженных.

В этом кроется духовная подоплека движения за переименование психических болезней. В представлении о такого рода недугах в обывательском сознании накопилось слишком много наслоений. Через многие популярные идеи о проблемах с психикой просвечивает противоречивая и часто мешающая лечению тема судьбы. Наука вступает в контакт с этим нуминозным объектом – фатумом, предопределением, родовой судьбой – в области генетики.

Хорошо, что наука – это все-таки оптимистический проект в истории цивилизации. Ореол грусти, который окружает все, что связано с верой в существование несправимых факторов вроде наследственности, по идее, должен рассеиваться в лаборатории ученого, желающего не только изучить природу, но и исправить ее. Начать эту работу можно с формальности – переместить обозначение болезни из семантического пространства, наполненного иррациональными верованиями, в пространство биологии.

Японский опыт показал, что ребрендинг шизофрении довольно быстро дает положительный результат. До переименования только 7 % врачей прямо сообщали пациентам, чем они больны. После переименования 78 % пациентов узнавали свой диагноз от врачей [7]. Врачи перестали стесняться и смело сообщали пациентам, как звучит их диагноз [8]. В России эта стеснительность, являющаяся обратной стороной стигматизации, заставляет психиатров шифроваться в присутствии пациентов и употреблять эвфемизмы типа “эс-си-эйч” (sch) только чтобы не произносить страшное слово.

Вместе с Японией на переименование решились корейские психиатры. Там термин “расстройство расколотого ума” был заменен на “нарушение внутренней сонстроенности”. В Корее, кстати сказать, из тех же соображений было подобрано новое слово для перевода термина “эпилепсия”. В древности эпилепсия в Восточной Азии трактовалась как проявление одержимости злыми духами и название болезни, которым пользовались до последнего

времени, содержало в себе намек на “сумасшествие”. Новое корейское название эпилепсии – церебробезэлектрическое расстройство [9].

В Гонконге с начала 2000 г. вместо китайского перевода слова “шизофрения” стали применять понятие “дисфункция мышления и восприятия”. В Сингапуре официального переименования не произошло, но психиатры предпочитают вместо “болезни расколотого ума” говорить “нарушение мышления”. На Тайване в 2012 г. приняли новый термин – “расстройство с нарушением функции мышления и восприятия”.

В Европе есть свой опыт масштабного психиатрического ребрендинга. То, что раньше называли маниакально-депрессивным психозом, теперь называют биполярным расстройством. Оставив в стороне теоретическую сторону вопроса, можно сравнить звучания двух терминов. На эту тему проводились социологические исследования, и они показали, что в термине “маниакально-депрессивный психоз” люди улавливают отсылки к идее обреченности и неизлечимости. К тому же там присутствует слово “маньяк”, крепко ассоциирующееся с серийными убийцами. “Биполярное расстройство” звучит менее пугающе и в нем сильнее акцентируется биомедицинская причина патологии. “Расстройство интеграции”, одна из предлагаемых замен для слова “шизофрения”, воспринимается обычными людьми как довольно безопасный, с точки зрения социальной угрозы, диагноз. Но желание дистанцироваться от человека с “расстройством интеграции” оказывается даже сильнее, чем осторожность в отношении человека с “шизофренией” [10].

Вариантов на замену “шизофрении” довольно много. Вот некоторые из них.

Синдром психотической восприимчивости [11]. Логика выбора ясна. Если в шизофрении главное – это психоз, то как тогда быть с тем фактом, что психозы случаются лишь эпизодически? Состояние, в котором шизофреник живет большую часть времени, можно считать состоянием с повышенной склонностью к психозам. Важно также употребление слова “синдром”. Этим словом дается указание на специфическую

композицию болезни, которая выглядит как набор отдельных характеристик, “срабатывающих” одновременно. “Восприимчивость” или “склонность” можно смело использовать, не рискуя оставить за бортом какой-либо из негативных или продуктивных симптомов шизофрении.

Нейро-эмоциональное расстройство интеграции [12]. Соответственно вместо параноидной шизофрении – нейро-эмоциональное расстройство интеграции защитного типа. Вместо кататонической шизофрении – нейро-эмоциональное расстройство интеграции моторного типа. Вместо шизофреноподобное расстройство – временное нейро-эмоциональное расстройство интеграции. Вместо шизоаффективного расстройства – нейро-эмоциональное расстройство интеграции биполярного типа. Есть подозрение, что из-за ассоциаций с неврологией такое устойчивое использование префикса нейро- доведет до путаницы.

Синдром аберрантного выделения важности [13]. В новом термине озвучивается мысль о том, что психическая патология возникает тогда, когда сознание по каким-то причинам выбирает аномальный способ интерпретировать внешние события. Это один из наиболее “антипсихиатрических” терминов, предлагаемых на замену “шизофрении”. В него вложено смелое представление о зыбких и фактически отсутствующих границах между болезнью и нормой, лаконично выраженное в известной формуле Лакана: “Норма – это хорошо компенсированный психоз”.

Болезнь Крепелина-Блэйлера [14]. Традиционный и простой способ подобрать термин – использовать в названии имя того, кто совершил научное открытие. Однако, если уж ставить задачу очистить репутацию шизофрении и ослабить стигму, то, наверное, не совсем уместно прямолинейное использование слова “болезнь”.

CONCORD (Youth onset CONative, COgnitive and Reality Distortion syndrome), начинающийся в юности синдром нарушения мотивации, когнитивных функций и восприятия реальности [15]. Самое странное в этом названии – то, что предлагаемая аббревиатура

тура переводится с английского как “согласие”.

Синдром дисфункции восприятия [16]. Строго говоря нарушение восприятия встречается не только при шизофрении и не только у психически больных людей. В определенном смысле у близорукого человека тоже нарушено восприятие. Термин поэтому звучит слишком расплывчато.

## II

Доводы против переименования шизофрении концентрируются вокруг вопросов более фундаментальных, чем стигматизация, с которой сталкиваются пациенты. В конце концов, в истории языка много примеров того, как новое слово для обозначения старого коннотата со временем окрашивалось в те же эмоциональные краски, что и старое, стигматизированное слово. Пройдет время, к новым словам привыкнут и перенесут на них старые суеверия.

**Причина стигматизации не в словах, а в существовании определенного образа болезни и больного. В обществе принято считать, что из-за шизофрении человек становится особенно опасным.**

Статистически это не совсем так. Действительно, риск совершения насильственных преступлений повышается в несколько раз, но при более подробном изучении вопроса видно, что риск резко поднимается не из-за шизофрении, а из-за возникновения грозного сочетания шизофрении с алкоголизмом или наркоманией [17].

Термин, введенный в профессиональный лексикон Блейлером, стал привычным инструментом в работе врача. К слову “шизофрения” можно ведь относиться проще, не как к обозначению строго ограниченной патологии, а как к лингвистической затычке, эффективно выполняющей свою функцию. Если диагностические категории не валидны, это не значит, что они бесполезны [18]. Как говорил Минковски, в психиатрии сама нозология может иметь терапевтическую ценность.

Представим себе склад со стеллажами, пронумерованными для удобства работы кладовщиков. Однажды стеллаж № 1 укра-

ли, или сломали, или увезли на другой склад. Теперь первым в ряду стеллажей оказался стеллаж № 2. У цифры 2 появился новый коннотат, с ее помощью кладовщики стали находить стеллаж, стоящий в ряду первым по порядку. Ситуация станет проблематичной в тот момент, когда на склад придут работать новые кладовщики. Старые попытаются приучить их к тому, что первый стеллаж обозначен номером 2, второй стеллаж – номером 3 и т. д. Освоение оригинальной системы коннотаций станет для новичков серьезным испытанием для интеллекта и терпения. Но для кладовщиков старой школы давно установившийся порядок удобнее. Когда на складе осмелятся изменить нумерацию, какое-то время старым работникам будет сложно, а качество и скорость их работы снизится. Пока на складе не произойдет кадровая революция и все старые работники не будут разом заменены новыми, приведение системы обозначения стеллажей в порядок затянется на неопределенный срок. Если вариант “оставить как есть” позволяет сохранять эффективность, то, признавая формальные недостатки терминологии, лучше ее не изменять. Или же пойти наиболее радикальным и перспективным путем – полностью перестроить склад.

