

Печаль под скальпелем науки

Как часто мы слышим и произносим выражение «Мне грустно, у меня депрессия», даже не представляя, насколько это страшное на самом деле заболевание? На публичной лекции в Институте цитологии и генетики СО РАН его сотрудница **Елизавета Александровна Куликова** рассказала, откуда берется, как диагностируется, лечится и исследуется эта психопатология, а также поведала о новой разработке сибирских ученых, которая, вероятно, поможет достигнуть большого прогресса в борьбе с ней



Почему мы грустим?

Депрессия — наиболее распространенное заболевание мозга. Считается, что в индустриальных странах клинической ее формой страдают около 20% населения. Прогнозы показывают: к 2030 году она станет второй причиной нетрудоспособности в развитых странах.

В медицине пациенту диагностируют депрессию, только если у него в течение двух недель непрерывно наблюдаются пять из девяти представленных ниже признаков: подавленное настроение, утрата интереса и удовольствия (эти два являются обязательными), нарушение веса, аппетита (как потеря, так и увеличение), сна, снижение энергии, двигательной активности, чувство вины, мысли о суициде, падение самооценки, чувство собственной никчемности и заторможенность мышления.

Депрессия — психическое расстройство, характеризующееся отрицательным эмоциональным фоном, изменением мотивационной среды, когнитивных представлений и общей пассивностью поведения.

Это заболевание может выражаться в различных формах. Самая классическая — состояние меланхолии, сопровождающееся снижением веса, потерей аппетита, бессонницей, суицидальными настроениями. При другой — атипичной — человек, наоборот, налегает на еду, но при этом испытывает и чувство социальной ненужности. В психопатической форме признаки болезни дополняются галлюцинациями, в кататонической — мышечными расстройствами.

Также депрессии различаются по своему происхождению. Отдельным пунктом стоят те, которые встречаются наиболее часто — например, сезонная и послеродовая. В общем и целом есть две больших группы: реактивная и эндогенная. Сходство их в том, что обе вызываются стрессом. Первая возникает сразу же после него. Считается, что она более мягкая, ее проще лечить. При второй же период между испытанным шок и болезнью может достигать нескольких десятков лет. Таким образом, очень сложно определить причину ее возникновения. Предполагают, что реактивная форма может перерастать в эндогенную. Это происходит следующим образом: первый стресс снижает порог для второго, и так по цепочке упад-

нические настроения нарастают. Определить, что же являлось первопричиной, потом невероятно сложно.

Существует несколько гипотез возникновения депрессии. В норадреналиновой особая роль отводится голубому пятну в мозге, которое участвует в механизме образования неизбежного стресса, вызывающего чувство беспомощности, безысходности. Известно, что если стимулировать этот участок, у человека возникает чувство страха и неминуемой гибели. Под действием стресса клетки голубого пятна резко выбрасывают норадреналин, и количество этого вещества в синаптической щели постоянно сохраняется на высоком уровне. Считается, что по такому механизму развивается реактивная депрессия.

Вторая гипотеза — дофаминовая. Здесь заболевание развивается из-за уменьшения количества этого нейромедиатора в мозге. Так как мезолимбическая дофаминергическая система участвует в механизме внутреннего подкрепления и вознаграждения, у человека возникает плохое настроение. Эту гипотезу подтверждают опыты по самостимуляции крыс, когда животному вводят в голову электрод и оно, нажимая на рычаг, может себя довести до смерти. Однако мало кто из ученых придерживается именно этой версии.

Наибольшее признание в научном сообществе получила серотониновая теория. Во-первых, известно, что у больных депрессией наблюдается снижение уровня этого вещества в головном мозге. Но основным доказательством является то, что все клинически эффективные антидепрессанты увеличивают его концентрацию в синаптической щели.

Однако, по словам Елизаветы Куликовой, знаменитая теория, утверждающая, что гормоном счастья является серотонин, неверна — радость в нас вызывает дофамин, отвечающий за механизм вознаграждения и поощрения.

Недавно возникла новая гипотеза, которая называется нейротрофической. Согласно ей, депрессия является нейродегенеративным заболеванием и возникает из-за снижения концентрации нейротрофического фактора мозга, который необходим для выживания и роста нейронов. Так и раньше было достоверно известно, что у людей, страдающих депрессией, уменьшается размер гиппокампа.

Проблема в изучении механизмов возникновения депрессии заключается в том, что смоделировать на животных такую сложную психопатологию очень трудно. Как проверить испытывает ли мышка склонность к суициду или чувство собственной никчемности? Однако кое-что все-таки можно сделать.

Первый способ — поведенческие модели. Одна из них построена на разрушении мозга, то есть на удалении обонятельных луковиц (однако она не пользуется популярностью, так как почти ничего не доказывает — непонятно, что здесь причина, а что следствие).

