

## ДАЙДЖЕСТ

### ДАЙДЖЕСТ: НОВІ ДАНІ ЩОДО ПАТОГЕНЕЗУ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ

За останні місяці опубліковано ряд статей, присвячених новій інформації щодо патогенезу психічних розладів. Ці дані стосувалися розладів сну, депресії, посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та аутизму і дозволили підійти до їх розуміння з іншої позиції. Так, Angoa-Perez із співавторами опублікували результати дослідження розвитку депресії на тваринній моделі і продемонстрували, що зміни рівня серотоніну є лише наслідком патологічних змін при депресії, а не головним чинником симптоматики. D. Sulzer із співавторами наводять дані автопсій дітей з аутизмом, в яких зазначає значне порушення елімінації непотрібних синаптичних зв'язків (прунінгу) при цьому захворюванні. Зміна актив-

ності ферменту, що регулює цей процес, може допомогти в його лікуванні. В двох нових статтях, опублікованих в журналі *Neurology*, вчені знайшли взаємозв'язок між інсомнією та атрофією кіркових ділянок мозку та між пробудженням у сплутаному стані та іншими проблемами зі сном і багатьма психічними розладами. Також на нещодавньому зібранні Американської психологічної асоціації було представлено дані 25-річного спостереження за станом здоров'я ветеранів війни у В'єтнамі. У більшості з учасників ПТСР мав хронічний перебіг, часто навіть із погіршенням стану, та був асоційований із дворазовим збільшенням смертності порівняно з ветеранами без ПТСР.

### ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ СЕРОТОНІНУ – НЕ ОСНОВНА ПРИЧИНА ДЕПРЕСІЇ

Група вчених під керівництвом Маріани Ангоа-Перес (Mariana Angoa-Perez) з медичного коледжу університету Уейна (Wayne State University School of Medicine) намагалася на тваринній моделі відповісти на запитання, чи дійсно недостача серотоніну є основним фактором розвитку депресії.

Для цього вчені генетично змінили групу мишей так, що вони перестали виробляти фермент триптофангіроксилазу-2 (TRH2). Цей фермент, як відомо, забезпечує біосинтез серотоніну в центральній нервовій системі, а втрата його каталітичної активності призводить до зниження продукції серотоніну та його вивільнення. За задумкою вчених, така маніпуляція повинна була показати певні зміни в поведінці мишей (рисунок).

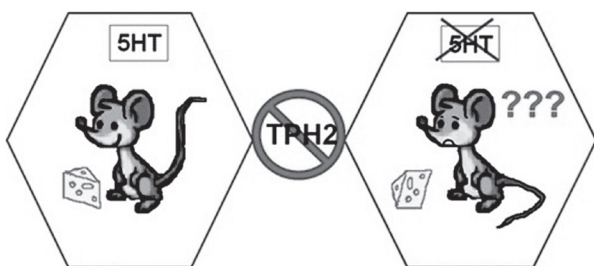


Рисунок. Схема експерименту (Angoa-Perez M. et al., 2014)

Проте результати продемонстрували, що поведінка таких мишей не відрізнялася від звичайних за будь-якими тестами на депресивно-подібну поведінку. Більше того, генетично модифіковані миші були більш резис-

тентними до розвитку такої поведінки, ніж контрольна група зі звичайних мишей.

Модифіковані миші як ціла група не відповіли на введення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) при проведенні тесту з утриманням за хвіст. Цей тест слугує для оцінки змін настрою у гризунів для демонстрації потенційного антидепресивного ефекту препаратів. У випадку наявності такого ефекту гризун менше часу проводить у знерухомленому стані. Проте у частини модифікованих мишей відповідь на введення СИЗС була подібною до такої у звичайних. Таким чином, навіть за відсутності TRH2 у частини мишей спостерігали антидепресивний ефект від препаратів, дія яких переважно спрямована на серотонін.

На думку дослідників, це свідчить про необхідність пошуку інших несеротонінових ділянок мозку, на які ці препарати можуть діяти. Це може дозволити розробити препарати, які будуть таргетно взаємодіяти з цими зонами та будуть більш ефективними у лікуванні депресії.

