

ДЕПРЕССИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ:

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ

ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Л. И. АФТАНАС

В последнее время мы являемся свидетелями настоящего бума в области нейронаук: ежегодно в мире выходит свыше 200 тыс. статей, посвященных психологии, изучению когнитивных возможностей, структуры и функций мозга, а общее число таких публикаций исчисляется миллионами. Причина этого интереса не только в том, что благодаря стремительному прогрессу современных исследовательских инструментов мы все больше узнаем о тонких механизмах, обеспечивающих функционирование отдельных нервных клеток (нейронов) и специализированных нейрональных сетей на уровне целого мозга. Одновременно в обществе на фоне все более возрастающего информационного «давления» быстро растет число людей с психическими расстройствами, депрессиями и нейродегенеративными заболеваниями. Между тем несмотря на огромный объем накопленных знаний мы пока лишь приближаемся к пониманию механизмов работы мозга, которые обеспечивают огромное разнообразие вариантов нормального функционирования психики человека и участвуют в патогенезе не только самых распространенных психических, но и соматических заболеваний

Одно из важнейших направлений современных нейронаук – исследование механизмов *нейрональной пластичности*, которая определяет способность нервных клеток головного мозга гибко, адекватно и адаптивно реагировать на любые повреждающие факторы, как на внешние (информационная перегрузка, эмоциональный и психологический стресс, физические травмы), так и внутренние (возрастные изменения) вызовы. Сбой в работе этих механизмов носят универсальный характер и служат первопричиной основных нейропсихиатрических заболеваний вне зависимости от доминирующего в клинической картине комплекса патологических симптомов – аффективного, когнитивного или поведенческого.

Возьмем, к примеру, *большое депрессивное расстройство* (БДР). В научном сообществе сложилось мнение, согласно которому при этом заболевании в головном мозге наблюдается целый ряд изменений, в той или иной степени связанных с его клиническим проявлением. К таким изменениям относятся в первую очередь нарушения метаболизма биогенных аминов, или *нейромедиаторов* – биологически активных веществ, образующихся при декарбоксилировании аминокислот и служащих химическими передатчиками нервных импульсов. Кроме того, наблюдается уменьшение числа *дендритов* – отростков нейронов, обеспечивающих связь между ними и специализированными образованиями мозга; повреждение и даже гибель нейронов в результате чрезмерной продукции возбуждающих нейромедиаторов; торможение процессов формирования новых нейронов, а также развитие нейровоспаления вследствие усиления активности провоспалительных цитокинов.



АФТАНАС Любомир Иванович – академик РАН, доктор медицинских наук, директор, заведующий отделом экспериментальной и клинической нейронауки и лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки Научно-исследовательского института физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск). И. о. заведующего кафедрой нейронаук Института медицины и психологии, научный руководитель САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» Новосибирского государственного университета. Автор и соавтор более 250 научных работ, 5 монографий и 3 патентов

Ключевые слова: нейрональная пластичность, нейродегенерация, диагностические маркеры, тераностика, транскраниальная стимуляция мозга, депрессия, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона.
Key words: neuronal plasticity, neurodegeneration, diagnostic markers, theranostics, transcranial brain stimulation, depression, Alzheimer disease, Parkinson disease

© Л. И. Афтанас, 2017

Сегодня в мире депрессией страдают около 350 млн людей разного возраста и пола, а к 2030 г. это заболевание должно занять первое место по показателю DALYs – числу лет жизни, «утраченных» по причине недомогания или преждевременной смерти. Из-за присутствия в клинической картине депрессии суицидальной готовности эта болезнь представляет реальную угрозу для жизни больного. Что касается России, то наша страна занимает одно из ведущих мест в мире по числу самоубийств, причем за последние годы суицид все больше «молодеет».

Устойчивая тенденция к увеличению продолжительности жизни в развитых странах мира, которая наблюдается в последние десятилетия, стала причиной настоящей «эпидемии» других нервных болезней – нейродегенеративных заболеваний, которые во многом являются возраст-зависимыми. Сегодня болезнями Альцгеймера и Паркинсона страдают около 25 млн и 6 млн человек, соответственно, причем, по мнению экспертов, к 2030 г. эти цифры должны возрасти вдвое, а к 2050 г. – вчетверо.