В самом факте использования винтажной терминологии нет ничего плохого. Анахроничность словаря становится проблемой тогда, когда словоупотребление привязано к парадигме, теряющей со временем свою убедительность. Научная полемика в психиатрии внешне напоминает средневековые схоластические диспуты. Они вроде бы напрямую относятся к наиболее актуальным вопросам человеческого бытия, но предметом обсуждений является нечто умозрительное, некая книжная реальность.

Рассуждения о шизофрении с первых же шагов упираются в принципиальный вопрос, который, в общем-то, должен быть закрыт еще до начала рассуждений о шизофрении – речь идет о болезни или только лишь об эвристически полезной концепции? Если это болезнь, то можем ли мы надеяться получить когда-нибудь точную карту этой болезни с обозначением четко зафиксированных границ? Похоже, что на данный момент термин “шизофрения” играет ту же роль, что и “водянка” в XIX в. Ко-



гда выяснилось, что у отеков бывают разные причины, диагноз “водянка” потерял смысл.

Десятилетия схоластических споров на эту тему не могли не утомить их участников. Вовлеченные в тему люди поняли, что категориальный подход к описанию психических болезней, в том числе шизофрении, мешает развиваться, заставляет топтаться на месте, погружившись в бесконечную ревизию словарей и терминологических указателей. Возникла идея отказаться от категориальной диагностики с ее раскладыванием симптомов по диагностическим ячейкам.

Был предложен дименсиональный подход, обещающий освободить диагностику от покорности силе старых слов. DSM-5 создавался под влиянием дименсионального подхода и, надо думать, что наиболее интересные вещи в науке о диагнозах в ближайшее время будут происходить в этом направлении.

Джим ван Ос, голландский психиатр, предложивший переименовать шизофрению в “salience syndrome” (синдром аберрантного выделения важности), считает, что категориальный подход к классификации болезней был оправдан тогда, когда важной и чуть ли не главной задачей психиатров была сортировка жителей бедламов по группам [19]. Для этой цели была разработана система навигации в мире психопатологий. Примерно такая же роль у обозначения музыкальных стилей или жанров в кино – музыкантов и фильмы надо как-то рассортировать для удобства поиска. Название, таким образом, создается не для того, чтобы описать суть явления, а для того чтобы помочь в составлении систематических списков.

Миссия категориального подхода в диагностике – однозначно назвать болезни с определенными признаками – не соответствует возможностям феноменологической психиатрии. Пока психиатр зависит в своей работе от нарратива, которым его снабжает пациент, он не может достигнуть четкости в определениях. Карту природной реальности может нарисовать только наука о природе, а феноменологическая психиатрия таковой не является. Биологическая психиатрия как наука о мозге, а не о феноменологическом опыте пациента, ско-

рее добьется этой цели. По этому пути медицина уже когда-то шла. Гризингер в 1840 гг. понял сам и постарался объяснить другим: при психических болезнях болеет мозг.

Статус биологической психиатрии придется реабилитировать после долгих десятилетий методологической суматохи, которую психиатры прикрывали от внешних наблюдателей пафосом научной медицины. Эта неадекватность амбиций и самомнения уровню развития науки способна вызвать раздражение у многих, не только антипсихиатров.

### III

Когда в 1970 гг. в Америке началась работа по усовершенствованию DSM, в задачу экспертов входило очищение диагностической системы от фрейдистских влияний. Нужно было убрать с рабочего стола объяснительные инструменты, созданные при помощи концепции бессознательного конфликта. Но другой базы для построения этиологии психических болезней под рукой не оказалось. Из-за этой образовавшейся после изгнания фрейдизма объяснительной пустоты, процесс пересмотра DSM превратился в борьбу авторитетов. Нет доказательств существования какой-либо болезни с такими-то признаками? Зато есть группа уважаемых психиатров, которые считают, что такая болезнь существует.

Эдвард Шортер в книге “Как все заболели депрессией” сокрушается по поводу того, какое деструктивное воздействие оказал фрейдизм на науку 1920 гг. Все, что годами строили ученые, было выкинуто в мусорное ведро. Ни генетика, ни анатомия мозга, ни классификация симптоматики не интересуют психоаналитика. Фрейдизм указал новые ориентиры. Во-первых, надо думать о бессознательном конфликте, который действует как генератор для формирования симптомов. Во-вторых, надо думать о детстве, потому что там сеются семена внутреннего конфликта. В-третьих, надо лечить, анализируя речь во всех ее форматах, в особенности в виде свободных ассоциаций, потока сознания, отчета о снах и т. п.

*“Я не знаю другого такого примера всецелого разрушения пространства научного знания и замены его на сказочный замок*

фантазий. Это похоже на то, если бы в кардиологии вдруг возобладала исследовательская школа, считавшая, что ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний играет лунный свет, а знания о повреждении коронарных сосудов, изыскания в области электрокардиографии, накопленные к 1930 г., были бы отвергнуты в пользу доктрины о лунном свете", – пишет Шортер [20]. В итоге, когда доверие к психоанализу в 1960 гг. ослабло из-за недостатка доказанных результатов, у психиатров не было ничего, чем его можно было заменить в качестве эпистемологического основания для работы с болезнью.

В создании методологического хаоса вокруг темы шизофрении есть и вина фрейдистов. Во многом благодаря американским приверженцам психоанализа шизофрения превратилась в пресловутую "помойку диагнозов". Для психоаналитиков середины века "шизофрения" стала универсальным обозначением тех случаев, когда с пациентом невозможно работать по канонам психоанализа. Если не невротик, значит, шизофреник.

Психоанализ, конечно, не игнорировал шизофрению. В психоанализе шизофрения понималась как результат перенаправления либидонозной энергии с внешнего мира на внутренний. Либидо шизофреника замкнуто на его self. Это не значит, что он влюблен в себя и стал сам для себя объектом эротического влечения. Это значит, что внутриспсихическая реальность стала для него важнее объективной реальности мира людей.

Блэйлер в принципе был не против такого прочтения шизофрении. Он сам считал себя приверженцем концепции Фрейда [21]. Концепция эта никогда не отрицала существование биологического аспекта психопатологии, но все внимание врачей вводило в сторону психологической надстройки. Слово "шизофрения" звучит столь не биологично, потому что оно проросло на одной почве с учением о бессознательном. В психоаналитической трактовке шизофрения – это состояние, в котором бессознательное тотально овладевает человеком.

IV

Упомянув о существовании латентной разновидности шизофрении, Блэйлер посеял ветер. Буря не утихнет, видимо, никогда. Во всяком случае пока психиатрия будет держаться за феноменологию Ясперса, нагромождение терминов, которыми пытаются одновременно обозначить болезнь и не-болезнь, будет только расти. "Амбулаторная", "псевдоневротическая", "неврозоподобная", "периодическая", "мягкая", "несостоявшаяся", "амортизированная", "нерегрессивная", "вялотекущая", "шизофрения без шизофрении" – фантазия настолько свободна от ограничений, насколько бессмысленны попытки одним махом и дать имя предмету, и заявить, что конкретного предмета не существует. Болезнь, которая существует только в зачаточном состоянии, на предромальном этапе, без болезненных проявлений – понятно, почему антипсихиатры с особенным энтузиазмом набрасываются на факт использования такого диагноза. Все старания объяснить, каким образом нечто может существовать без каких-либо атрибутов существования, никак себя не проявляя, но при этом являясь отдельной сущностью, похожи на интеллектуальное фокусничество.

Вот пример типичной серьезности стиля в сочетании с разочаровывающим содержанием. Официальный документ, глоссарий ВОЗ 1974 г. говорит о латентной шизофрении так:

*"Невозможно дать приемлемое для всех описание этого состояния. Его применение не рекомендуется, но нижеследующее описание дается для тех, кто верит в его полезность. Эта форма характеризуется эксцентричным или непоследовательным поведением и аномалиями аффекта, что заставляет предполагать шизофрению, хотя не существует какого-либо симптома, типичного для шизофрении"* [22].