Як зазначають вчені, антидепресивну активність СИЗС проявляють не збільшенням концентрації серотоніну в синапсі, оскільки це досягається майже одразу після початку їх прийому, в той час як на практиці позитивний ефект від лікування спостерігається через декілька тижнів. Одна із гіпотез відзначає, що більшість антидепресантів діє шляхом змін в глутаматергічній нейропередачі, і саме завдяки цьому досягається їх головний ефект. СИЗС, наприклад, знижують активність NMDA рецепторів в мигдалині та гіпокампі. Таким чином, розробка препаратів, що прицільно діють на глутаматергічну систему, може дозволити досягти більшої успішності в лікуванні депресії.

### ДО АУТИЗМУ ПРИЗВОДИТЬ ПОРУШЕННЯ «ПРУНІНГУ»

У новій статті в журналі *Neuron*, опублікованій 22 серпня 2014 р., доктор Гуомей Танг (Guomei Tang) та співавтори повідомляють, що аутизм тісно пов'язаний з

порушенням синаптичного пруніну, процесу скорочення числа синапсів для видалення непотрібних зв'язків між нейронами. Цей дефект пов'язаний із надлишковим утво-

ренням специфічного ферменту. Як зазначають вчені, якщо цей факт знайде підтвердження – це дасть змогу терапії аутизму за допомогою імуносупресанту.

За даними співавтора статті доктора Девіда Сульцера (David Sulzer), зв'язок аутизму з багатьма генетичними і деякими факторами зовнішнього середовища добре відомий, але асоціація із цим біологічним корелятом досліджена вперше. Вчені ідентифікували потенційно важливий механізм на моделі мишей, залучений до підвищення активації ензиму mTOR.

Під час розвитку мозок формує синапси з «надлишком» для того, щоб сформувати нейронні контури, групи нейронів, об'єднані спільною функцією. «Зайві» синапси у нормі елімуються для корекції цих формувань. Постнатальне утворення синапсів переважає прунінг у ранньому віці, що зумовлює велику кількість збуджуваних синапсів, необхідних для формування нейронних контурів. У подальшому прунінг починає переважати над утворенням нових синапсів – це необхідно для забезпечення навчання («або використовуй, або втрачай» – головний принцип синаптичної пластичності).

Як виявилося, у осіб із аутизмом значно більше збуджуваних синапсів у головному мозку порівняно з одно-

літками. Для того, щоб зрозуміти механізм цього, вчені провели автопсію 13 дітей з аутизмом, що померли від різних причин, та порівняли результати з дітьми без аутизму.

В той час як у нормальному мозку у пізньому дитинстві за допомогою прунінгу втрачалось близько 50% дендритних шипиків (виріст, здатний утворювати синаптичні зв'язки) – у мозку дітей з аутизмом їх кількість скоротилась лише на 16%. Крім того, з'ясувалося, що нейрони дітей з аутизмом містили пошкоджені та старі компоненти, які не розчинилися за допомогою аутофагії.

На моделі мишей вчені знайшли кореляцію між підвищеною експресією ферменту mTOR, пов'язаного з нормальним процесом аутофагії, та вищою густиною дендритів. Пізніше підвищену експресію mTOR виявили у мозку дітей з аутизмом.

Вчені пішли далі і використали рапаміцин, який застосовується для імуносупресії та пригнічує експресію mTOR, на тваринних моделях аутизму та з'ясували, що він покращує прунінг та коригує аутично-подібну поведінку. Дослідники сподіваються, що їх експеримент дозволить в майбутньому розробити ефективне лікування аутизму.

## НИЗЬКА ЯКІСТЬ СНУ ПОВ'ЯЗАНА З КОРТИКАЛЬНОЮ АТРОФІЄЮ

Згідно з результатом дослідження, опублікованого 3 вересня 2014 р. в журналі *Neurology*, низька якість сну асоційована з атрофією мозку. Цей взаємозв'язок міцнішає з віком і не пояснюється простими змінами фізичної активності, індексу маси тіла (ІМТ) або артеріального тиску (АТ).

Як зазначають вчені, ця проблема вже висвітлювалася в кількох дослідженнях, але вони були одномоментними. В цій роботі, яка також включала осіб без проблем зі сном, аналізувалися зміни в мозковому об'ємі з часом.

