

ЗНАЧЕНИЕ МИНДАЛИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И АГРЕССИВНОСТИ

Кашапов Феликс Фаритович

врач

Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа

Аннотация. Накопившиеся к настоящему времени экспериментальные и клинические данные позволяют считать бесспорным факт активного участия миндалевидного комплекса (МК) в патогенезе тревожно-депрессивных расстройств и агрессивного поведения. В данном обзоре предпринята попытка отразить некоторые новые факты, доказывающие данный постулат.

Ключевые слова: миндалина, нейровизуализация, тревога, депрессия, агрессия.

THE IMPORTANCE OF TONSILS IN THE PATHOGENESIS OF ANXIETY AND DEPRESSIVE DISORDERS AND AGGRESSION

Kashapov Felix Faritovich

doctor

G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa

Abstract. Accumulated to date, experimental and clinical data allow to consider the undeniable fact that the active involvement of the amygdala complex (MK) in the pathogenesis of anxiety and depressive disorders and aggressive behavior. In this review, an attempt to reflect some new facts proving this postulate.

Keywords: amygdala, brain imaging, anxiety, depression, aggression.

Миндалина – симметричный комплекс ядер в медиальных височных долях, она является центральным звеном в формировании аффективных процессов – восприятия, переживания и выражения эмоции. МК предоставляет эмоциональную оценку внешних сигналов (стимулов, обрабатываемых на уровне коры) и информацию об основных мотивационных потребностях индивида. Стимулы, получившие эмоциональную окраску, лучше запоминаются. Кроме того, МК обеспечивает отслеживание опасности и реагирование, например, на мимическое выражение ярости. Негативно окрашенные настроения и эмоции (ярость, страх, горе) перерабатываются корой правого полушария при участии миндалевидного комплекса [Ньюкиктьен Ч., 2009]. Некоторые авторы утверждают, что миндалина, возможно, осуществляет прямой контроль деятельности гипоталамуса и оказывает патогенетическое влияние на работу системы физиологического стресса [Tebartz van Elst et al., 2003]. Необходимо кратко рассмотреть анатомию МК, без которой будет не вполне ясен процесс реализации функциональных ролей этой уникальной структуры. Амигдала – относительно небольшое (у человека 15 мм / 10 мм) образование, состоящее из нуклеоформных скоплений нейронов, слоистых структур и переходных между ними формаций. По мнению Л.Б. Калимуллиной, это территория, на которой впервые на основании ядер начали появляться примитивные корковые формации, сейчас относящиеся к палеокортексу [Акмаев И.Г., Каллимулина Л.Б., 1993]. В свете концепции А.А. Заварзина о двух основных принципах морфофункциональной организации серого вещества (ядерное и экранное), МК можно рассматривать, как переходную форму от хаотической цитоархитектоники к упорядоченной [Заварзин А.А., 1986]. В филогенезе амигдала проделала путь от небольшой, нечетко дифференцированной клеточной массы у миног (предшественник кортикомедиальной группы ядер) до отчетливо выделяемых двух больших ядерных групп млекопитающих с особо развитой базолатеральной группой (ввиду прогрессивного усложнения

строения неокортекса). На основе преимущественно функциональных различий Н. Koikegami в 1963 г. выделил две группы – базолатеральную (латеральное ядро, латеральная часть базального ядра) и кортикомедиальную (медиальное, кортикальное, центральное ядра и мелкоклеточная часть базального ядра). Первая группа в опытах с электростимуляцией давала ответы, характерные для возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и экстрапирамидной системы, вторая – реакции, свидетельствующие о возбуждении симпатического отдела [Koikegami H., 1963]. A.J. Zolovick выяснил, что базолатеральный отдел доминирует над кортикомедиальным, оказывая на него тоническое тормозное влияние, которое может модулироваться при стимуляции медиальной амигдалы или при разрушении базолатерального комплекса [Zolovick A.J., 1972]. В дальнейшем это было подтверждено С.А. Чепурновым [Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е., 1981] и М. Fonberg [Fonberg M., 1974]. Методы визуализации мозга, к сожалению, пока могут отобразить только целостную картину нейрональной активности амигдалы, но не особенности функции ее подъядер. [Adolphs R., 2003].

