

А. Н. САВОСТЬЯНОВ



# Депрессия на острие науки

По данным ВОЗ, депрессией в мире страдает более 350 млн человек, а по количеству лет, прожитых с подобной инвалидностью, это заболевание занимает первое место в мире. Более 800 000 человек погибает ежегодно в результате самоубийства – второй по значимости причины смерти среди людей в возрасте 15–29 лет. Бремя депрессии и других нарушений психического здоровья растет в глобальных масштабах. Большой междисциплинарный проект «Склонность к депрессии и функциональная организация осцилляторных сетей мозга», проходящий при финансовой поддержке РФФ, объединил ученых из разных областей науки – медиков, нейрофизиологов, генетиков, психологов, психолингвистов и многих других – чтобы понять истоки и определить факторы риска социально значимых психических заболеваний, таких как тревожно-депрессивные нарушения, депрессия, аутизм и т. д.

Проект «Склонность к депрессии и функциональная организация осцилляторных сетей мозга» под руководством заведующего лабораторией дифференциальной психофизиологии Института физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск), д. б. н. Г. Г. Князева включает в себя три направления. Первое – выявление у здоровых людей склонности к расстройствам психики и обнаружение болезни на ранней стадии, до проявления клинических симптомов, а также анализ эффективности терапии больных. Мы анализируем причины склонности здоровых людей к заболеванию и выявляем индивидуальные особенности развития болезни. Второе направление – изучение социокультурных и климатических особенностей, влияющих на развитие аффективных расстройств у людей, живущих в различных регионах Сибири. И третье направление нашей работы связано с изучением возрастных особенностей школьников 1–4 классов и выявлением у них факторов риска невротических заболеваний, расстройств внимания, возникновения депрессий.

## Депрессия на МРТ

Развитие депрессии связано со значительными изменениями в когнитивной и эмоциональной сферах, и эти изменения можно выявить с помощью методов функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ), причем потенциально – на ранних стадиях, когда еще отсутствует клиническая картина заболевания. С помощью этих методов можно определить группы риска, контролировать эффективность лечения и самое важное – получить информацию, необходимую для понимания механизмов возникновения болезни.

Наш проект мультидисциплинарный, в нем принимают участие ученые совершенно разных специальностей – от психологов и лингвистов до физиологов и программистов. Поэтому и инструментарий наш разнообразен: помимо обследования методами фМРТ и ЭЭГ, мы собираем большое количество данных о каждом человеке: анкеты с биографическими подробностями, социальным статусом и религиозными убеждениями; проводим психологические опросы и поведенческие тесты, а также определяем генетические маркеры депрессии – полиморфизмы генов, кодирующих

**Ключевые слова:** депрессия, тревожное расстройство, аффективное расстройство, магнитно-резонансная томография, когнитивное развитие, серотонин

**Key words:** depression, anxiety disorder, affective disorder, magnetic resonance imaging, cognitive development, serotonin



САВОСТЬЯНОВ Александр Николаевич – кандидат биологических наук, доктор философских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории дифференциальной психофизиологии Института физиологии и фундаментальной медицины (Новосибирск), заведующий лабораторией биологических маркеров социального поведения человека при гуманитарном факультете НГУ, профессор ФИТ НГУ, старший научный сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск)

© А. Н. Савостьянов, 2016



транспортер нейромедиатора серотонина для каждого пациента. Для этого мы берем пробу биологического материала – буккального эпителия (соскоб клеток с внутренней стороны щеки).

Считается, что одно из клинических проявлений депрессии – это повышенная тревожность. Однако в рамках проекта мы провели исследование механизмов депрессии и тревожного расстройства и выяснили, что эти состояния имеют принципиально разные механизмы.

Все нервные клетки, находящиеся в разных отделах мозга, но работающие на одной частоте электрофизиологических колебаний составляют осцилляторную нейронную сеть мозга. Каждая из осцилляторных сетей выполняет в головном мозге определенный класс задач. Например, существуют сети, регулирующие внимание, память, эмоциональную оценку внешних событий и т. д.