Первая линия терапии БДР традиционно заключается в лекарственной стабилизации метаболизма биогенных аминов, например, с помощью препаратов, являющихся ингибиторами обратного захвата «гормона счастья» серотонина. Но уже на этом этапе монотерапии возникают серьезные трудности: оказывается, устойчивый терапевтический эффект наблюдается лишь у половины пациентов, и не раньше, чем через несколько недель применения; само же такое лечение сопровождается рядом нежелательных побочных эффектов. При этом обязательным условием положительной динамики в клинической картине у пациента с депрессией служит «разворот» в сторону улучшения нейрональной пластичности.

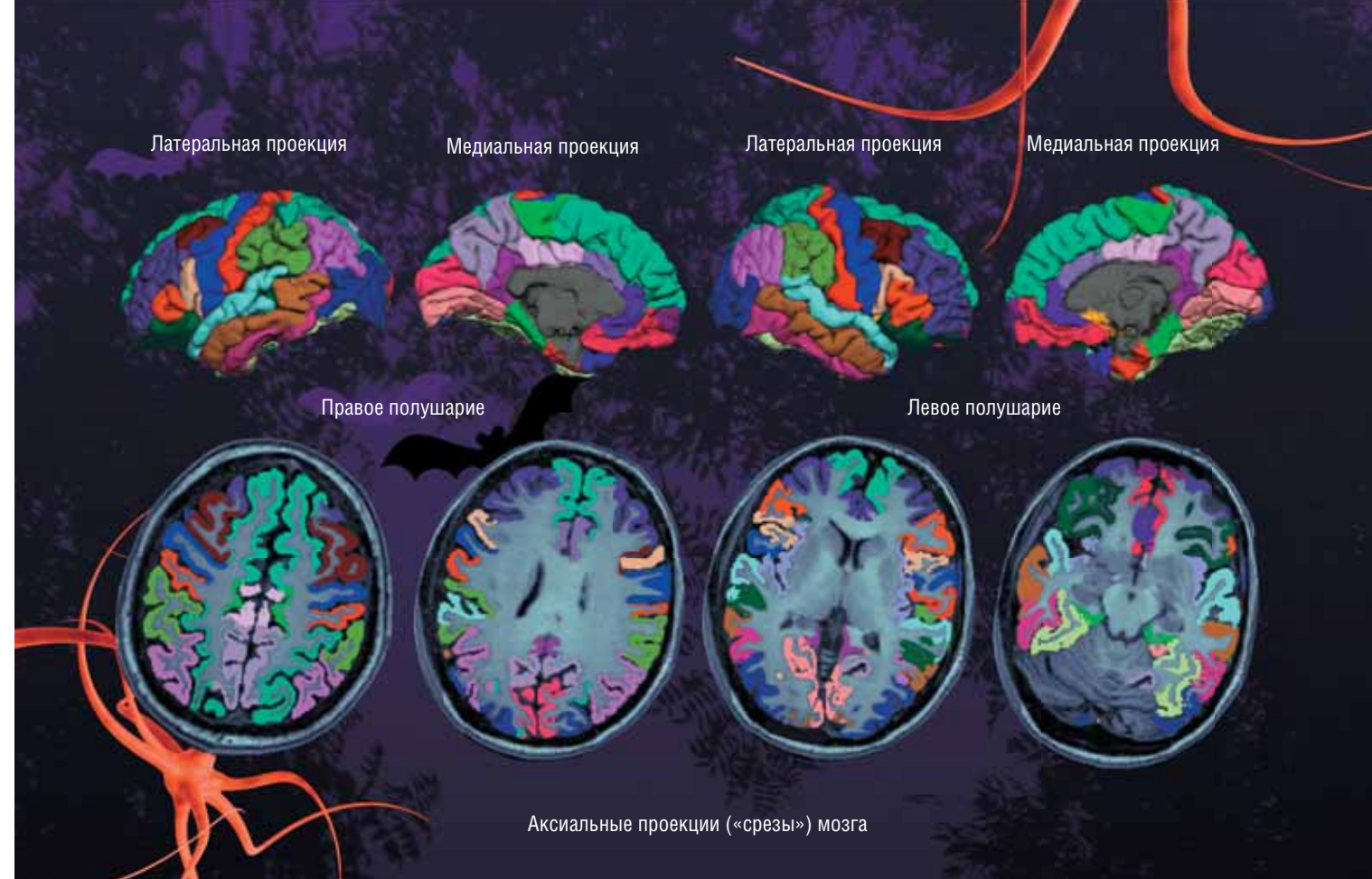
Такие наблюдения приводят к мысли, что ведущий вклад в патогенез депрессии, особенно ее резистентных и рецидивирующих форм, дают все-таки нарушения нейрональной пластичности, связанные с нейродегенеративными процессами, чему в последние годы появляется все больше эмпирических доказательств. Более того, согласно одному из последних

определений БДР оно официально признано умеренно выраженным нейродегенеративным заболеванием.