В дослідженні взяли участі 147 осіб у віці 20–84 роки, які проходили по проекту «Cognition and Plasticity through the Lifespan». Учасники пройшли магнітно-резонансну томографію (МРТ) два рази, перший раз – між 2006 та 2009 рр., другий – між 2011 та 2012 рр. Якість сну вимірювали за допомогою Піттсбурзької шкали якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Inventory, PSQI). Зі шкали виокремлювали латентність сну (час, затрачений на засинання), тривалість сну та ефективність сну (відношення

часу, проведеного уві сні, до усього часу, проведеного в ліжку вночі).

Отримані дані показали, що у 35% учасників якість сну була низькою, з середньою кількістю набраних по шкалі PSQI балів – 8,5. У цих осіб виявили достовірне зниження об'єму у правій верхній фронтальній корі у крос-секційному аналізі та поширене зниження об'єму у фронтальних, темпоральних і парієтальних регіонах у лонгітудинальному аналізі. Результати не змінилися після стандартизації за рівнем фізичної активності, ІМТ та АТ. Кореляція була більш сильною у осіб старше 60 років.

В цілому, зниження об'єму у правій верхній фронтальній корі було достовірно асоційовано з більш короткою тривалістю, нижчою ефективністю та більшою латентністю сну.

На думку головного дослідника доктора Клер Секстон (Claire Sexton), якщо поганий сон призводить до атрофії мозку, то гарна якість сну повинна його відновлювати. Корекція сну, таким чином, може сповільнювати зниження об'єму мозку та покращувати здоров'я.

## ЧИ Є ПРОБУДЖЕННЯ У СПЛУТАНОМУ СТАНІ ПАТОЛОГІЧНИМ?

У ще одній нещодавно опублікованій статті в журналі *Neurology* група вчених під керівництвом доктора медицини Маріса Огайона (Maurice Ohayon) намагалася звернути увагу громадськості на проблему пробудження у сплутаному стані (confusional arousals). Цей феном разом із сомнамбулізмом, нічними жахіттями та іншими станами відносять до парасомній. Як зазначають дослідники, він звертає на себе значно менше уваги лікарів, ніж інші представники цієї групи станів.

У своєму дослідженні вчені дослідили поширеність пробудження у сплутаному стані на американській популяції та прослідкували його зв'язок із психічними розладами та прийомом психотропних препаратів.

Пробудження у сплутаному стані є епізодами нічних пробуджень тривалістю до кількох хвилин. Під час цих пробуджень людина може не відповідати на зовнішні стимули, не розуміти, де знаходиться. При

цьому людина залишається у ліжку та після цього зазвичай швидко засинає.

У крос-секційному дослідженні на вибірці 19 136 осіб старше 18 років подібні епізоди спостерігали у 15,2% випадків. Більше половини з таких осіб доповідали про наявність як мінімум одного такого епізоду на тиждень, 24,7% – говорили про частоту від 2 до 5 епізодів на місяць.

В більшості випадків епізоди тривали менше 15 хвилин. У 36,4% осіб також відмічалися галюцинації перед засинанням або під час пробудження, у 14,8% – епізодичні нічні блукання (nocturnal wanderings) та ще у 7% – нічні блукання разом із жорстокою поведінкою уві сні. Загалом 70,8% пробуджень у сплутаному стані були

асоційовані з розладами сну та 37,4% – із психічними розладами, включаючи депресію, біполярний розлад, алкогольну залежність та тривожні розлади.

Більшість осіб із пробудженнями у сплутаному стані не приймали психотропних препаратів. Із тих, що приймали (31,4%), в більшості випадків використовували антидепресанти.

Таким чином, результати дослідження продемонстрували, що пробудження у сплутаному стані є надзвичайно поширеним феноменом, який рідко буває ізольованим. Зазвичай у осіб із цим розладом спостерігаються інші проблеми зі сном або психічні розлади. Зважаючи на це, автори рекомендують більш прискіпливо обстежувати таких пацієнтів на предмет наявності інших проблем.