Мы проанализировали работу осцилляторных нейронных сетей покоя, которые подразделяются на сети, положительно связанные с задачей (*task positive networks*) и отрицательно связанные с задачей (*task negative networks*). Сети покоя – это участки мозга, которые взаимодействуют между собой, когда человек ничего не делает. В случае необходимости решения какой-то задачи положительно связанные с задачей сети усиливают свою работу, а негативно связанные с задачей сети в этот момент снижают свою активность в сравнении с состоянием покоя (Князев и др., 2015).

Мы исследовали взаимосвязь между работой этих сетей и склонностью к тревожному расстройству и депрессии у неклинических испытуемых. Высокая тревожность оказалась зависящей от работы положительно связанных с задачей сетей, что отражает внутреннюю готовность тревожного человека к защите от возможных опасностей. А у людей с высоким риском депрессии наблюдалась гиперактивность отрицательно связанных с задачей сетей покоя, которые, в частности, отвечают за формирование образа самого себя. Например, человек с гиперактивностью таких сетей обычно не может расслабиться во время отдыха, у него могут появиться неприятные психотравмирующие воспоминания или руминации – навязчивые негативные размышления о себе, в результате он не просто не отдыхает, но еще больше устает.

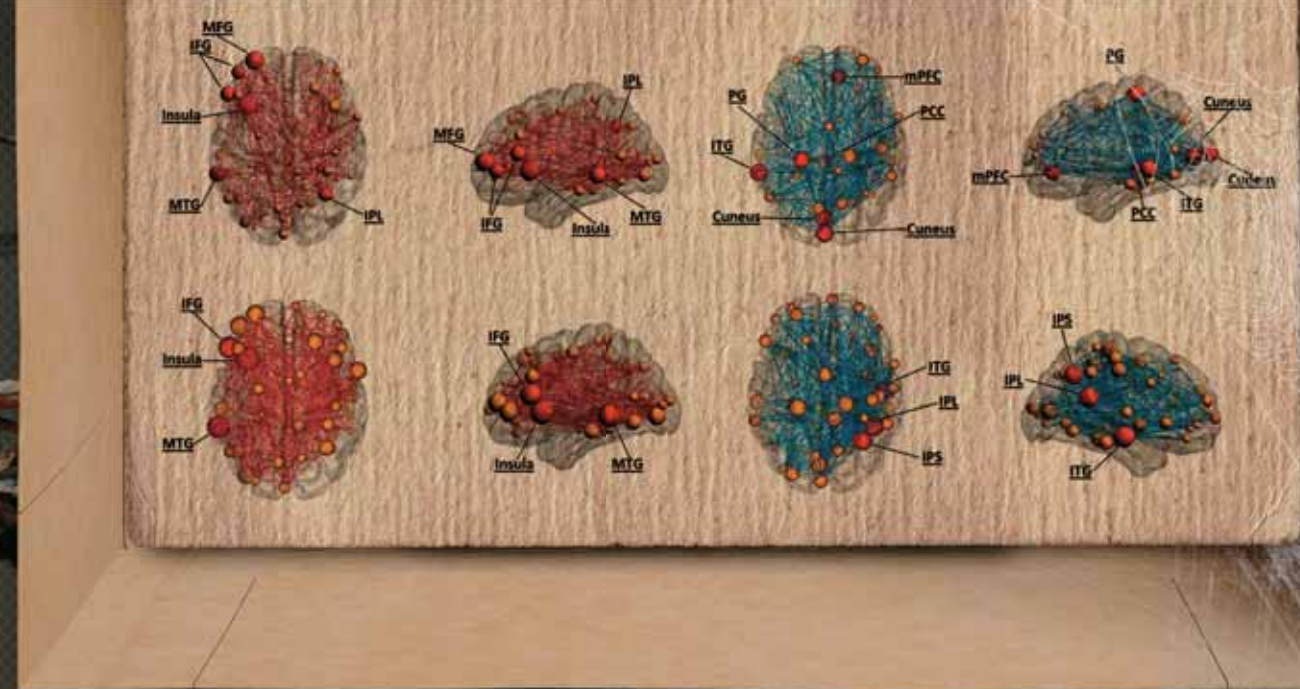
**Скорость развития методов электроэнцефалографии и функциональной магнитно-резонансной томографии – как самих платформ, так и методов обработки данных – просто поражает. Например, размеры оборудования для регистрации ЭЭГ в последние годы существенно уменьшились. Сейчас такой аппарат можно легко носить с собой.**