Надежным свидетельством в пользу этого утверждения служат результаты недавнего исследования большого депрессивного расстройства, которое было проведено в 20 странах мира на огромной выборке больных и здоровых людей в рамках глобального проекта изучения мозга ENIGMA. В этом исследовании участвовала лаборатория аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки Института физиологии и фундаментальной медицины совместно с «А1 клиникой» института.

В результате на основе данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) было надежно установлено, что у взрослых пациентов с БДР утончается серое вещество в различных областях коры головного мозга, при этом выраженность и площадь поражения зависят от фазы и истории болезни. У подростков с БДР уменьшается общая площадь, но не толщина, различных участков коры, при этом наиболее выраженные поражения зафик-

В лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки НИИ физиологии и фундаментальной медицины анализ нейрональной пластичности у пациента с болезнью Паркинсона проводится с помощью диагностической транскраниальной магнитной стимуляции первичной моторной коры мозга с использованием навигационной системы Nexstim eXimia (точность пространственного разрешения – 1 мм)



Для оценки индивидуальной изменчивости структурных образований коры головного мозга у пациентов с большим депрессивным расстройством используются технологии сверхточной (разрешение – 1 мм) нейровизуализации данных МРТ. На фото – визуализация различных отделов коры двух полушарий головного мозга у пациента с депрессией. Данные получены в рамках рабочей группы ENIGMA-MDD

Медицина как «точная наука»

В последние годы клиническая нейронаука развивается в русле так называемой *точной медицины* (*precision medicine*). Именно точной, а не «персонализированной», как часто можно слышать. Согласно этому более удачному определению, для эффективной диагностики, терапии и профилактики нейропсихиатрических нарушений необходимо ясно понимать патогенетические механизмы возникновения и динамики болезни у каждого больного. Ключевая задача точной медицины – оказать действенную помощь реальному человеку, минимизировав нежелательные последствия.

Именно в рамках точной медицины должны быть сформированы проверочные алгоритмы, с помощью которых можно быстро и однозначно оценить эффективность ответа конкретного пациента на конкретную лекарственную терапию. Принятое в мире определение такого подхода – это диагностически управляемая терапия, или *терапостика*.

Только такой подход позволяет максимально правильно и эффективно ответить на все вызовы депрессии, главный из которых связан с отсутствием

сированы у пациентов с *рекуррентной* (с наличием повторяющихся эпизодов) формой депрессии. Принципиальный вывод из этой работы: депрессия поражает структуру коры больших полушарий динамическим образом, формируя в течение жизни пациента различную картину нарушений (Schmaal *et al.*, 2016).

Поиск доказательств гипотезы о решающем вкладе механизмов нейрональной пластичности в патогенез депрессий, а также разработка их эффективной терапии с помощью препаратов нового поколения, «гибридов» антидепрессанта и нейропротектора, – это актуальный вызов ученым и медикам. Если же говорить о классических нейродегенеративных заболеваниях (например, болезни Альцгеймера), для которых фактор нейродегенерации является ключевым, то к настоящему времени полноценно лечить эти заболевания мы так и не научились. И хотя в подобные разработки вкладываются огромные средства, анализ эффективности более сотни фармакологических соединений для терапии и профилактики болезни Альцгеймера показал, что в лучшем случае мы имеем эффект плацебо.





Изучение активности базовых специализированных мозговых нейронных сетей проводится с использованием высокопольного (3 Тесла) магнитно-резонансного томографа в «А1 клинике» НИИФФМ. Одновременно регистрируется биоэлектрическая активность мозга (электроэнцефалография по 128 каналам) с картированием областей нейрональной активности на основе изменения амплитуды BOLD-сигнала в структурах головного мозга, отражающего уровень насыщения крови кислородом

адекватного терапевтического ответа у достаточно большой группы пациентов. Как говорилось выше, в 40–60% случаев этого заболевания мы сталкиваемся с устойчивостью к традиционным лекарственным препаратам. И хотя механизмы подобной резистентности в настоящее время активно изучаются, даже самые мощные и быстродействующие антидепрессанты, созданные за последние 5–7 лет, многие из которых еще даже не получили официального признания, в 30–40% случаев также не работают.