Феноменологический подход обрекает психиатров на подобного рода блуждания в лабиринте слов. Все потому, что нозологические границы в психиатрии второй половины XX в. слабо отличаются от границ созвездий. Карта звездного неба придумана людьми и отражает традицию восприятия, а не физически существующие границы территорий в космосе. Другое дело – карта островов. Граница острова очерчена са-

мой природой и от картографа требуется с минимальной погрешностью эту границу зафиксировать.

Биологическая психиатрия похожа на картографа, который работает с данным ему материальным объектом. С чем работает феноменолог не совсем понятно. Есть версия, что то, о чем говорит феноменология, вовсе не существует (см. элиминативный материализм). Смирненное признание того, что сознание человека до сих пор остается тайной или, как минимум, остро дискуссионной проблемой, освободит ресурсы на работу с мозгом как с доступной вещью, открытой для объективного наблюдения.

В объективации человека, в опредмечивании его психической жизни видят угрозу дегуманизации, несущую с собой унижение индивидуальности и в худшем случае открывающую путь к манипуляции людьми как инструментами для любых, например политических, целей. Однако история XX в. показывает, что наибольшая свобода для злоупотреблений в области психиатрии возникает тогда, когда в руках врачебного сообщества оказываются наименее конкретные представления о диагностике и лечении. Чем шире пространство для интерпретаций смысла симптомов и чем больше возможностей для спекулятивных размышлений о ментальной "норме", тем сильнее угроза использования психиатрии с неэтичными целями. Неэтичны не только политические репрессии или уголовные преступления, жертвой которых становится пациент. Неэтично, когда врач хотя бы в малейшей степени позволяет себе занимать позицию аудитора и судьи чужого жизненного опыта. Точка, в которой субъективность врача соприкасается с субъективностью пациента, есть то самое место, в котором психиатр, в силу особенностей своей социальной роли, к сожалению, довольно часто ведет себя как власть имеющий. В этом один из источников силы культурного мифа о психиатре-садисте, Прокрусте, подгоняющем людей под свои стандарты.

Врачебная мудрость "шизофрению узнают по запаху" (т. е. интуитивно), в действительности, не мудрость, а признание слабости. Научная медицина во всех своих специализациях стремится сократить влияние фак-

тора интуиции. В этом отличие научной медицины от экстрасенсорики и чародейства.

Но, если феноменологическая парадигма способствует диагностике "по запаху" и бесконечной перетасовке слов и понятий, то, видимо, отношение к традиционной диагностике нужно пересмотреть.

**Подготовил: Филиппов Д.С.**

#### **Источники:**

- 1 — Freedman R. et al. The Initial Field Trials of DSM-5: New Blooms and Old Thorns. *Am J Psychiatry* 170:1, January 2013
- 2 — Nuttall J. The inter-rater reliability of the diagnosis of surgical site infection in the context of a clinical trial. *Bone Joint Res* 2016;5:347–352
- 3 — Khan, L. et al. Inter-Rater Reliability between Musculoskeletal Radiologists and Orthopedic Surgeons on Computed Tomography Imaging Features of Spinal Metastases. *Current Oncology* 18.6 (2011)
- 4 — Skre, I. et al. (1991), High interrater reliability for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R Axis I (SCID-I). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84: 167–173.
- 5 — Tolin D.F. et al. Psychometric Properties of a Structured Diagnostic Interview for DSM-5 Anxiety, Mood, and Obsessive-Compulsive and Related Disorders. Assessment. First published: 17.03.2016
- 6 — Bentall R.P. Would a rose, by any other name, smell sweeter? *Psychological Medicine*. Volume 43, Issue 7 July 2013, pp. 1560-1562
- 7 — Lasalvia A. et al. Should the label «schizophrenia» be abandoned? *Schizophr Res*. 2015 Mar;162(1-3):276-84
- 8 — Elison N. et al. Renaming schizophrenia to reduce stigma: comparison with the case of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* Apr 2015, 206 (4) 341-342
- 9 — Kim HD. Changing name of epilepsy in Korea; cerebroelectric disorder (noi-jeon-jeung, 뇌전증): my epilepsy story. *Epilepsia*. 2014 Mar;55(3):384-6
- 10 — Sartorius N. et al. Name Change for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 40, Issue 2, 1 March 2014, 255–258
- 11 — George B. et al. Psychosis susceptibility syndrome: an alternative name for schizophrenia *The Lancet Psychiatry*, July 2014, Volume 1, Issue 2, 110-111

12 — Levin T. Schizophrenia should be re-named to help educate patients and the public. *Int J Soc Psychiatry*. 2006 Jul;52(4):324-31

13 — van Os J. 'Salience syndrome' replaces 'schizophrenia' in DSM-V and ICD-11: psychiatry's evidence-based entry into the 21st century? *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120: 363–72

14 — Kim, Y., Berrios, G.E., 2001. Impact of the term schizophrenia on the culture of ideograph: the Japanese experience. *Schizophr. Bull.* 27, 181–185.

15 — Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., Tandon, R., 2011. Schizophrenia, "just the facts": moving ahead with the schizophrenia concept. *Schizophr. Res.* 127, 3–13.

16 — George, B., 2012. What's in a name? *Stigma Res. Action* 2, 119–122.

17 — Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M (2009). Schizophrenia and violence: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine* 6, e1000120

18 — Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):4-12.

19 — Интервью Madness Radio, 21.03.2016

20 — Shorter E. *How Everyone Became Depressed*. New York, 2013 P. 194

21 — Жан Гаррабе *История шизофрении* М., СПб., 2000

## РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИКИ В ПСИХИАТРИИ

Последние годы слово "эпигенетика" все чаще встречается в статьях, посвященных различным сферам медицины. Эпигенетике посвящаются конференции, в т.ч. и в России. И для того, чтобы не ударить в грязь лицом, пытаясь поддержать очередную светскую беседу, оказавшись на таком мероприятии, мы решили, что пора, наконец, разобраться, что же это такое.

Эпигенетика — область генетики, исследующая принципы наследования и про-

цессы изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими последовательности ДНК. Для того чтобы понять это, стоит лишь представить перед собой текст (**Рис. 1**). В нетронutom виде, при хорошем зрении и освещении мы способны увидеть любой из его фрагментов, а при желании даже прочесть целиком. Однако, если пролить на него чернила, определенная часть текста будет недоступна для считывания и картина, которую мы представим, прочитав оставшийся фрагмент может разительно отличаться от той, что предстает перед нами при прочтении полной версии.



**Рис. 1** Экспрессия портала «Психиатрия & Нейронауки»

Примерно таким образом работают различные эпигенетические механизмы. Среди них можно выделить основные процессы:

- Метилирование ДНК;
- Модификация гистонов (метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и

рибозилирование). Эти процессы могут контролировать экспрессию белка, поддерживать структуру хроматина, инактивировать X-хромосому. Последний механизм связан с гендерными различиями в проявлениях многих нозологий (подробнее: Вклад

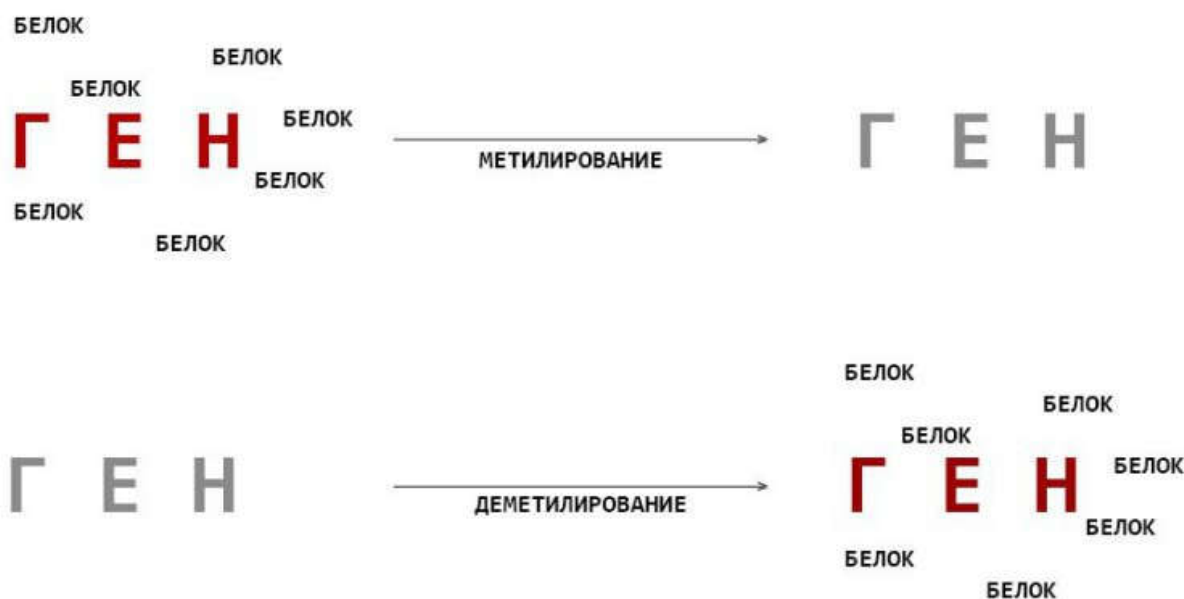
нейроиммунологии и нейроэпигенетики в формировании половых различий мозга);

