

Классические серотонинергические психоделики – такие как ЛСД, псилоцибин и диметилтриптамин, – все обладают свойствами агонистов 5-HT<sub>2A</sub> подтипа рецепторов, а 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторный агонизм известен как фармакологический триггер «психоделического опыта».<sup>1</sup> Важно отметить также существование широкой доказательной базы относительно важной роли 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов в процессах пластичности, такие как нейрогенез, нервно-психическое развитие, обучение, «выживаемость» обучения, когнитивная гибкость и повышенная чувствительность к окружению<sup>1</sup>.

К тому же субъективное качество психоделического опыта высоко восприимчиво к контекстуальному влиянию, например, от окружения, в котором происходит употребление, ожиданий «экскурсанта» и тех, кто вместе с ним<sup>2</sup>. Более того, качество острого психоделического опыта является весьма достоверным предиктором дальнейшего психического состояния<sup>7</sup>. Другим предиктором долгосрочных психологических последствий является степень увеличения сложности или «энтропия» мозговой активности, зарегистрированной во время психоделического опыта, причем это воздействие на мозг гипотетически является относительно уникальным для психоделиков и может служить ключом для понимания их исключительной феноменологии и терапевтического потенциала<sup>8</sup>.

За последние 12 лет растущий объем доказательств, хотя и полученных из небольших пилотных исследований, позволяет предположить, что психоделики в комбинации с определенным контекстом (таким как прослушивание музыки или психологическая поддержка) могут стать безопасным и эффективным лечением для ряда психических расстройств<sup>6</sup>. В успешных исследованиях терапевтический эффект был быстрым и продолжительным. Более того, многообещающие результаты наблюдались не только при депрессии, но и при аддикции, а также и других расстройствах<sup>6</sup>. Всего лишь одна-две лечебные сессии могут принести эффект и сохранять его на протяжении нескольких месяцев, что беспрецедентно в современной психиатрии. Конечно, невероятные утверждения требуют реальных доказательств, но с проведением больших рандомизированных контролируемых испытаний, начиная с применения псилоцибина при депрессии<sup>9</sup>, необходимые пути будут проложены.

Простая и приемлемая модель терапевтического механизма психоделической терапии будет отлично подкреплять будущую клиническую работу. Выдвигаемый тезис заключается в том, что серотонин дифференциально кодирует поведение и психологический ответ в неопределенность. Более конкретно – он предполагает, что лимбиче-

ские структуры, богатые ингибирующими постсинаптическими рецепторами 5HT<sub>1A</sub>-подтипа, обеспечивают базовый контроль в нормальных условиях с помощью сдерживания эмоций и тревоги и стимулируют общее спокойствие. С другой стороны, 5-HT<sub>2A</sub>-подтип рецепторов, в большом количестве обнаруживаемый в коре, гипотетически активируется в условиях кризиса, когда ранее упомянутый механизм оказывается субоптимальным, например когда внутренняя и/или внешняя обстановка становится столь изменяемой и/или несовместимой с его/ее основными убеждениями и поведением, что значительное переосмысление становится необходимым для индивида<sup>1</sup>.

Посмотрев через призму байесовской вероятности, можно сделать вывод, что основной функцией 5-HT<sub>2A</sub>-подтипа рецепторов предположительно является стимуляция релаксации основных принципов и убеждений, удерживающихся на множестве уровней функциональной иерархии мозга: перцептивной, эмоциональной, когнитивной и философской (т. е. с точки зрения предубеждений). Это открывает дверь к повышенной чувствительности к контексту<sup>2</sup> – идеальное предварительное условие для эффективных перемен.

### Robin L. Carhart-Harris

Psychedelic Research Group, Neuropsychopharmacology Unit, Imperial College London, London, UK

Перевод: Копин А.В. (Санкт-Петербург)

Редактор: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

### Библиография

1. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. *J Psychopharmacol* 2017;31:1091-120.
2. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E et al. *J Psychopharmacol* 2018;32:725-31.
3. Caspi A, Hariri AR, Holmes A et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:509-27.
4. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:552-61.
5. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P et al. *PLoS One* 2012;7:e41778.
6. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2105-13.
7. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL et al. *Front Pharmacol* 2018;8:974.
8. Carhart-Harris RL. *Neuropharmacology* (in press).
9. COMPASS Pathways and Worldwide Clinical Trials. <https://www.business-wire.com/news/home/20171206005237/en/COMPASS-Pathways-Partners-Worldwide-Clinical-Trials-Conduct>
10. Matias S, Lottem E, Dugué GP et al. *Elife* 2017;6:e20552.