Но если лекарство не помогает, его необходимо срочно менять! Сегодня эффективность препарата от депрессии оценивают, главным образом, на основе клинических признаков, и сделать это можно обычно не ранее, чем через 4–8 недель от момента начала лечения. Но что делать, если речь идет о пациенте с высокой суицидальной готовностью, что в случае этой болезни не редкость?

Здесь на помощь должны прийти нейрофизиологические и нейровизуализационные, а также *омиксные маркеры*. Омиксные технологии были названы по суффиксу «-омик», общему для передовых областей биологии, таких как геномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика, которые изучают реализацию наследственной информации на всех уровнях молекулярной организации живого организма, от генома до протеома

и метаболома (совокупности всех белков и низкомолекулярных продуктов метаболизма, соответственно).

Для определения эффективности терапии депрессии мы можем использовать целый арсенал омиксных маркеров, начиная с ДНК-маркеров генетического полиморфизма и уровня мРНК до конкретных протеомно-метаболомных характеристик. То же самое можно сказать и в отношении различных клинических форм классических нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона и Альцгеймера. В более широком смысле речь идет о разработке *предикторов* («предсказателей») не только риска возникновения, но и характера клинической динамики и чувствительности к медикаментозной терапии для целого ряда аффективных и нейродегенеративных заболеваний. В отдельную группу, безусловно, необходимо выделить предикторы и маркеры высокой суицидальной готовности.

Примером такого подхода к диагностике эффективности терапии может служить исследование, запланированное в рамках САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» НГУ. Речь идет об использовании в качестве динамического маркера уровня нейрональной пластичности характеристик обонятельного эпителия верхних носовых ходов пациента, который в то же время является периферическим звеном обонятельного анализатора головного мозга и содержит полноценные мозговые

нейроны. Образцы такого эпителия легко получить с помощью простой амбулаторной биопсии.

Далее открываются широкие возможности: мы можем оценить характер и динамику процессов нейрональной пластичности в ответ на специфическую лекарственную терапию по изменению уровня содержания таких маркеров, как *нейротрофический фактор мозга (BDNF)* или мРНК. Более того, из обонятельного нейронального эпителия можно получать стволовые клетки – предшественники нейронов, культивировать их и использовать для тестирования лекарственных препаратов. В результате в будущем мы сможем оценивать адекватность назначенного медикаментозного лечения уже через несколько дней (а не недель) после начала лечения. Пилотное исследование на эту тему мы уже выполняем в рамках гранта РФФ.

Использование программы *Shape* для оценки индивидуальной изменчивости глубинных, подкорковых образований головного мозга у пациентов с депрессией позволяет получить точные количественные оценки их формы и размера. Данные получены в рамках рабочей группы ENIGMA-MDD

Если же пациент с депрессией в принципе не отвечает на «лечение таблетками», то сегодня есть возможность прибегнуть к альтернативному лечению – *навигационной транскраниальной стимуляции головного мозга* (ритмической магнитной, постоянным или переменным током и др.), которая является лидирующим трендом в современной клинической нейронауке. Эффективность этих неинвазивных методов в случае лекарственной устойчивости достаточно высока. Лечение персонафицировано, так как все «координаты» мозга пациента, отсканированного с помощью МРТ, передаются в навигационную компьютерную систему. С помощью этой системы можно с высокой (до 1 мм) точностью позиционировать катушку над специализированными участками коры больших полушарий,



Гиппокамп



В «А1 клинике» НИИФФМ проводится лечение депрессий с помощью роботизированной терапевтической навигационной ритмической магнитной стимуляции определенных участков коры левого полушария. Стимулирующую катушку удерживает в точных координатах головного мозга пациента робот *smartmove™* производства фирмы *ANT Neuro* (Нидерланды)



Международный консорциум по изучению мозга ENIGMA объединяет научно-исследовательские коллективы пяти континентов. Цветом обозначена тематика рабочих групп

участвующих в процессах развития депрессий и нейродегенеративных заболеваний, и направить туда стимулирующие импульсы.