- Ремоделирование хроматина. Хроматин не однороден по своей структуре. Он выступает в различных формах упаковки — от фибриллы высококонденсированного хроматина (известного как гетерохроматин) до менее компактизированной формы, где гены обычно экспрессируются (известной как эухроматин);
- Прионные механизмы, известные всем по ужасным заболеваниям, которые они вызывают (куру, фатальная семейная бессонница и т.д.). Эти механизмы связаны с тем, что прионные белки обладают аномальной трёхмерной структурой и способны катализировать структурное превращение гомологичных им нормальных белков в себе подобный (прионный) белок, присоединяясь к белку-мишени и изменяя его конформацию;
- Системы структурной наследственности;
- МикроРНК: некодирующие небольшие отрезки РНК, которые могут изменять ста-

бильность и трансляцию мРНК. Ученые признают роль микроРНК в дендритогенезе, формировании памяти. У пациентов с шизофренией обнаруживалось изменение в экспрессии микроРНК.

Результаты этих влияний могут быть разными. Это активация определенных генов и ингибирование других, а также регуляция уровня экспрессии того или иного гена.

Самым изученным эпигенетическим механизмом является метилирование ДНК. Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину. Если этот процесс происходит в промоторной зоне гена, то это, как правило, приводит к супрессии соответствующего гена. Метилированный цитозин может затем окисляться особыми ферментами, что в конечном итоге приводит к его деметилированию обратно в цитозин, после чего ген вновь может свободно экспрессироваться (**Рис. 2**).



**Рис. 2.** Эффект метилирования ДНК

Этот механизм наблюдался в серии клинических испытаний, проведенных в конце 1960-х годов с целью поиска лучшей терапии для больных шизофренией (Parketal., 1965; Antunetal., 1971; обзор в работе Costaetal., 2002). Основанием для проведения экспериментов послужил следующий довод: галоперидол блокирует дофаминовые рецепторы, следовательно, если в го-

ловном мозге произойдет снижение дофамина, стоит ожидать улучшения состояния. Для этого больным шизофренией и контрольной группе давали в большом количестве метионин, который повышает уровень ферментов метаболизирующих дофамин посредством его метилирования. Однако вместо ожидаемого улучшения пациенты демонстрировали обострение

симптоматики. Первым предположением было то, что метионин индуцировал синтез одного из метаболитов дофамина, способного вызвать психотический эпизод. Однако уровни различных метаболитов оставались неизменными. Механизм метионин-обусловленного рецидива психотических симптомов на самом деле был связан с изменением экспрессии определенных генов, в частности гена белка рилина, колебания уровня которого коррелируют с выраженностью психотических проявлений при шизофрении и биполярном расстройстве. Позже был изучен интересный факт. Некоторые лекарства (такие как вальпроевая кислота, клозапин, сульпирид) помимо своих рецепторных влияний, также действуют и на эпигенетические механизмы, приводя к деметилированию ДНК, а соответственно к активации экспрессии гена, что является дополнительным путем воздействия на продуктивную симптоматику. Вышеупомянутые процессы метилирования причастны также к механизмам формирования долговременной памяти.

Одним из самых важных и интересных моментов являются пути воздействия на эпигенетические механизмы, потому как здесь эпигенетика делает попытки примирить двух самых заклятых врагов: генетические и средовые факторы. Как показал описанный выше опыт, на работу генетического материала можно воздействовать извне, и это могут быть не только химические вещества, влияния оказывают также и психосоциальные факторы: экстремальные ситуации, обучение, психотерапия. Однако, диапазон в котором эти внешние влияния будут работать все же зависит от генетической предрасположенности.

Так, в исследованиях на грызунах было обнаружено, что постоянное воздействие нескольких форм стрессовых факторов вызывает изменение структуры хроматина в головном мозге. Один вид модификаций отмечался во всех случаях: хронический стресс вызывает изменение общего клеточного уровня ацетилированных или метилированных гистонов в определенных участках лимбической области головного мозга. Эти выявляемые во всех случаях изменения, возможно, отражают общегеномный сдвиг в сторону усиления или, наоборот, ограничения уровня активности хроматина. Другой

тип модификаций является характерным для определенных локусов и представляет собой изменение в ацетилировании или метилировании гистонов или в метилировании ДНК, происходящее на уровне определенного гена, опосредованное изменением его экспрессии. Интересно, что многие из этих специфических для локусов изменений являются препятствием для случайных глобальных модификаций.

Подобная эпигенетическая регуляция стрессовых реакций проиллюстрирована в одной из работ, посвященной депрессии. При хроническом социальном стрессе у мышей с повышенной восприимчивостью манифестировал депрессивноподобный синдром, в то время как у мышей с нормальной восприимчивостью симптоматика заболевания не развивалась, несмотря на подверженность тому же уровню стресса. Было доказано, что подобный уровень восприимчивости частично регулируется изменениями в гистонном ацетилировании и деметилировании в центре удовольствия.

При повышении общего уровня ацетилирования гистонов, обеспечивается устойчивость к стрессу, снижает восприимчивость к социальным факторам и вызывает реакцию, сходную с действием антидепрессантов. Деметилирование в этом случае, напротив, обладает патологическим действием.

Существуют веские доказательства значимости эпигенетических модификаций, происходящих на раннем периоде жизни и вызывающих повышенную чувствительность к стрессу в течение всей жизни. Эксперименты на крысах показали, что у мышат, выросших в условиях недостатка материнской заботы, был обнаружен повышенный уровень реакции на стресс, а также повышенный уровень тревожности во взрослом возрасте по сравнению с грызунами, получившими материнский уход в достаточном количестве.

Традиционно для каждого текста хоть как-то связанного с биологической психиатрией мы просто обязаны упомянуть Амигдалу, тем более что она этого заслуживает. Амигдала является центром обработки информации из окружающей среды и трансформирования ее в воспоминания с по-

мощью молекулярных механизмов. Двумя важными аспектами этого процесса является обработка устрашающих сигналов и стимулов вознаграждения: миндалина помнит, чего нужно бояться, а к чему стремиться, и поэтому играет важную роль в развитии тревожных расстройств и расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами. Животные модели предполагают, что, как только формируются реакции страха или вознаграждения, образуются и новые синапсы, связанные с этими реакциями, существование которых становится постоянным и необратимым. Во время восстановления после таких событий с помощью процессов обучения, описанные связи не теряются, однако появляются новые синапсы, которые блокируют работу первых. Это требует долгосрочного потенцирования NMDA-рецепторов, а также включения определенных эпигенетических механизмов ответственных за дендритообразование. Психотерапия и психофармакотерапия, воздействуя на эти мишени, могут способствовать формированию этих новых синапсов, которые блокируют воспоминания о страхе или награде. Вот очевидное объяснение не только того, как психотерапия может гипотетически изменять симптомы, изменяя схемы нейронов, но также и то, как сочетание лекарств, которые способствуют нейротрансмиссии NMDA, потенциально может повысить эффективность психотерапии и таким образом ускорить выздоровление.