**Одно из направлений работы и одна из задач, стоящих перед математиками и физиками – поиски способа совмещения различных технологий нейровизуализации для одновременного сбора данных гемодинамики (фМРТ), и электрофизиологической активности (ЭЭГ). Дело в том, что МРТ дает хорошее разрешение в пространстве, позволяет видеть структуры, расположенные на расстоянии 1 мм друг от друга и оценивать гемодинамические процессы в каждой из них, но имеет слишком маленькое временное разрешение – если процесс происходит быстрее, чем за несколько секунд, его просто невозможно заметить. ЭЭГ позволяет получить хорошее разрешение во времени, всего две миллисекунды, но точность пространственной локализации составляет только ± 3–5 см**

Таким образом, тревога и депрессия имеют принципиально разные механизмы, хотя они могут и не исключать друг друга. Высоко тревожные люди чаще сталкиваются с депрессией, но одно не обязательно является следствием другого. Иногда даже при повышенной тревожности риск депрессии снижается.

### Что важнее – гены или среда?

Очевидно, что генетические особенности играют важную роль в возможном развитии аффективных патологий, но на этот процесс



### НАШ ПОМОЩНИК МРТ

Вместе с А. Н. Савостьяновым мы в прошлом году работали над проектом № 87 по интеграции СО РАН и СО РАМН, связанным с изучением генетических особенностей народов Сибири. Глобальная идея состояла в выявлении изменчивости гена, кодирующего белок-транспортер серотонина – одного из важнейших нейромодуляторов центральной нервной системы, определяющего базовые личностные характеристики (скорость реакции, уровень тревожности и т. д.).

Генетическая часть этой работы выполнялась в профильных институтах, а мы занимались функциональной магнитно-резонансной томографией – определяли реакцию мозга испытуемых при получении разнообразных стимулов. Для этого использовались компьютерные игры «со стрельбой», классические психологические тесты, задачи абстрактного характера.

Магнитно-резонансная томография сегодня позволяет в прямом смысле увидеть работу мозга в масштабе реального времени. Когда в какой-то зоне мозга начинается активная работа, там повышается потребление энергии и, соответственно, происходит трансформация гемоглобина: оксигемоглобин, обратимо соединенный с кислородом, превращается в дезоксигемоглобин («восстановленный» гемоглобин). Ключевыми факторами являются различия магнитных свойств разных форм гемоглобина, соотношение между которыми и определяет уровень сигнала МРТ. В результате мы можем идентифицировать зоны активности и оценить уровень активации при любом действии испытуемого.

В группу наших испытуемых вошли студенты Тувинского государственного университета и Новосибирского государственного университета. Выборка оказалась достаточной, чтобы мы смогли получить достоверные данные относительно связей между генетическими и поведенческими характеристиками.

Как известно, ген транспортера серотонина может быть предоставлен в разных формах: с «короткими» и «длинными» вариантами аллелей, причем распределение тех и других форм значительно отличается у европеоидов и монголоидов. Оказалось, что с «короткой» формой гена, которая чаще встречается у азиатов, ассоциированы навыки, необходимые для жизни в условиях, далеких от городских. Например, у носителей этого гена лучше реакция, что они доказали при стрельбе. При этом они хуже справляются с абстрактными задачами, хуже «считывают» эмоции.