В США такой метод стимуляции мозга официально зарегистрирован в качестве нефармакологической технологии терапии депрессий. В принципе, вся линейка подобных технологий разработана и в лаборатории аффективной, когнитивной и трансляционной нейронауки НИИФФМ, и сейчас мы активно работаем над их усовершенствованием и внедрением в клиническую практику специализированной клиники нашего института.

Вступаем в игру

Несмотря на отдельные достижения, с точки зрения представленности аппаратных клинических нейротехнологий наша страна на карте мира в целом выглядит пока как пустыня. Тем более важно, что благодаря усилиям новосибирских и московских исследователей из ведущих научных центров в России создаются первые «оазисы» подобных технологий.

В дальнейшем большую роль в развитии нашей страны должна сыграть Национальная технологическая инициатива (НТИ) «НейроНет». В ее основе лежит концепция, что следующий этап развития интернета будет базироваться на основе нейрокомпьютерных интерфейсов, а сами компьютеры станут похожими на мозг благодаря использованию гибридных цифроаналоговых архитектур. В центре внимания созданного в рамках этой инициативы проекта *CoBrain*, призванного обеспечить преодоление технологических

Стратегические академические единицы (САЕ) – это научно-образовательные консорциумы университета, которые объединяют исследователей, ведущих поиск в актуальных научных направлениях, а также активно участвующих в образовательной деятельности. Одна из основных задач САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» Новосибирского государственного университета – исследования механизмов нейропластичности мозга, ухудшение которой является общей чертой депрессий и других аффективных и нейродегенеративных заболеваний, разработка современных технологий прогнозирования риска возникновения этих патологий и индивидуальной чувствительности к терапии. «Под зонтиком» САЕ лаборатории НГУ будут работать в тесном контакте с исследовательскими организациями из Новосибирского научного центра и сибирского региона, включая академические институты СО РАН и новосибирские технопарки, с лидирующими нейроцентрами Москвы – в рамках больших «сквозных» проектов НТИ «НейроНет», а также с зарубежными партнерами. Среди последних – Университет Южной Калифорнии (США), где успешно развиваются новые технологии коммуникации человека с машиной (интерфейс «мозг-компьютер»), и крупнейший международный консорциум по исследованию мозга ENIGMA

барьеров и консолидацию научных и внедренческих ресурсов РФ, лежат исследования, связанные с расширением ресурсов мозга человека, в первую очередь за счет его прямой интеграции с техническими

- Синдром дефицита внимания и гиперактивности
- Аутизм
- Аддикция
- ВИЧ
- Синдром делеции
- Посттравматическое стрессовое расстройство

- Большое депрессивное расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство
- Биполярное расстройство
- Шизофрения
- Диффузионно-тензорная нейровизуализация
- Эпилепсия

информационно-аналитическими комплексами и робототехническими устройствами. Предполагается, что это станет основой грядущей технологической революции.

В рамках этого проекта планируется создать не менее десяти НейроНет-центров (ННЦ), основными структурными компонентами которых станут научно-исследовательские лаборатории мирового класса. Такое объединение поможет создать единую базу нейроданных (*Big Data*).

Кластер в Новосибирске должен был начать работу уже в 2016 г., но его открытие было перенесено проектным офисом НТИ на 2017 г. по техническим причинам. Предполагается, что новосибирский НейроНет-центр объединит всех основных научных «игроков»: САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» НГУ, институты СО РАН, новосибирские технопарки, медицинские клиники и НИИ, а также зарубежные и международные научно-исследовательские организации, в том числе консорциум ENIGMA.

Научная продукция лабораторий, входящих в состав НейроНет-центров, будет разрабатываться с прицелом на рынок по самым разным направлениям: нейромедицина, нейрообразование, нейрокоммуникации и нейромаркетинг, нейроразвлечения и т. п. Обязательная компонента всех НейроНет-центров – образовательная. Причем ориентироваться они будут даже не на студентов, а на более молодое поколение, используя клубы