В настоящее время психотерапия может быть концептуализирована не только ее классическими психодинамическими принципами, но и как нейробиологический зонд, способный индуцировать эпигенетические изменения в схемах головного моз-

га, мало чем отличающийся от конечных действий психотропных препаратов. Оценка эпигенетических изменений в мозге живого человека вряд ли будет возможна в ближайшее время, однако возможна оценка периферических клеток, таких как лимфоциты, для того чтобы уже сейчас на объективном уровне оценивать результаты психотерапевтических воздействий.

**Подготовила:** Чеснокова О.И.

#### **Источники:**

- 1 — Stahl S. M. *Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs* // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2012. – Т. 37. – №. 3. – С. 249-253.
- 2 — Peedicayil J. *Role of epigenetics in pharmacotherapy, psychotherapy and nutritional management of mental disorders* // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2012. – Т. 37. – №. 5. – С. 499-501.
- 3 — Tsankova N. et al. *Epigenetic regulation in psychiatric disorders* // *Nature reviews Neuroscience*. – 2007. – Т. 8. – №. 5. – С. 355.
- 4 — Nestler E. J. et al. *Neurobiology of depression* // *Neuron*. – 2002. – Т. 34. – №. 1. – С. 13-25.
- 5 — Нестерович А. Н. *Эпигенетические аспекты этиопатогенеза шизофрении* // *Медицинские новости*. – 2012. – №. 10.
- 6 — Чуриков Н. А. *Молекулярные механизмы эпигенетики (обзор)* // *Биохимия*. – 2005. – Т. 70. – №. 4. – С. 493-513.
- 7 — Costa E. et al. *REELIN and Schizophrenia* // *Molecular interventions*. – 2002. – Т. 2. – №. 1. – С. 47.

## **ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ 2017 ГОДА В ОБЛАСТИ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ**

Октябрь это не только время отвратительной погоды и празднования Хэллоуина, это еще месяц, в котором можно познакомиться с самыми прорывными открытиями в различных сферах науки, удостоенных Нобелевской премии. Мы, безусловно, радуемся каждому из них, но

самый искренний и непритворный интерес для нас и, скорее всего, многих читателей, вызывает награда в области физиологии и медицины. Традиционно, именно эта категория объявляется первой в ходе “нобелевской недели”, и в этом году почетного звания лауреатов удостоились ученые из США Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг (**Рис. 1**) за «открытие молекулярных ме-





**Рис. 1.** Слева направо: Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг

Попробуем разобраться, что же удивительного в этом открытии и причем здесь психиатрия и нейронауки.

### Начнем по порядку

Все началось еще со времен походов Александра Македонского, когда впервые были описаны изменения положения листьев тамаринда (*Tamarindus indicus*) в течение дня. В XVIII астроном с великолепным именем Жан-Жак Дорту́ де Меран, изучает растение мимозы, и обнаруживает, что в течение суток растение меняет свой внешний вид: под действием дневного света листья раскрываются, а в темноте закрываются. Он задается вопросом: что произойдет, если растение будет помещено в постоянную темноту. Оказалось, что независимо от наличия солнечного света листья продолжали раскрывать и закрывать листочки в прежнем режиме. У растений, казалось, были свои биологические часы.

В дальнейшем другие исследователи обнаружили, что и животные и люди также имеют биологические часы, которые адап-

тируют физиологические изменения к суточным колебаниям. Этот феномен был назван циркадианным ритмом (от лат. *circa* — около, кругом и лат. *dies* — день). В 1880 году Чарльз Дарвин и его сын Фрэнсис сделали предположение о наследственной природе циркадных ритмов, которое было подтверждено опытами, со скрещиванием различных сортов фасоли, периоды циркадных ритмов которых различались. У гибридов длина периода отличалась от длины периода у обоих родителей.

В 1972 году группа ученых доказала, что дневной свет оказывает свое влияние на биологические ритмы посредством воздействия на зрительные рецепторы, которые посылают сигналы в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, тем самым определяя роль экзогенных факторов.

Эндогенная природа циркадных ритмов была окончательно подтверждена в 1984 году во время опытов с грибами вида *Neurospora crassa*, проведенными в космосе. Эти опыты показали независимость околосуточных ритмов от

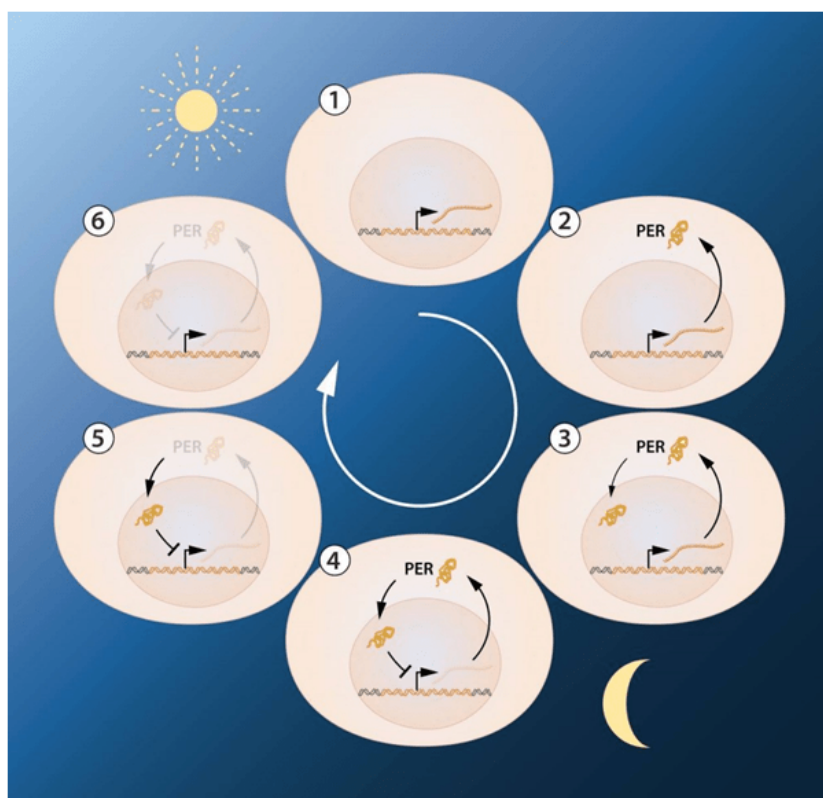
геофизических сигналов, связанных с вращением Земли вокруг своей оси. Однако то, как именно работают внутренние циркадианные биологические часы, долгое время оставалось загадкой.

В 1970-е годы Сеймур Бензер и его ученик Рональд Конопка изучали, можно ли идентифицировать гены, которые контролируют циркадный ритм у плодовых мух. Они продемонстрировали, что мутации неизвестного гена нарушают циркадные часы мух. Неизвестный ген получил название ген периода — *Per* (от англ. *period*). Но как этот ген влияет на циркадный ритм?

Нобелевские лауреаты этого года, которые также изучали плодовых мушек, решили ответить на этот вопрос. В 1984 году Джеффри Холл и Майкл Росбаш, работающие в тесном сотрудничестве в Университете

Брандейса в Бостоне, и Майкл Янг из Университета Рокфеллера в Нью-Йорке, смогли выделить ген периода. Затем Джеффри Холл и Майкл Росбаш обнаружили, что *PER*, белок, кодируемый геном периода, накапливается в течение ночи и деградирует в течение дня. Таким образом, уровни белка *PER* колеблются в течение 24-часового цикла, синхронно с циркадным ритмом.

Следующая ключевая цель заключалась в том, чтобы понять, как могут возникать и поддерживаться подобные колебания. Джеффри Холл и Майкл Росбаш предположили, что белок *PER* блокирует активность гена периода. Они полагали, что с помощью механизма отрицательной обратной связи белок *PER* может препятствовать собственному синтезу и тем самым регулировать свой уровень в непрерывном циклическом ритме (**Рис. 2а**).