В числе наиболее хорошо изученных проявлений активности МК – обоснованное опасение (чувство страха) [Aupperle R.L., 2010, Davis M., 1992, LeDoux J., 1998], «выученная беспомощность» [Amat J., Baratta M.V., Paul E. et al., 2005, Marier S.F., 2006], и разрушение «материнско-младенческой связи» [Pardo J.V, Sheikh S.A., Schwindt G.C. et al., 2007]. Эксперименты на животных показали, что при разрушении этой связи появляются изменения на молекулярном уровне – модулируется амигдаларная транскрипция к снижению экспрессии гуанилатциклазы 1 α 3 в латеральных и базальных подъядрах миндалины [Sabatini M.J., Ebert P., Lewis D.A. et al., 2007], что у приматов в клинике проявляется усилением депрессии и тревоги [Harlow H.F., 1959., Harlow H.F., 1974]. Исследования на здоровых добровольцах также выявили связь миндалины [и сенсорной коры] с ощущением и восприятием эмоций [Canli T., 2005,

Canli T., 2000, Damasio A.R., 2000, Gotlib I.H., 2005, Hamann S.B., 1999, Morris J.S., 1999]. Оказалось, что аверзивные обонятельные и звуковые стимулы активизируют МК и ассоциативную сенсорную кору, изменяя региональный мозговой кровоток более, чем на 10 % [Zald D.H., 1998, Zald D.H., 1997], причем это изменение коррелирует с аверсивным стимулом [Liotti M., 2000, Liberzon I., 2006, Mayberg H.S., 1999, Shin L.M., 1999]. Для депрессии специфичны изменения в амигдале, лобной коре и гиппокампе. Характер выявляемых изменений непостоянен. При монополярном депрессивном расстройстве в пожилом возрасте выявляются атрофия лобных долей и базальных ганглиев, при биполярном и униполярном аффективном расстройстве помимо атрофии гиппокампа, отмечаются изменения размера миндалины [Altschuler L.L., 1998, Aupperle R.L., 2010, Frodl T. et al. 2002, Sheline Y.I., 2001, Strakowski S.M., 1999]. Схожие данные были получены при депрессии у больных с височной эпилепсией и генерализованными фобиями [Brenner J.D., 2000, De Bellis, 2001, Tebartz van Elst L., 1999, Tebartz van Elst L., 2000, Tebartz van Elst L., 2003]. Особый интерес, прежде всего в связи с полученными структурными данными об увеличении МК при униполярной и биполярной депрессии, представляет работа W.C. Drevets и сотрудников, которым удалось доказать усиление кровотока преимущественно в левой миндалине, как маркер состояния при семейной меланхолической депрессии [Drevets W.C., 2000]. Усиленный кровоток в миндалине сохранялся и после ремиссии депрессивного состояния; эти данные, по крайней мере принципиально, были подтверждены исследованиями другой рабочей группы [Abercrombie H.C., 1998]. Группа W.C. Drevets повторила свою работу и получила сходные результаты. Также было уточнено, что схожие данные были получены также при биполярной депрессии, но не при неспецифических депрессивных синдромах [Drevets W.C., 2002, Drevets W.C., 1998]. Далее, им удалось показать связь между усилением потребления глюкозы в миндалине и повышением уровня кортизола в кро-