DOI:10.1002/wps.20555

## Бессонница и воспаление: двухударная модель риска возникновения депрессии и предупреждения

Депрессия, по прогнозам, к 2030 г. станет наиболее значимым фактором в бремени болезней, поскольку ее распространенность составляет приблизительно 20%, а частота рецидивов – 75%. Кроме того, даже в случае фармакотерапии лишь около 30% взрослых людей с депрессией достигают ремиссии. The National Academy of Medicine призвала активно развивать, вычислять и внедрять стратегии предупреждения, сфокусированные на депрессии<sup>1</sup>. В то же время для создания такой стратегии сначала необходимо идентифицировать биоповеденческие факторы, несущие наибольший риск.

Нарушения сна (т. е. бессонница) встречаются примерно у 15% населения, причем у пациентов, обращающихся за

неспециализированной медицинской помощью, – вплоть до 70%<sup>2</sup>. Среди пациентов с депрессией нарушения сна являются одной из самых частых жалоб, которая нередко сохраняется в качестве потенциального предиктора рецидива депрессии<sup>2</sup>. Из-за того что использование антидепрессантов не уменьшает этот риск<sup>3</sup>, мероприятия, которые нацелены на нарушения сна, необходимы для предотвращения рецидива депрессии<sup>3</sup>.

Впрочем, не у всех людей с нарушениями сна развивается эпизод депрессии; это повышает вероятность того, что другие факторы совместно с бессонницей провоцируют возникновение клинически важных депрессивных симптомов. Кроме того, неизвестно, как именно бессонница становится

биологическим и аффективным фактором риска возникновения депрессии, что является решающим для идентификации молекулярных мишеней фармакологических вмешательств и усовершенствования лечения бессонницы, нацеленного на аффективный ответ.

Реальные эмпирические, проспективные и экспериментальные данные показывают, что нарушения сна связаны с увеличением концентрации в плазме крови системных маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и интерлейкин-6<sup>4</sup>, которые, как было выявлено, являются предикторами депрессии. Подобным же образом, значительные отклонения в длительности сна, такие как продолжительность сна меньше 6 часов или больше 8 часов за ночь, приводят к повышению уровня системного воспаления<sup>4</sup>. Более того, было обнаружено, что нарушения сна в рамках экспериментов индуцируют активацию биологического воспаления на различных уровнях, включая увеличение системного воспаления; моноцитарную продукцию провоспалительных цитокинов; активацию ядерного фактора κВ (NF-κВ) транскрипции, контролирующего патологический путь преобразователя сигнала и активатора транскрипции; транскрипцию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли мРНК; и экспрессию провоспалительных транскриптом. Занимательно, что такая иммунная активация в ответ на нарушения сна является наиболее сильной у молодых людей и у женщин по сравнению с мужчинами, соответствуя эпидемиологическим доказательствам, показывающим, что молодые женщины имеют самый высокий риск возникновения депрессии.

Принимая во внимание, что воспаление может вызывать глубокие поведенческие изменения, которые включают появление депрессивных симптомов, таких как плохое настроение, ангедония, усталость, психомоторное торможение и социально-поведенческая замкнутость<sup>5,7,8</sup>, воспалительный биотип под воздействием нарушений сна может быть ключевым феноменом, движущим патогенез депрессии и рецидива. Более того, нарушения сна и депрессии перекрываются с тяжелыми соматическими заболеваниями, имеющими воспалительную основу, такими как астма, ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания.

Воспаление не статично, оно скорее показывает динамическую вариабельность, отчасти благодаря многим способствующим факторам, включая специфические заболевания (т. е. инфекции) и психосоциальные факторы (т. е. межличностный стресс). Такие острые усиления активности воспаления могут объяснить проспективную связь между этими многоуровневыми процессами и последующим приступом депрессии.

Например, в контролируемых экспериментальных моделях, которые имитируют воздействие инфекций, воспалительная активация индуцирует усиление депрессивного настроения, которое коррелирует с активацией областей головного мозга, играющих роль в патофизиологии большого депрессивного расстройства, и с уменьшением процессов вознаграждения или ангедонии, которые коррелируют со снижением активности вентрального стриатума<sup>5</sup>.

Кроме того, такие экспериментальные стратегии поддерживают «двухударную» модель депрессии, в которой нарушения сна выступают в качестве уязвимого фактора усиления тяжести депрессивных симптомов после воздействия воспалительной симптоматики<sup>6</sup>, в соответствии с клиническими соображениями, риск возникновения депрессии повышается, когда нарушения сна встречаются совместно с воспалением, таким как инфекция или психосоциальный стресс. И наоборот, имеются доказательства того, что воспаление самостоятельно может выступать в качестве уязвимого фактора и увеличивать риск возникновения депрессии, когда человек с воспалительным биотипом испытывает нарушения сна.