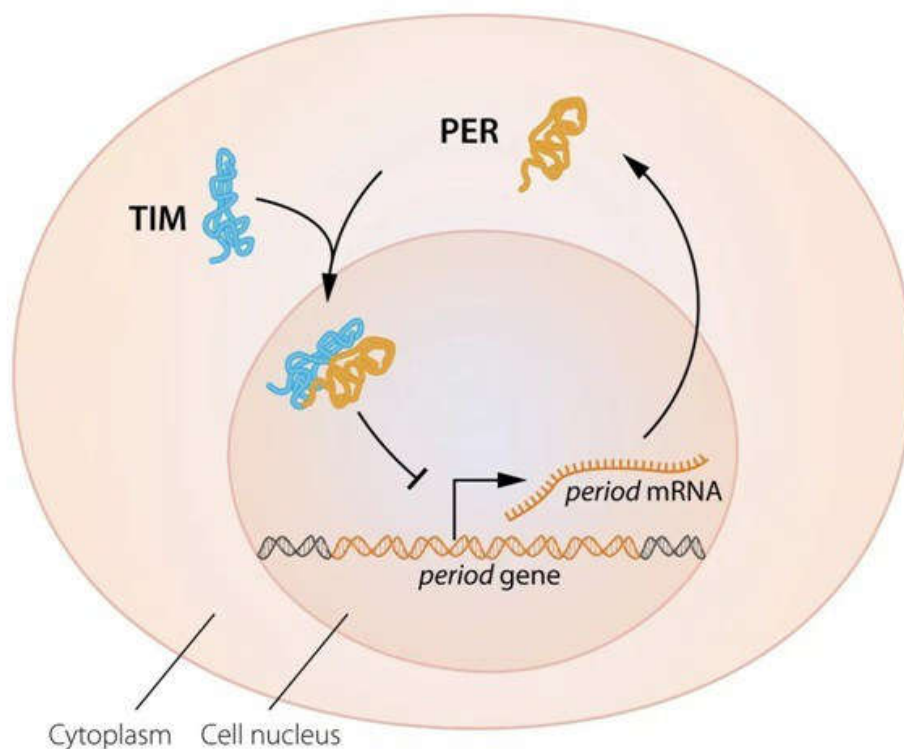
**Рис. 2а. Упрощенная иллюстрация влияния отрицательной обратной связи на экспрессию гена *period*.** На рисунке показана хронология событий в течение 24 часового цикла. Когда ген периода активен, происходит синтез соответствующей мРНК. мРНК переносится в цитоплазму клетки и служит в качестве матрицы для синтеза белка *PER*. Белок *PER* накапливается в ядре клетки, оказывая блокирующее влияние на ген периода. Это приводит к тормозному механизму отрицательной обратной связи, который лежит в основе циркадного ритма.

Модель выглядела очень достойно, но не доставало некоторых значимых частей головоломки. Чтобы заблокировать активность

гена периода, белок *PER*, который продуцируется в цитоплазме, должен был бы достигнуть клеточного ядра, где расположен

генетический материал. Джеффри Холл и Майкл Росбаш показали, что белок PER накапливается в ядре ночью, но как он туда попадает? В 1994 году Майкл Янг обнаружил второй «часовой ген» циркадного ритма, *timeless*, кодирующий белок TIM, который требовался для нормального циркадного ритма. Майкл Янг показал, что когда белок TIM связан с белком PER, оба белка могут проникать в ядро клетки, где они бло-

кируют активность гена *Per*, таким образом замыкая ингибирующую петлю обратной связи (Рис. 2b). Майкл Янг идентифицировал ещё один ген, *doubletime*, кодирующий белок DBT, который задерживал накопление белка PER. Совместное действие обнаруженных генов обеспечило понимание того, как корректируется циркадный ритм для более точного соответствия 24-часовому циклу.



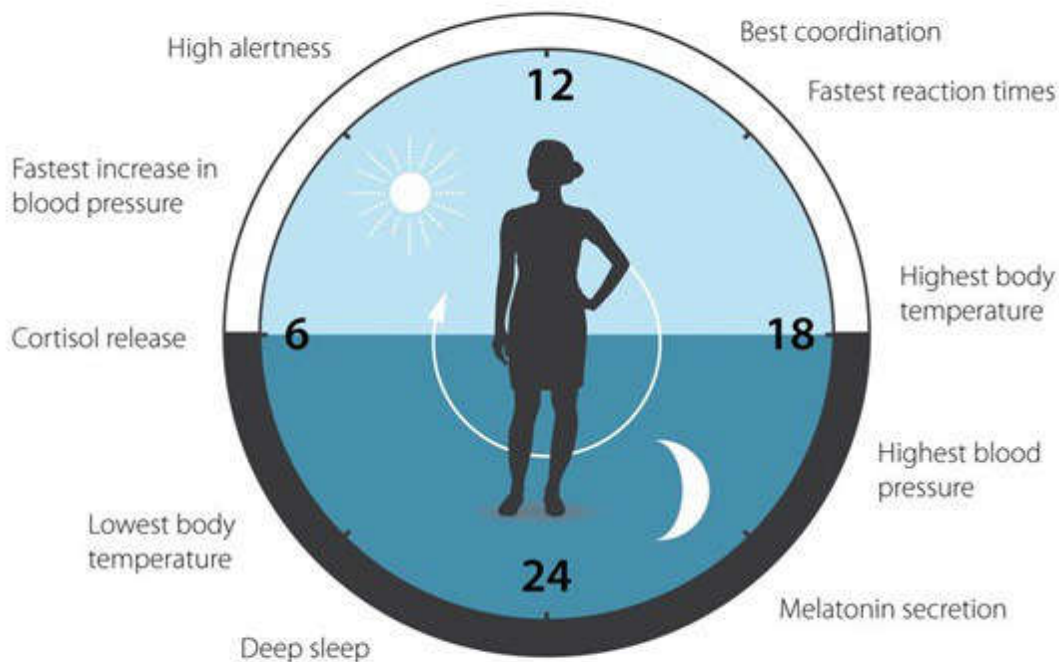
copyright © The Nobel Committee for Physiology or Medicine, Illustration: Marcus Karlén

**Рис. 2b.** Упрощенная иллюстрация молекулярных компонентов циркадных часов.

В последующие годы были выяснены другие молекулярные компоненты механизма, объясняющие его стабильность и функционирование. Были определены специфичные для разных биологических видов гены, а также дополнительные белки, необходимые для активации гена *Per*, а также механизм, посредством которого свет синхронизирует цикл.

Биологические часы задействованы во многих аспектах нашей сложной физиологии. Теперь мы знаем, что все многоклеточные организмы, включая людей, используют аналогичный механизм для контроля циркадных ритмов. Большая часть наших генов регулируется биологическими часами и, следовательно, тщательно откалиброван-

ный циркадный ритм адаптирует нашу физиологию к различным этапам дня (**Рис. 3**). Данная область является действительно важной для понимания механизмов развития многих расстройств, в том числе и психических. Среди них, связанное с нарушением циклической выработки вазопрессина недержание мочи, аффективные расстройства, которые своей динамикой и клиникой отражают подверженность циркадным ритмам, различные нарушения сна и многие другие. Благодаря этому открытию, циркадная биология превратилась в обширную и динамично развивающуюся область исследований, что не может не повлиять благотворно на наше здоровье и благополучие.



**Рис. 3.** Циркадные часы предвосхищают и адаптируют нашу физиологию к различным этапам дня. Наши биологические часы помогают регулировать сон, питание, высвобождение гормонов, кровяное давление и температуру тела.

**Подготовила:** Чеснокова О. И.

**Источники:**

[www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2017/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html)  
 Moore MD R. Y. *Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications* // *Annual review of medicine*. – 1997. – Т. 48. – №. 1. – С. 253-266.

Мосолов С. Н. *Хронобиологическая модель развития аффективных расстройств* // *Хронобиологическая теория аффективных расстройств*. – 2014. – С. 8-51.  
 Moore-Ede M. C., Wassmer G. *Neurospora circadian rhythms in space: a reexamination of the endogenous-exogenous question* // *Science*. – 1984. – Т. 225. – №. 1313. – С. 232-234.

**НЕЙРОГЕНЕЗ И РОСТРАЛЬНЫЙ МИГРАЦИОННЫЙ ТРАКТ**

**Н**ейрогенез – это процесс образования нейронов. Функционирует он примерно также, как и образование кровяных тел: есть пул клеток предшественников нейронов, происходит их пролиферация, далее происходит их развитие и дифференцировка, а кончается все это образованием нового нейрона, интегриро-

ванного в нейрональную сеть. Понятное дело, что этот процесс наиболее активен во время пренатального развития, но все же некоторая его активность наблюдается и у взрослых. В данной статье речь пойдет именно про нейрогенез у взрослых, эмбрионального же развития касаться в основном не будем.