Международный консорциум ENIGMA объединяет исследователей свыше 70 научно-клинических организаций для сбора и анализа огромных массивов данных геном-ассоциативных исследований головного мозга в норме и при психиатрических заболеваниях. Исследователи объединены в более чем 30 тематических рабочих групп. Первым российским участником этого глобального проекта стал НИИ физиологии и фундаментальной медицины со своей специализированной «А1 клиникой». В кооперации с томским НИИ психического здоровья институт входит в группу ENIGMA-MDD, занимающуюся изучением большого депрессивного расстройства. Задача этой группы – синтез данных нейрогеномики и функциональной МРТ, полученных у больных с БДР. В настоящее время российские ученые также занимаются исследованиями в рамках рабочей группы ENIGMA-PD, которая работает с пациентами с болезнью Паркинсона

юных технологов и бизнес-акселераторы, которые будут рождаться в новом информационном поле. Примером такого подхода может служить созданная в 2016 г. Научно-техническая проектная лаборатория НГУ «Инжевика», где будущие нейротехнологи могут заниматься робототехникой и компьютерными технологиями.

В рамках научно-образовательного консорциума САЕ «Нейронауки в трансляционной медицине» в НГУ уже сделаны первые практические шаги.

В первую очередь это создание кафедры нейронаук и лаборатории трансляционной и клинической нейронауки, которые начали активно работать в 2017 г. Проблема в том, что современные достижения наук, занимающихся исследованиями мозга, сейчас не встроены в традиционные клинические дисциплины, относящиеся к компетенциям врача-невролога, психиатра или психотерапевта. На новой кафедре будут разработаны спецкурсы для студентов медицинского факультета («Аффективная нейронаука: от нормы к психопатологии», «Биологическая психиатрия» и др.), которые дадут им возможность освоить основы клинической нейронауки.

Появятся новые учебные курсы и для студентов немедицинских факультетов. Целесообразно разработать обязательную общую программу, которая будет знакомить будущих ученых с современными представлениями о ментальном здоровье, способами сохранения креативного потенциала и т. д.

Следующим шагом должно стать создание клинической базы НГУ, которое начнется с проектирования учебно-научно-медицинского центра, где смогут работать не только студенты, от первокурсника до будущего магистра, но и специалисты со всего мира. На его базе планируется создание Центра ментального здоровья

НГУ – современной нейроклиники, где здоровый человек сможет получить информацию о рисках возникновения того или иного нервно-психического заболевания или диагностировать скрытую патологию, а больной – помощь с позиций точной медицины.

Особое внимание сегодня привлекает и проблема аутизма. Постановка такого диагноза требует от врача, с одной стороны, определенной компетенции, с другой – понимания, что за этим должны последовать некие организационные решения, которые не всегда нравятся

Вложения в нейронауки оцениваются сегодня в миллиарды долларов. Так, в последнее десятилетие XX в., объявленное «декадой мозга», Конгресс США выделил на исследования в этой области около 3 млрд долларов. Для сравнения: на исследование генома человека в это же время было выделено около 3,7 млрд долларов; символично, что два этих важнейших научных проекта шли параллельно (Зельман, 2016)

Изображение окровавленной руки (фото слева) – не кадр из фильма ужасов, а один из стимулов для оценки эмоциональной реакции с использованием электроэнцефалографии в рамках исследования активности мотивационных систем головного мозга. Цель подобных работ – создание диагностического комплекса для быстрого обнаружения депрессий и тревожных состояний.

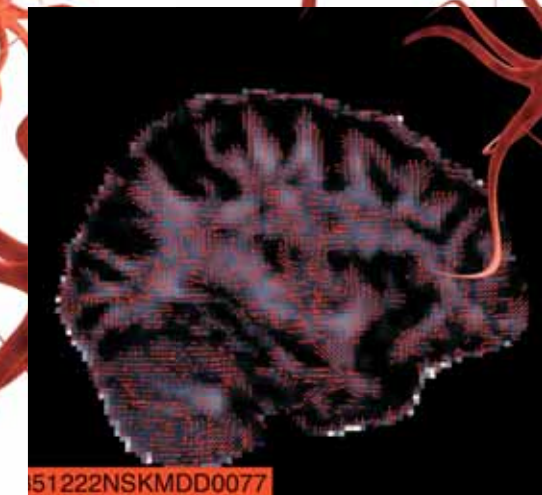
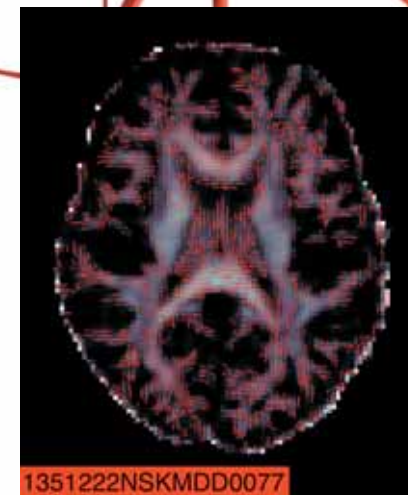
Оценка биоэлектрической активности мозга в ответ на предъявление изображений человеческих лиц (фото справа) с разным эмоциональным выражением – один из этапов изучения механизмов восприятия собственной идентичности, результаты которого будут использованы для диагностики депрессий