На нашем уникальном томографе мы занимаемся еще многими задачами, связанными с нейронауками. Например, биоуправлением, которое позволяет человеку волевым усилием менять активность тех или иных зон мозга. Спектр приложений огромный: это и реабилитация больных после инсульта, и работа с наркозависимыми пациентами. В последнем случае идея та же: нужно локализовать зону мозга, которая вызывает «неправильные желания», и показать человеку, как правильно воздействовать на нее, чтобы уменьшить активность. Этот же принцип можно использовать в работе с пациентами с психиатрическими и психофизиологическими расстройствами, с аутистами. Все, что касается неправильной работы головного мозга, может быть натренировано.

Сейчас совместно с НГУ мы участвуем и в работе по диагностированию депрессий. С помощью наших методик мы пробуем оценить, насколько эффективным является то или иное медикаментозное лечение.

А. А. Савелов – к. ф.-м. н., с. н. с. лаборатории медицинской диагностики Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск)





влиять и факторы среды. Взаимосвязь развития болезни с социокультурными и климатическими особенностями довольно запутана и часто не очевидна для обывателя. Важно понять, как именно происходит это взаимодействие «ген–среда». Например, что происходит, когда человек меняет привычную среду проживания?

Существуют генотипы, которые адаптируют человека к определенной социоклиматической среде. По результатам исследований, проводимых в США и Западной Европе, выделены генотипы с высоким риском развития депрессии и тревожных расстройств (Lesch *et al.*, 1996). Эти генотипы взаимосвязаны с некоторыми процессами, которые можно увидеть на ЭЭГ. Нам тоже удалось получить интересные результаты, сравнивая электроэнцефалографические корреляты и генетические маркеры личностных особенностей, повышающие риск депрессий, у разных этнических групп Сибири: это городское население Новосибирска, деревенское население Новосибирской области, население Республики Тыва и Якутии, а также Монголии.

У жителей Новосибирска подтвердились европейские данные о взаимосвязи генотипа с тревожностью и депрессией, но у жителей Тывы и Якутии выявилась противоположная зависимость. Оказалось, что у носителей генотипов, связанных с низкой тревожностью и депрессивностью в Новосибирске, в условиях Тывы и Якутии, наоборот, повышается риск развития заболевания. Тогда как генотип, который у городского жителя повышает тревожность и риск депрессии, у тувинцев и якутов его понижает. То есть, если мы находим у человека генетический маркер депрессии (по европейским



**Серотонин вызывает особый интерес у исследователей из-за его вовлеченности в регуляцию множества физиологических функций и видов поведения. Многочисленные исследования показали, что нарушение работы серотониновой системы мозга может приводить к развитию чрезмерной агрессии, депрессии и склонности к суициду. Белок-транспортёр серотонина имеет различные химические модификации, что основано на полиморфизме кодирующих его генов, и люди с разными полиморфизмами могут быть больше или меньше склонны к развитию психических расстройств**

стандартам), нужно учитывать условия, в которых человек проживает, потому что эффект гена может существенно измениться в других жизненных ситуациях.

Одна из причин интереса к Республике Тыва печальна: там, к сожалению, очень высокий молодежный суицид и высокая смертность от бытового травматизма. В этом районе присутствует комбинация различных факторов, влияющих на развитие поведенческих отклонений от нормы, и генетика – только один из них. По интересующим нас генам якуты близки к тувинцам, но у них более благоприятная социальная среда и меньший риск развития депрессии.

Мы выдвинули предположение, что существуют гены, адаптирующие человека к жизни в малонаселенных районах, где фактор социального взаимодействия не существенен для выживания. Возможно, что такие гены увеличивают скорость реакции человека в условиях внешней опасности, но затрудняют социальную коммуникацию, так как они связаны с низкой эмоциональной чувствительностью к настроению собеседника. Если житель такого района перебирается из привычной для себя социальной среды в город, то он попадает в условия, к которым изначально не приспособлен. Это может провоцировать психологическую заболеваемость, травматизм, суицид, криминальное поведение и прочие проблемы.