Другая, менее жестокая и более распространённая, моделирует неизбежный стресс за счет теста выученной беспомощности. В камеру, разделенную на два отсека, помещается мышь. Когда загорается зеленая лампочка, животное бьет током. Поначалу оно думает, что во втором отсеке лучше, и направится туда. Однако если опасность подстерегает и там, мышка начинает считать, что при включении зеленой лампочки ей все равно некуда бежать, и оставляет попытки выбраться. Это состояние называется «безысходность», но если ввести антидепрессанты, животное снова начинает бегать, то есть искать способы защиты.

Третья поведенческая модель депрессии — хронически умеренный стресс. Здесь животное в течение трех-четырех недель непрерывно мучают, не сильно, но каждый день по-разному: сегодня бьют током, завтра купаю и так далее. В результате у нее начинают наблюдаться изменения в дофамин-энергетической системе.

Другой тест, применяемый довольно часто — принудительное плавание. Мышь бросают в цилиндр с водой. Сначала она пытается выбраться, но через какое-то время останавливается и зависает, ее усилия направлены только на то, чтобы держать голову над поверхностью. Тест идет всего шесть минут, но некоторые особо депрессивные животные, если экспериментатор случайно отвлекся и отвернулся, могут за это время даже утонуть. Все клинически эффективные антидепрессанты уменьшают время неподвижности в цилиндре.

Другой вариант подобного испытания — подвешивание за хвост — чем оптимистичнее настроена мышь, тем дольше она пытается лапками выкарабкаться из этого неудобного состояния.

Генетические факторы составляют от 40 до 70% развития психопатологий, поэтому существуют модели депрессии, основанные на них. Например, мышам делают нокауты по генам, которые более-менее участвуют в механизмах возникновения депрессии. Однако этот способ имеет свои недостатки: когда отключается какой-то ген, организм его чем-нибудь компенсирует, что может создать помех для исследования. Другая модель — селекционированные линии мышей — по поведению, либо по чувствительности к определенному препарату.

Котики или антидепрессанты?

Если болезнь еще не запущена, можно вполне обойтись «народными методами». Избавиться от длительной гнетущей печали помогут любовь, общение с друзьями, животными, спорт, психоанализ. Алкоголь и наркотики тоже способны ненадолго поднять настроение, но потом становится только хуже.

Если эти радости жизни не работают, пора переходить к более серьезным средствам: световой терапии (особенно

для лечения сезонной депрессии), лишению сна (если пациент будет бодрствовать в течение 36—38 часов, а потом отоспится, у него резко улучшится настроение; для достижения эффекта достаточно сделать так шесть-восемь раз). Также врач может направить на процедуру стимуляции различных областей мозга с помощью магнитных волн или выписать антидепрессанты.

Когда и эти методы не помогают, в силу вступают самые радикальные. Это электроконвульсивная терапия или, попростому, электросток. Еще более изощренный способ — стимуляция побуждающего нерва — здесь его соединяют с электродом, через который проходит ток.

Наиболее традиционным средством лечения являются антидепрессанты. Самые эффективные из них те, которые изменяют концентрацию серотонина в синаптической щели. Это можно сделать с помощью двух методов — ингибируя фермент его разрушения либо белок, который захватывает серотонин обратно в нейрон.

Однако антидепрессанты имеют ряд недостатков. Во-первых, попадая в организм человека, они действуют всего несколько часов. Для того чтобы получить хоть какой-то терапевтический эффект, необходимо принимать их в течение нескольких недель или даже месяцев. Во-вторых, в первые дни лечения эти лекарства могут вызвать обострение болезни. Некоторые пациенты в этот период даже пытаются свести счеты с жизнью. Также антидепрессанты вызывают типичные для многих медикаментов побочные эффекты: головные боли, тошноту, рвоту и прочее.

Один из самых современных подходов к лечению этой болезни основывается на белке BDNF, который обладает способностью снижать нейродегенерацию и восстанавливать нервные клетки. Однако главный его недостаток в том, что он не проходит гемато-энцефалический барьер (физиологическое препятствие между кровеносной и центральной нервной системой), из-за чего его можно вводить только напрямую в мозг. Сейчас ученые ищут различные пути как это сделать с помощью вирусов или других средств. Так, за последние годы был создан синтетический аналог BDNF. Испытания показали, что он хорошо борется с депрессией, улучшает память и, главное, преодолевает гемато-энцефалический барьер.

Недавно сибирским ученым из Института цитологии и генетики СО РАН совместно с коллегами из Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН удалось получить уникальный препарат ТС-2153, оказывающий благоприятное влияние на серотониновую систему. В апреле этого года на мышах было доказано, что он обладает хорошими антидепрессантными свойствами. Пока ТС-2153 находится на доклинической стадии испытаний, но исследователи надеются, что он успешно пройдет все остальные и поможет достигнуть прогресса в лечении целого ряда серьезных психопатологий.

По словам Елизаветы Куликовой, в России борьбу с депрессией затрудняет еще один фактор: у нас душевные страдания — не повод идти к врачу. Нередко человек попадает в больницу с этим диагнозом только тогда, когда его забирают на скорой помощи после попытки покончить жизнь самоубийством.