Если бессонница связана с воспалением и депрессией и, в свою очередь, воспаление свидетельствует о возникновении депрессивной симптоматики, убедительна гипотеза о том, что лечение нарушений сна может убрать воспаление и снизить риск возникновения депрессии. Перспективные доказательства поддерживают эту возможность.

Среди различных возможностей лечения бессонницы когнитивно-поведенческая терапия бессонницы (СВТ-I) признана «золотым стандартом», при этом эффекты устойчивы и более долговременны, чем фармакологическая терапия. В рандомизированных контролируемых исследованиях СВТ-I показывает выраженный положительный эффект на исходы бессонницы, которые также связаны с долгосрочным (т. е. один год) и большим (>50%) снижением доли пациентов с бессонницей, у которых уровень С-реактивного белка достигает значений, связанных с высоким риском (>3,0 мг/дл)<sup>6</sup>. Важно, что эти улучшения при бессоннице и воспалении совпадают по времени со снижением депрессивной симптоматики.

Кроме того, было обнаружено, что телесно-психические вмешательства, такие как тай-чи (т. е. двигательная медитация) и медитация ясного ума, влияние которых на механизмы ответа на стресс известно, не уступают СВТ-I в эффективности лечения бессонницы<sup>9</sup>, а также способствуют нормализации функции связанного с бессонницей воспалительного лейкоцитарного транскрипционного профиля (т. е. генов, регулируемых провоспалительными факторами группы NF-κВ/Rel) и дезактивации клеточного воспаления, причем с большим эффектом, чем при лечении СВТ-I.

В то время как антагонисты эндогенного воспаления, по видимому, снижают выраженность депрессивной симптоматики, по крайней мере у тех пациентов с депрессией, для которых был доказан воспалительный подтип заболевания, такое лечение является дорогостоящим и несет в себе риски побочных эффектов, которые не наблюдаются при психотерапевтических вмешательствах, что делает эти вмешательства оптимальными для масштабирования в рамках всего общества с целью улучшения исходов бессонницы и уменьшения воспаления, а также возможной профилактики депрессии.

Бессонница и воспаление наносят согласованный двойной удар, создавая популяцию, особенно уязвимую для возникновения и/или рецидива депрессии. Лечение, которое нацелено на воспалительный биотип и/или вызывающий бессонницу поведенческий фенотип, является перспективной многообещающей стратегией предупреждения возникновения депрессии.

## Michael R. Irwin<sup>1</sup>, Dominique Piber<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Cousins Center for Psychoneuroimmunology, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Авторы признательны за поддержку, обеспеченную US National Institutes of Health grants R01AG051944, R01AG026364, R01CA160245 и R01CA207130, Max Kade Foundation и the Cousins Center for Psychoneuroimmunology.

Перевод: Проскурина Д.С. (Воронеж)  
Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

## Библиография

1. Institute for Medicine. Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Washington: National Academy Press, 2009.

2. Irwin MR. *Annu Rev Psychol* 2015;66:143-72.
3. Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1543-50.
4. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. *Biol Psychiatry* 2016;80:40-52.
5. Slavich GM, Irwin MR. *Psychol Bull* 2014;140:774-815.
6. Irwin MR, Opp MR. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:129-55.
7. Dantzer R. *Biol Psychiatry* 2012;71:4-5.
8. Irwin MR, Cole SW. *Nature Rev Immunol* 2011;11:625-32.
9. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al. *J Clin Oncol* 2017;35:2656-65. DOI:10.1002/wps.20556

## Обусловленные галлюцинации: факты из истории и перспективные направления

Восприятие – это *бессознательный процесс* синтеза, основанный на дополнении чувственными феноменами индивидуальной модели окружающего мира. Павлов предположил, что в основе этого процесса лежит, помимо прочего, классическое обусловливание поскольку ассоциации, которые формируют модель мира, складываются именно в процессе обучения на личном опыте. С 1895 г. известно, что такие выученные ожидания могут влиять на процесс синтеза чувственных данных, вплоть до индуцирования галлюцинаций<sup>1</sup>.

Как показал J. Konorski в 1960 г. в эксперименте на крысах<sup>2</sup>, усвоенные ассоциативным способом внутренние представления в ряде случаев провоцировали развитие галлюцинаций. Например, голодной крысе предъявляли звуковой тон и затем давали сахарный раствор. После нескольких предъявлений крыса запоминала, что тон предшествовал раствору. В этом случае тон вызывал очень реалистичное чувственное представление о сахаре, которое крыса с трудом отличала от реальных ощущений. В результате последующих тренировок эти индуцированные сигналом галлюцинации исчезали, но не на животных моделях, которые демонстрировали биологию психозов<sup>3</sup>.