С помощью современного диффузионно-тензорного метода нейровизуализации, основанного на данных диффузии воды в тканях, можно наглядно представлять и анализировать распределение в полушариях головного мозга «белого вещества», образованного нервными волокнами.

На фото – разные проекции проводящей структуры полушарий головного мозга.

Данные получены в рамках рабочей группы ENIGMA-MDD



руководителям. Мы планируем активную работу в этой области, в первую очередь по организации первого в РФ масштабного мультицентрового исследования аутизма.

На 2018 г. запланировано создание при НГУ Центра экспериментальной патопсихологии и доказательной психотерапии параллельно с развертыванием Центра депрессии. Необходимость в этих структурах во многом определяется еще и тем, что достаточно большое число психотерапевтов не имеют психиатрического образования. Сегодня, оказывая помощь пациенту, они в большей степени используют технологии психологического консультирования. Между тем понять патогенетические нейробиологические процессы, лежащие в основе депрессии, может только психиатр, и их адекватная коррекция с помощью современных методов биологической психиатрии – только его прерогатива. При этом важная роль психотерапии в лечении таких больных не ставится под сомнение: речь идет о правильном сочетании методов.

Организация подобных образовательно-лечебных центров – цивилизованный способ реализации адекватного комплексного подхода к лечению депрессий и других аффективных патологий с использованием всего терапевтического арсенала психиатрии и доказательной психотерапии. Предполагается, что доходы от платных образовательных, медицинских и консультационных услуг в этой сфере к 2019 г. должны достигнуть более 200 млн руб. в год, т. е. эта научно-исследовательская программа должна стать самоокупаемой. В самой отдаленной перспективе – к 2021 г., планируется создать при НГУ самостоятельный Институт нейронаук со своей клинической базой. Соединив в одном месте все компетенции, мы, в конечном счете, получим главное – современного врача, который будет смотреть на пациента с точки зрения самых продвинутых представлений о здоровье, где элемент «нейро-» станет ведущим.

Согласно последним данным, депрессия присутствует в структуре самых разных заболеваний: с теми или иными аспектами этой патологии вынуждены часто встречаться не только профессиональные психиатры, но и врачи общеклинической практики. Согласно надежным мультицентровым исследованиям, проводимым по единой методике одновременно в нескольких лечебных учреждениях, депрессия является одной из причин снижения иммунитета и, как следствие, служит важнейшим фактором риска развития многих соматических болезней, включая сердечно-сосудистые и онкологические. Более того, в некоторых случаях она играет роль «маски», долгое время «прикрывающей» скрыто текущий патологический процесс

Литература

Бэйлок С. Мозг и тело. Как ощущения влияют на наши чувства и эмоции. М.: МИФ, 2015. 272 с.

Корб А. Как нейрофизиология помогает справиться с негативом и депрессией – шаг за шагом. М.: МИФ, 2016. 256 с.

Зельман В.Л. «Википедия мозга» против слабоумия, психических заболеваний и мозговых «катастроф» // НАУКА из первых рук. 2016. №1 (67). С. 18–23.

Aftanas L. I., Akhmetova O. A., Brack I. V. et al. Cognitive and affective strategies during gazing at one's own face in patients with major depressive disorder // Psychophysiology. 2016. V. 53(1). P. 1–54.

Aftanas L. I., Golosheikina S. A. Human anterior and frontal midline theta and lower alpha reflect emotionally positive states and internalized attention: high-resolution EEG investigation of meditation // Neurosci. Lett. V. 310 P. 57–60.

Reva N. V., Pavlov S. V., Loktev K. V. et al. The influence of long term Sahaja Yoga meditation practice on emotional processing in the brain: an ERP study // Neuroscience. 2014. V. 281. P. 195–201.