ви. При депрессиях, помимо нарушений метаболизма в префронтальной и орбитофронтальной коре, отмечаются изменения в передней части поясной извилины, верхней височной извилине и МК [Beauregard M., 1998, Beauregard M., 2001, Lane R.D., 1997, Soares J.C., 1997]. У пациентов с ларвированной депрессией при проведении фМРТ на фоне антидепрессивной терапии наблюдается увеличение интенсивности BOLD-сигнала (Blood Oxygenation Level Dependent) в области миндалины [Sheline YI. et al., 2001]. Угнетение мозгового ответа на усложнение стимульного материала (интенсификация когнитивной нагрузки и формирование фрустрации) при проведении фМРТ у больных с депрессией обнаруживается билатерально: в телах хвостатых ядер (более выражено слева), в парагиппокампальных извилинах и миндалинах (ПБ 34, более выражено справа). Изменение чувствительности импульсной последовательности градиентного эха к изменению оксигенации крови в указанных областях оказалось наиболее достоверным, согласно Whole-Brain – анализу. Ответ миндалины достоверно ниже, а интенсификация ответа хорошо видна в процессе терапии. Эффект научения исключен проведением нескольких фМРТ-сканирований в течение одного дня. Угнетение активности МК вплоть до «функционального выключения» в исследовании отмечалось примерно в равной степени у больных с депрессиями различного генеза (реактивной [F43], органической [F06], эндогенными [F31-33, F20, F25]) [Труфанов Г.Е., 2015]. В одном из первых больших нейровизуализационных исследований мозга М. Hornig с соавторами использовали гексаметилпропаноламин при изучении регионального мозгового кровотока с помощью ОФЭКТ у пациентов с фармакорезистентными и нерезистентными депрессивными расстройствами. Исследование интересующего региона посредством многократного сравнения с общей мозговой корковой активностью показало гиперактивность амигдаллярно-гиппокампальной области у пациентов с фармакорезистентными депрессивными расстройствами по сравнению с боль-

ными курабельными депрессиями [Hornig M., 1997]. Методами ПЭТ активность мозга можно изучать не только в состоянии покоя, но при стимуляции мозговой деятельности. В отечественном исследовании Г.Е. Труфанова и соавторов (ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой) выявлен гипометаболизм в миндалинах у больных с фармакорезистентными депрессиями, как до лечения антидепрессантами, так и после лечения. В целом можно заключить, что по данным многочисленных исследований, патологические отклонения церебрального кровотока и уровня метаболизма глюкозы выявляются главным образом в различных областях префронтальной коры и лимбической системы (в т.ч. миндалине) как при униполярной, так и при биполярной депрессии. В исследованиях визуализации лигандов также есть определенные наработки. Состояние серотонинергической системы исследуют с помощью пробы с отменой триптофана. Синтез серотонина в нервной системе, как известно, зависит от присутствия триптофана. Эта незаменимая аминокислота является предшественником серотонина и поступает в организм только с пищей. В ходе пробы с помощью ПЭТ исследуют чувствительность серотонинергической системы к уменьшению поступления триптофана в пищеварительный тракт. При этом удалось показать, что у больных депрессией отмена триптофана приводит к ослаблению метаболизма в области таламуса, префронтальной коры [Bremner J.D., 1997], уменьшению кровотока в стволе мозга и миндалине. Один из известных дофаминергических трактов берет начало в ядрах вентральных отделов крыши среднего мозга (ventral tegmental area, VTA), откуда иннервирует миндалину, прилежащее ядро и префронтальную кору. Исследования методом фМРТ очень популярны в экспериментах на здоровых испытуемых. Выявлено, что критически важными для обработки эмоционально значимой информации являются такие ареалы, как миндалина, островок, глазнично-лобная кора и таламус. Однако присутствие неконтролируемых в настоящее время привходящих переменных значительно осложняет