Нейрогенез у взрослых организмов был обнаружен сравнительно недавно (только в последние десятилетия), в основном благодаря развитию иммуногистохимических



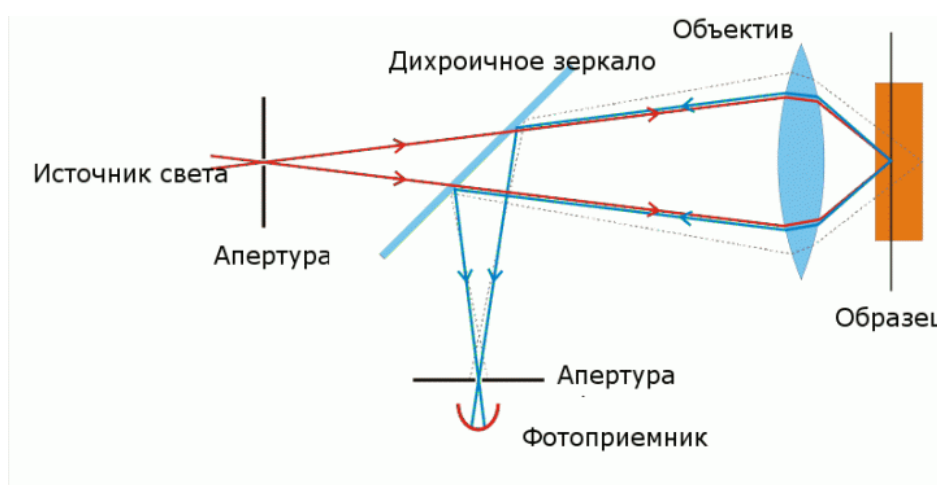
методов и конфокальной микроскопии. Сначала выявили постнатальный нейрогенез у птиц, затем у млекопитающих и только потом уже у человека [1].

### Методы исследования нейрогенеза

Иммуногистохимическое исследование — метод микроскопического исследования тканей, обеспечивающий наиболее специфическое выявление в них искомым веществ и основанный на обработке срезов маркированными специфическими антителами к выявляемому веществу, которое в данной ситуации служит антигеном. Метод бывает прямой и непрямой. Прямой осно-

ван на реакции специфического связывания маркированных антител непосредственно с антигеном. При непрямом сначала с антигеном связываются антитела, а уже потом с антителами маркированные антитела.

Конфокальная микроскопия — разновидность световой оптической микроскопии, обладающей значительным контрастом и пространственным разрешением по сравнению с классической световой микроскопией. По сути, такой эффект достигается за счет контролируемого ограничения глубины фокуса оптической системы (**Схема 1**).



**Схема 1**

Но что же все искали в клетках, участвующих в нейрогенезе? А искать нужно белок даблкортин (DCX). Этот белок ассоциирован с микротрубочками и экспрессируется практически всеми незрелыми нейронами. Нейрональные клетки-предшественники начинают производить DCX вскоре после входа в клеточный цикл с затуханием экспрессии через 2-3 недели, ко времени окончательного превращения в развитые нейроны.

Имеется также еще один способ изучения нейрогенеза. Заключается он в использовании бромдезоксипуридина (BrdU). Он является синтетическим нуклеозидом, аналогом тимидина, используемым для выявления пролиферирующих клеток в живых тканях, а также для изучения репликации ДНК. Бромдезоксипуридин способен заменять тимидин в процессе репликации ДНК, встраиваясь в новую ДНК. Иммуногистохимическое ок-

рашивание с антителами к бромдезоксипуридину позволяют обнаружить включенный модифицированный нуклеозид, тем самым выявляя пролиферирующие клетки [2,3,4].

Но где же находятся эти пулы стволовых клеток? Есть два основных места: субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярная зона.

### Субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа

Субгранулярная зона зубчатой извилины гиппокампа — область мозга, расположенная между слоем гранулярных клеток и хилусом зубчатой извилины гиппокампа. В субгранулярной зоне происходит постнатальный («взрослый») нейрогенез — образование новых нейронов из полипотентных клеток-предшественников [5].

### Субвентрикулярная зона

Субвентрикулярная зона – это область первичной миграции нейро- и глиобластов из вентрикулярной герминативной зоны. Субвентрикулярная зона простирается вдоль большей части латерально расположенной

внутренней поверхности боковых желудочков мозга. Наряду с субгранулярной зоной зубчатой извилины гиппокампа, субвентрикулярная зона является источником новых нейронов на протяжении всей взрослой жизни организма (Рис. 1).

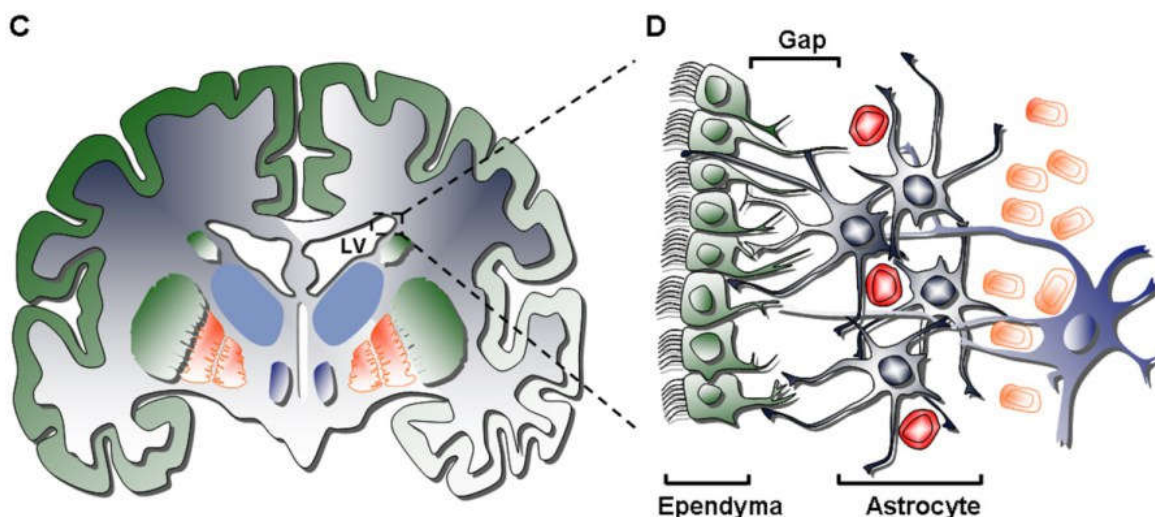


Рис. 1

Выделяется 4 типа клеток субвентрикулярной зоны:

- 1) Реснитчатые эпендимциты типа E
- 2) Пролиферирующие нейробласты типа A
- 3) Медленно пролиферирующие клетки типа B
- 4) Активно пролиферирующие клетки типа C

Реснитчатые эпендимциты типа E обращены в полость желудочка и стимулируют циркуляцию цереброспинальной жидкости. Пролиферирующие нейробласты типа A объединяются в цепочки и мигрируют по направлению в обонятельной луковице. Медленно пролиферирующие клетки типа B образуют глиальные трубки, внутри которых происходит миграция нейробластов типа A. Активно пролиферирующие клетки типа C образуют скопления между цепочками клеток A [6].

#### Ростральный миграционный тракт

Ростральный миграционный тракт – это путь по которому нейробласты мигрируют из субвентрикулярной зоны в обонятельную луковицу. Зарождение новых клеток в субвентрикулярной зоне и их миграция по ро-

стральному миграционному потоку происходит на всем протяжении взрослой жизни организма.

Группы нейробластов мигрируют цепочками, продвигаясь по глиальным трубкам, образованным астроцитарными клетками и их отростками. Лишь достигнув середины обонятельной луковицы, цепочки новорожденных нейронов распадаются и клетки начинают радиальную миграцию. Так они достигают верхних клеточных слоев, где происходит их окончательная дифференциация. Рассеивание цепочек нейробластов инициируется протеинами рилин и тенасцином, а сам процесс радиальной миграции зависит от наличия тенасцина-R. Большое количество новых нейронов отмирает вскоре после окончания миграции. В долгосрочной перспективе, около 50 % оставшихся клеток также отмирают, даже после успешного приживания в гранулярном и перигломерулярном слоях и установления связей с другими клетками [7].