Чтобы выявить факторы, увеличивающие или уменьшающие риски аффективных расстройств, мы должны принимать во внимание все – генетическую предрасположенность, личностные особенности, культурную среду, климат, экономические показатели, религиозность. Последний аспект важен потому, что нужно учитывать, что поощряется, а что наказывается в разных религиях. Например, для христианства суицид неприемлем, а в некоторых течениях буддизма отношение к нему может быть совершенно другим. На развитие депрессии оказывает существенное влияние и гендерная принадлежность испытуемых. Большинство пациентов

Тувинцы – один из коренных этносов Центральной Азии. Фото из публикации Ж. Юши «Седоголовым пусть будет»

**Чувствительность к эмоциональности речи, лексике, связанной с описанием предметов, своего или чужого страха и агрессии определяется как генотипом, так и социальными особенностями людей. За распознавание эмоциональной лексики отвечает лимбическая система мозга, которая может функционировать по-разному в зависимости от генного варианта транспортеров серотонина. У людей с генотипом 10//10 полиморфизма 5Tn2 (модификация во втором интроне гена транспортера серотонина) лимбическая система включается с разной интенсивностью на разные по уровню эмоциональности стимулы, и эти люди хорошо различают речевые эмоции. Генотип 10//10 чаще встречается в европеоидной популяции. Эти люди в основном живут (и существенно реже болеют депрессией) в городах, а в Тыве люди с таким генотипом встречаются редко, и там они более подвержены психическим расстройствами. То есть, этот признак может быть адаптивным или дезадаптивным в зависимости от условий, от того, где этот человек оказался.**

**В монголоидной популяции больше (около 70%) распространен генотип 12//12 (другая модификация в том же участке гена). Люди с генотипами 12//12 или 10//12 практически не меняют ЭЭГ реакции в зависимости от типа эмоционального стимула, то есть, на нейтральный реагируют так же, как на тревожный, а на тревожный так же, как на агрессивный. Они плохо различают чужие эмоции. В городах их относительно меньше, они лучше чувствуют себя в небольшой деревне, где всего несколько семей, и незачем понимать разнообразный спектр эмоций. Но если такой человек попадает в город, где сталкивается с большим потоком незнакомых людей, риск психических расстройств повышается. Кстати, люди с генотипом 12//12 независимо от национальности лучше реагируют на быстро проявляющиеся и быстро исчезающие стимулы, например, лучше стреляют по мишеням**



с депрессией в клиниках – женщины. Однако возможно, что причиной этого является не низкая заболеваемость у мужчин, а их нежелание обращаться к врачам с такой проблемой. Мы пытаемся соединить все эти факторы и понять, как именно они влияют на ту или иную группу людей.

## Задержки когнитивного развития в начальной школе

В последние десятилетия медики и психологи отмечают увеличение числа поведенческих и неврологических расстройств, связанных с проблемой адаптации младших школьников к высокой учебной нагрузке. Это дефицит внимания, детская гиперактивность, повышенная тревожность, эмоциональные депрессии. Большая часть проблем в той или иной мере связана с неадекватной работой систем направленного внимания и регуляции целенаправленного поведения. Однако сейчас в мировой науке нет достаточно ясного понимания причин таких расстройств, а в Российской Федерации отсутствует общепринятая система их мониторинга у младших школьников.

Мы исследовали возрастную динамику когнитивных функций у детей первого года школьного обучения, при этом часть детей училась по стандартной образовательной программе, принятой в Российской Федерации, а другая часть – по экспериментальной программе, апробируемой на базе гимназии «Росток» в Новосибирске. Эта программа обучения предложена детским психологом В. В. Степановой. Отличие ее от стандартной методики состоит в том, что обучение детей здесь





Картины быта якутов конца XIX – начала XX в.