применение метода у пациентов с психическими расстройствами и потому работ такого характера опубликовано немного [Keightley M. L., 2003]. Siegle и сотрудники (2002 г.) показали, что пациенты с депрессией реагируют на предъявление эмоционально значимых слов отчетливо повышенной и пролонгированной активацией миндалины. Это согласуется с результатами ПЭТ-исследований [Drevets et al., 1999, Drevets, 2002, Sheline, 2001]. В исследованиях, когда сравнивались здоровые испытуемые и больные с биполярной депрессией при их погружении в печальное состояние показом соответствующего материала, выявлен сниженная активация в дорсолатеральной префронтальной коре и повышенная активация в миндалине [Yurgelun-Todd D.A., 2000]. Повышенная активность в миндалине в ответ на предъявление печальных зрительных стимулов является характерной и обнаруживается в большинстве исследований, проведенных на больных с депрессией [Drevets, 1992, Drevets, 2002, Sheline, 2001, Thomas, 2001, Siegle G.J., Hasselmo M.E., 2002, Siegle G.J., 2002, Siegle G.J., 2002]. Следует отметить, что Thomas и сотрудники выявили такую реакцию у детей только при страхах, но не при депрессивных состояниях [Thomas K.M., 2001]. ФМРТ-исследования, проведенные до и после применения антидепрессанта венлафаксина указывали на то, что после лечения у больных депрессией при положительной реакции на лечение происходит нормализация повышенной активности в миндалине [Sheline, 2001]. Можно заключить, что во многих исследованиях было показано, что МК является центральным местом изменений, что подтверждается ПЭТ и структурной МРТ [Вальтер Х., 2010].

Агрессия не является самостоятельным психическим расстройством, более того, она может формой как нормального, так и патологического поведения. Одну из ключевых ролей в реализации агрессивного поведения играет амигдала. За регуляцию враждебного поведения у приматов отвечает правая орбитофронтальная кора, которая оказывает на него тормозящее действие. Она имеет многочисленные связи с МК. В

случае ее поражения или стимуляции переднемедиальных отделов височной области эмоции (гнев), которые генерируются миндалевидным телом и другими компонентами лимбической системы не подавляются и могут усиливать агрессивность. В противном случае возникает пассивность, как при синдроме Клювера-Бюсси [Tonsgard J.H., 1987]. Повреждение височной области, особенно при локализации процесса в медиобазальных структурах левой гемисферы (миндалины, гиппокампа), может привести к эпилепсии. Медиальный височный склероз ассоциирован с височной эпилепсией. У детей с височной эпилепсией, особенно при локализации процесса в медиобазальных структурах, выявляется дисфункция структур, участвующих в регуляции агрессии. Tebartz van Elst и соавторы наблюдали интериктальное агрессивное поведение у 20 % из 50 пациентов с височной эпилепсией и атрофией миндалевидного комплекса после перенесённого энцефалита. В другой группе (28 %) отмечалась агрессия в сочетании с повреждением миндалевидного тела слева или периамигдаллярной области.

Таким образом, следует отметить важность, а по ряду мнений и центральную значимость миндалевидного комплекса в развитии указанных психопатологических расстройств. Вместе с тем возможности современной нейровизуализации пока не позволяют выделить разницу в активности разных подъядер и показывают только уровень возбуждения амигдалы в целом.

Список использованных источников

1. Акмаев И.Г, Каллимулина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М: Наука, 1993.
2. Заварзин А.А. Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей: к 100летию со дня рождения. Л.: Наука. Ленинградское отделение, 1986.

3. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология. М.: МИА, 2010.
4. Труфанов Г.Е. Нейровизуализация депрессивных расстройств. СПб., 2015.
5. Ньюкиктъен Ч. Детская поведенческая неврология. Т. 1. М.: Теревинф, 2009.
6. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга. М.: МГУ, 1981.
7. Вальтер Х. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии. М., 2010.
8. Abercrombie H.C., Schaefer S.M., Larson L.L., Oakes T.R., Lindgren K.A., Holden J.E., Perlman S.B., Turski P.A., Kraha D.D., Benca R.M., Davidson R.J. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients // NeuroReport. 1998.
9. Adolphs R. Is the human amygdala specialized for processing social information? // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2003.
10. Altschuler L.L. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity / L.L. Altschuler, G. Bartzokis, T. Grieder et al. // Arch. Gen. Psychiatry. 1998.
11. Amat J. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus / J. Amat, M.V. Baratta, E. Paul et al. // Nat. Neurosci. 2005.
12. Aupperle R.L. Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders / R.L. Aupperle, M.P. Paulus // Dialogues in clinical neuroscience. 2010.
13. Beauregard M., Leroux J.M., Bergman S., Arzoumanian Y., Beaudoin G., Bourgouin P., Stip E. The functional neuroanatomy of major depression: An fMRI study using an emotional activation paradigm // NeuroReport. 1998.
14. Beauregard M., Levesque J., Bourgouin P. Neural correlates of conscious self-regulation of emotion // J. of Neuroscience. 2001.

15. Brenner J.D. Hippocampal volume reduction in major depression / J.D. Brenner, M. Narayan, E.R. Anderson, et al. // Am. J. Psychiatry. 2000.
16. Canli T. Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression / T. Canli, R.E. Cooney, P. Goldin et al. // Neuroreport. 2005.
17. Damasio A.R. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions / A.R. Damasio, T.J. Grabowski, A. Bechara et al. // Nat. Neurosci. 2000.
18. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety // Ann. Rev. Neurosci. 1992.
19. De Bellis M.D., Hall J., Boring A.M. A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder // Biol. Psychiatry. 2001.
20. Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L., Preskorn S.H., Carmichael S.T., Raichle M.E. A functional anatomical study of unipolar depression // J. of Neuroscience. 2000.
21. Drevets W.C. Functional neuroimaging correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism / W.C. Drevets, W. Bogers, M.E. Raichle // Eur. Neuropsychopharmacol. 2002.
22. Frodl T., Meisenzahl E., Zetsche T. et al. Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression // Biol. Psychiatry. 2002.
23. Fonberg M. Amygdala functions within the alimentary system // Acta Neurobiol. Exp. 1974.
24. Gotlib I.H. Subdual anterior cingulate activation to valenced emotional stimuli in major depression / I.H. Gotlib, H. Sivers, J.D. Gabrieli // Neuroreport. 2005.
25. Harlow H.F. Induced depression in monkeys / H.F. Harlow, S.J. Suomi // Behav. Biol. 1974.

26. Hamann S.B. Normal recognition of emotional similarity between facial expressions following bilateral amygdala damage / S.B. Hamann, R. Adolphs // *Neuropsychologia*. 1999.
27. Hornig M. HMPAO SPECT brain imaging in treatment-resistant depression / M. Hornig, P.D. Mozley, J.D. Amsterdam // *Prog. Neuropsychopharmacology Biol. Psychiatry*. 1997.
28. Keightley M.L., Winocur G., Graham S.J., Mayberg H.S., Hevenor S.J., Grady C.L. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli // *Neuropsychologia*. 2003.
29. Koikegami H. Amygdala and other related limbic structures experimental studies on the anatomy and functions // *Acta Medica Biol. (Niigata)*. 1963.
30. Lane R.D. Neuroanatomical correlates of happiness sadness and disgust / R.D. Lane, E.M. Reiman, G.L. Ahern et al. // *Am. J. Psychiatry*. 1997.
31. LeDoux J. Fear and the brain: Where have we been, where are we going? // *Biol. Psychiatry*. 1998.
32. Liotti M. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects implications for affective disorders / M. Liotti, H.S. Mayberg // *Biol. Psychiatry*. 2000.
33. Liberzon I. Neuroimaging studies of emotional responses in PTSD / I. Liberzon, B. Martis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006.
34. Marier S.F. Behavioral control the medial prefrontal cortex and resilience / S.F. Maier, J. Amat, M.V. Baratta et al. // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006.