Функциональное значение нейрогенеза – это все еще дискуссионный вопрос, вдруг он является просто сбоем механизма эмбрионального развития? Но все же считается (и вполне обосновано), что нейрогенез способствует пластичности биологических

нейронных сетей. Например, молодые гранулярные клетки в зубчатой извилине имеют более низкий порог долговременной потенциации, чем старые клетки [8].

### Регуляция нейрогенеза

Но что же регулирует процесс нейрогенеза у взрослых? Почему у нас нет бесконечно делящихся нейронов и наш мозг не разрастается до того, что перекрывает все пути циркуляции ликвора? Факторы ответственные за этот процесс весьма многочисленны, вот лишь некоторые из них: гормоны, факторы роста, различные нейротрансмиттеры, цитокины, электрофизиологическая активность. Ниже мы рассмотрим эти процессы чуть более подробно.

С помощью различных манипуляций с дофамином учёным удалось влиять на интенсивность нейрогенеза. Что касается участия серотонина в нейрогенезе взрослого мозга, установлено его потенцирующее влияние на образование и трансформацию нейробластов в субвентрикулярной зоне гиппокампа. Активация 5-HT<sub>2C</sub> рецепторов в регионе сосудистого сплетения вдвое увеличивает пролиферацию прогениторов в субвентрикулярной зоне, тогда как блокада 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов ведет к аналогичному снижению числа пролиферирующих клеток в субгранулярной зоне гиппокампа. Более того, систематическое введение ингибиторов синтазы оксида азота увеличивает пролиферацию в субвентрикулярной зоне, но не в зубчатой извилине гиппокампа. ГАМК также усиливает нейрогенез, причём некоторые из его эффектов реализуются через белок CREB. Действие же глутамата двояко (он может как снижать, так и повышать пролиферацию и дифференцировку) и зависит от рецептора, с которым он связывается. Наконец можно обрадовать и тех, кто ищет параллели с болезнью Альцгеймера — ацетилхолин. Нарушение холинэргической иннервации снижает число образующихся нейронов, а усиление — наоборот.

PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide – «полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза»). Данный пептид реализует свои эффекты

через PAC1R рецептор. Стволовые клетки субвентрикулярной зоны при внесении агониста рецептора PAC1R пролиферировались *in vitro*, тогда как селективный антагонист PACAP тормозил этот процесс.

Также не следует забывать о *нейротрофинах*. Нейротрофины — семейство крупных полипептидов, которые регулируют выживание, развитие и согласованную функцию нейронов. Секретируемые нейрональными и васкулярными клетками нейротрофины выполняют сигнальную миссию в большом спектре физиологических процессов. Эффекты нейротрофинов осуществляются при их взаимодействии с тирозинкиназными рецепторами. Принципиально и то, что после соединения рецептора с лигандом запускается каскад сигнальных реакций, специфичных для этого контакта. Нейротрофины активируют тирозинкиназные рецепторы семейства Trk — trk-A, trk-B, trk-C.

Поскольку нейральные стволовые клетки способны дифференцироваться в различные типы – нейроны, олигодендроциты и глиальные клетки, вектор их трансформации, по-видимому, определяется специфическими путями сигнального контроля. Регуляция таких каскадных реакций зависит от ростовых и нейротрофических факторов. Выделяют основные соединения, которые играют роль в трансформации НСК: (1) нейротрофический фактор мозга (BDNF); (2) тромбоцитарный и эпидермальный факторы роста (PDGF/EGF); (3) трансформирующий ростовой фактор (TGF-beta1) и костный морфогенный белок (BMP); (4) группа, включающая интерлейкин-6 (IL-6), ингибирующий фактор лейкемии (LIF), реснитчатый нейротрофический фактор (CNTF). Эти вещества рассматриваются как лиганды, которые после соединения с рецептором индуцируют специфические сигнальные процессы. В результате экспрессируется активность внутриклеточных мессенджеров и далее — селективная активация транскрипторных факторов, в соответствии с функциональным назначением сигнала.

Реализация любых эффектов нейротрофинов осуществляется при участии тирозинкиназных рецепторов с последующим включением трансдукторных реакций. Актив-



вазия тирозинкиназных рецепторов стимулирует многовариантный каскад реакций, ведущих к образованию продуктов с последовательной экспрессией (фосфорилированием) новых белков. Результатом этих процессов оказывается рилизинг  $Ca^{++}$  в цитоплазме нейрона, торможение апоптоза и стимулирование выживания клеток. Далее, результатом трансдукторных реакций является перенос сигнала в ядро нейрона и стимуляция транскрипторных процессов, реализуемых на уровне ДНК, осуществляющих синтез продуктов, необходимых для функции клеток.

Активация тирозинкиназных рецепторов ведет к инициации молекулярных сигналов, нацеленных на экспрессию генов, кодирующих соответствующие функциональные белки. Активация Trks ведет к активации PLC- $\gamma$  (фосфолипаза C- $\gamma$ ), PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) и PIP2 (фосфатидинозитол 3,5-бисфосфат). Путь сигнальной регуляции, указанный в правой части рисунка, предусматривает после активации PLC- $\gamma$  образование DAG (диацилглицерол) и IP3 (инозитолтрифосфат). Молекулы, рассматриваемые как вторичные посредники, стимулируют активность PKC- $\delta$  (протеинкиназа- $\delta$ ) и увеличение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ ; эти процессы являются ключевыми в активации кальмодулина ( $CaM$ ), образования и дифференцировки нейронов. Еще один путь включает активацию молекул семейства Ras (небольшие G-белки гуанитидилтрифосфатазы), далее белки Raf-киназы, промотирующие, в свою очередь, фосфорилирование и активацию системы MAPK/ERK (MAPKs – митоген-активированные белки и ERK1/2 – внеклеточные сигнал-регулируемые киназы). Эти фосфорилированные белки транслоцируются далее в клеточное ядро, где они участвуют в активации транскрипторных факторов CREB, NF- $\kappa$ B, c-JUN (и др.), регулируя экспрессию генов, промотирующих формирование нейронов. Например, связывание нейротрофина NGF с рецептором TrkA в терминалях аксонов стимулирует рост последних как результат «прозванивания» цепочки ERK1/2- CREB. На культуре симпатических нейронов было установлено, что торможение сигнального пути Ras-PI3K-Akt снижает выживание трансформирующихся клеток после апоптоза. MAPK-ERK1/2 участвуют в нейрогенезе, контроли-

руя селекцию клеток путем индукции генов выживания и торможением проапоптотических белков. Ras также подавляет апоптоз через экспрессию PI3K-Akt, которые блокируют проапоптотические белки.

**Подготовил: Коровин А.С.**

**Источники:**

- 1 — Ming G. L., Song H. (2011). «Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions.». *Neuron* 70 (4): 687—702. DOI:10.1016/j.neuron.2011.05.001.
- 2 — Wilson G. D. et al. Measurement of cell kinetics in human tumours in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flow cytometry // *British journal of cancer*. — 1988.
- 3 — Gratzner H. G. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: a new reagent for detection of DNA replication // *Science*. — 1982
- 4 — Ikushima T., Wolff S. Sister chromatid exchanges induced by light flashes to 5-bromodeoxyuridine- and 5-iododeoxyuridine substituted Chinese hamster chromosomes // *Experimental cell research*.
- 5 — Oomen C. A., Girardi C. E., Cahyadi R., Verbeek E. C., Krugers H., Joëls M., Lucassen P. J. Opposite effects of early maternal deprivation on neurogenesis in male versus female rats. (англ.) // *Public Library of Science ONE*. — 2009. — Vol. 4, no. 1. — P. e3675. — DOI:10.1371/journal.pone.0003675.
- 6 — Abrous DN, Koehl M, Le Moal M. (2005) Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology.
- 7 — Roy NS, Wang S, Jiang L, et al (March 2000). «[10.1038/73119 In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus]». *Nat. Med.* 6 (3): 271–7. DOI:10.1038/73119.
- 8 — Lledo PM (2006). «Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits.». *NatRevNeurosci* 7 (3): 179-93.