В экспериментах с участием людей показано, как после одновременной презентации звука пороговой громкости и слабой вспышки лампочки испытуемые сообщали, что при вспышке лампочки слышали звук, даже если в действительности он отсутствовал<sup>4</sup>. Более подвержены этому эффекту пациенты с психотическими расстройствами – «голосами»<sup>5</sup>. Возможна и обратная ситуация, когда сигналом служат слуховые стимулы: отчетливо воспринимаемый тон частотой 1 кГц после нескольких совместных предъявлений со слабо видимым зрительным стимулом индуцировал соответствующую зрительную галлюцинацию<sup>6</sup>. Подобное состояние воспроизводимо и вне лаборатории: те же испытуемые в последующем сообщали, что, слыша звук с частотой 1 кГц, они видели соответствующий зрительный стимул на экране выключенного телевизора<sup>6</sup>.

Продолжая традицию подобных экспериментов, мы провели эксперимент с применением функциональной нейровизуализации на четырех группах испытуемых<sup>7</sup>. Группы дифференцировали в зависимости от наличия психотического расстройства и галлюцинаций: выделили группу страдающих психозом с галлюцинациями, страдающих психозом без галлюцинаций, не страдающих психозом, но испытывающих галлюцинации и группу не страдающих психозами и не обнаруживающих признаков галлюцинаций. После усвоения ассоциации между слуховым и зрительным стимулами участники из всех групп с уверенностью сообщали, что слышали тон, даже если в действительности его предъявления не происходило (таким образом констатирована обусловленная галлюцинация). В этот момент у участников эксперимента активировались области, которые ранее идентифицировались при исследовании слуховых галлюцинаций (передние отделы островка с двух

сторон, ассоциативная слуховая кора, нижняя лобная и верхняя височная извилины, червь мозжечка, парагиппокампальная и передняя поясная извилины). Однако среди пациентов с галлюцинациями, вне зависимости от того, есть ли у них диагностированное психотическое расстройство, обусловленные галлюцинации встречались гораздо чаще, чем у пациентов, обычно не имеющих галлюцинаций.

Далее мы применили формальную расчетную модель восприятия – трехуровневый иерархический фильтр Гаусса (HGF)<sup>8</sup>. Ответы испытуемых и сама структура задания HGF использовались с целью определить убеждения пациента относительно перцепторного опыта. Первый уровень модели ( $X_1$ ) показывает, считает ли пациент, что тон действительно прозвучал, в каждом случае. Второй уровень ( $X_2$ ) отражает убежденность испытуемого в том, что зрительный сигнал предвещает появление тона. Третий уровень ( $X_3$ ) показывает изменения во мнении о взаимозависимости слухового и зрительного сигналов (т. е. изменчивость  $X_2$ ). Участники, имевшие галлюцинации, демонстрировали более высокие показатели на первых двух уровнях ( $X_1$  и  $X_2$ ), а также приверженность своим прошлым убеждениям, что коррелировало с высокой активностью островка, верхней височной извилины и других элементов сети, задействованной в образовании обусловленных галлюцинаций. Пациенты с психотическими расстройствами, вне зависимости от того, страдают ли они галлюцинациями, с меньшей вероятностью замечали изменения в статистической структуре задания ( $X_3$ ), по сравнению с участниками, не страдающими психозом. Также у них в меньшей степени наблюдалась активация мозжечка и парагиппокампальной извилины при оценке изменений во взаимозависимости звукового и светового сигналов.

Предложенная модель позволяет дифференцировать испытуемых с психотическими расстройствами от не страдающих психозами, а также имеющих и не имеющих галлюцинации. Система, основанная на расчетах данных, может упростить выявление лиц с высоким риском галлюцинаций и психоза. Деление взаимосвязанных структур, отвечающих за появление обусловленных галлюцинаций, согласно основанным на расчетах моделям, позволяет выявить внутри взаимосвязи отдельные узловые элементы, которые соответствовали бы функциям разных расчетных уровней. Исследование показало, что островок и верхняя височная извилина вовлечены в расшифровку связанных со стимулами убеждений более низкого уровня. Мозжечок и парагиппокампальная извилина необходимы для оценки изменчивости усвоенных взаимосвязей.

Указанная дифференциация важна для применения репетитивной транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS) и других методов нейромодуляции как потенциального лечения. Для каждой отдельной области могут подходить разные виды модуляции: повышенная активность в области верхней височной извилины или островка может быть скорректирована с помощью медленной rTMS, включая