### ПТСР ЧАСТО МАЄ ХРОНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ

На щорічному зібранні Американської психологічної асоціації (American Psychological Association 2014 Annual Convention) доктор філософії Ніда Коррі (Nida Corry) представила результати нового лонгітудинального дослідження, в якому проводили спостереження за ветеранами війни у В'єтнамі з ПТСР. Згідно з отриманими даними вчені дійшли висновку, що ПТСР є хронічним та пролонгованим станом, який значно підвищує ризик смерті та ризик розвитку різних хронічних захворювань.

Як виявилось, ПТСР у віддаленій перспективі підвищує ризик смерті у 2 рази. Актуальності цій проблемі надає той факт, що більшість учасників бойових дій повідомляло про симптоми ПТСР як одразу після демобілізації, так і через багато років. Крім того, у 20% ветеранів з часом симптоми ПТСР тільки погіршувалися.

Всього для аналізу вчені відібрали 2348 ветеранів, що були включені у дослідження «National Vietnam Veterans Readjustment Study», яке проводилось у період 1986–1988 рр. В подальшому протягом 25 років проводили спостереження за станом здоров'я цих осіб. З ініціальної когорти 16% ветеранів, які пройшли обстеження у другій половині 1980-х років, померли. Найбільш частими причинами смерті були серцево-судинні захворювання

та злоякісні пухлини. Серед тих ветеранів, у яких було діагностовано ПТСР, смертність була в 2 рази вища за 24 роки спостереження. Смертність від раку у таких осіб була вища у 3 рази, від зовнішніх причин (нещасні випадки, випадкове отруєння, суїцид, вбивство) – у 6,7 разу.

Трохи більше 75% ветеранів, у яких діагностували ПТСР в ініціальний період, наприкінці періоду спостереження повідомили про наявність симптомів цього розладу. Близько 7% учасників повідомили про наявність дуже виражених симптомів на обох часових відрізках. Значне погіршення симптомів відмітили 13%. Про послаблення вираженості симптомів повідомили лише 4,6%.

Ще одним відкриттям було те, що ПТСР були асоційовані з багатьма хронічними патологічними станами. В першу чергу, це стосується захворювань м'язово-скелетної, серцево-судинної та нервової систем та захворювань сенсорних органів. Всього близько 11,2% ветеранів в США ще й досі живуть з ПТСР, пов'язаним із участю у бойових діях. Крім того, у багатьох ветеранів спостерігаються «підпорогові» симптоми ПТСР, яких недостатньо для констатації цього розладу.

Отримані дані свідчать про необхідність зміни ставлення до ПТСР як до хронічного розладу, що значно впливає на якість життя у віддаленій перспективі.

### Список використаної літератури

1. Angoa-Perez M., Kane M.J., Briggs D.I. et al. Mice Genetically Depleted of Brain Serotonin Do Not Display a Depression-like Behavioral Phenotype // *ACS Chem. Neurosci.* – 2014. – 4 August, epub ahead of print.
2. Boggs W. Mice Genetically Depleted of Brain Serotonin Do Not Display a Depression-like Behavioral Phenotype // *Medscape.* – 2014. – epub (<http://www.medscape.com/viewarticle/831200>).
3. Tang G., Gudsnuik K., Kuo S.-H. et al. Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits // *Neuron.* – 2014. – Vol. 83. – P. 1131–1143.
4. Melville N. A. Impaired Synapse 'Pruning' Linked to Autism // *Medscape.* – 2014. – epub (<http://www.medscape.com/viewarticle/830316>).
5. Sexton C. E., Storsve A. B., Walhovd K. B. et al. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults // *Neurology.* – 2014. – epub ahead of print.
6. Anderson P. Poor Sleep Quality Linked to Cortical Atrophy // *Medscape.* – 2014. – epub (<http://www.medscape.com/viewarticle/831081>).
7. Ohayon M. M., Mahowald M. W., Leger D. Are confusional arousals pathological? // *Neurology.* – 2014. – epub. ahead of print.
8. Brooks M. 'Sleep Drunkenness' Disorder Highly Prevalent // *Medscape.* – 2014. – epub. (<http://www.medscape.com/viewarticle/830525>).
9. Harrison P. Long-term Course of PTSD Revealed // *Medscape.* – 2014. – epub. (<http://www.medscape.com/viewarticle/829872>).