Иллюстрации из книги А. А. Саввина «Пища якутов до развития земледелия (опыт историко-этнографической монографии)».

© Музей археологии и этнографии им. Петра Великого

происходит во время их совместной групповой работы над заданиями, требующими объединения усилий нескольких школьников для достижения поставленной перед ними цели. Мы сравнивали эффект от разных форм обучения на развитие у детей когнитивных функций, смотрели на взаимосвязь между способностью школьника управлять своим поведением и развитием структур, которые отвечают за внутреннюю речь, за обдумывание своего поведения при помощи вербальных средств. Для тестирования внимания широко применяется парадигма *odd-ball*, в которой ребенок должен реагировать на целевой стимул и игнорировать нецелевой сигнал, а для изучения индивидуальных особенностей системы тормозного контроля над поведением – экспериментальная парадигма «стоп-сигнал». В задаче «стоп-сигнал» испытуемый должен либо быстро реагировать на событие определенным движением, либо останавливать уже начатые движения, когда они становятся неадекватными ситуации. Методика позволяет оценить способность человека подавлять неправильные движения в меняющихся условиях среды.

Оказалось, что большинство первоклассников не способны распознавать тональность звука. Они понимают смысл, семантику речи, но у них возникают проблемы с пониманием интонации, особенно постороннего человека. Это является вариантом нормального развития ребенка, и обычно такие проблемы самостоятельно исчезают в течение первого года учебы в школе. Но детям со слабым развитием монофонического слуха (т.е. с низкой



Работа проводится при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант 14-15-00202, с участием сотрудников лаборатории биологических маркеров социального поведения человека НГУ, организованной в рамках САЕ НГУ «Нейронауки в трансляционной медицине». Кроме того, в проекте участвуют сотрудники ИЦиГ СО РАН

способностью различать простые звуковые тона) бывает трудно понимать эмоциональную окраску голоса учителя или сверстников, что затрудняет адаптацию к школе. В крайних формах такие дисфункции ведут к развитию детского аутизма. В более умеренных случаях возникает комплекс поведенческих и психосоматических проблем, связанных с неадекватностью поведения ребенка в школьном коллективе.

Также возрастное развитие школьника сопровождается обучением самоконтролю, развитием процессов, использующих внутреннюю речь для управления поведением. Нарушения в регуляции поведения могут быть связаны не только с какими-то социальными проблемами, но и соматическими заболеваниями. Например, если ребенок долго не выходил из дома из-за наложенного гипса или перенесенной операции, речевое развитие и способность к самоконтролю может замедлиться. Все это отражается в изменениях мозговой активности, которые можно увидеть на ЭЭГ.

При помощи тех тестов, которые мы даем детям, возможно оценить скорость когнитивного развития ребенка, и если наблюдается его задержка или регресс, дать рекомендации родителям, учителям, школьным психологам.

Все, о чем мы сейчас говорим, – это научные исследования, и до внедрения их в практику пока еще далеко. Предстоит большая работа, но в итоге мы стремимся к созданию технологий диагностики аффективных нарушений на ранней стадии и методов контроля над эффективностью терапии. Ведь старейший принцип медицинской практики – «не навреди», а медикаментозное лечение психических заболеваний помогает примерно 70% больных, 20% получают только дополнительную бесполезную для них лекарственную нагрузку, а для 10% лечение препаратом может ухудшить их состояние.

Мечта медиков и цель нашего исследования в рамках поставленной задачи – персонализированная медицина, лечение с учетом индивидуальных особенностей организма, с доказательным подходом, с оценкой эффекта от лечения здесь и сейчас. Эти задачи стоят перед медицинской наукой, но их решение – дело будущего. Пока перед нами большая мозаика; некоторые паззлы мы уже собрали и видим часть картины, что-то предполагаем, что-то только предстоит узнать. Многие двери уже открыты, но теперь надо узнать, что за ними находится.