BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-235

Обзорная статья / Review article

Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии

Е.Е. Васенина✉, https://orcid.org/0000-0002-2600-0573, hel_vas@mail.ru
О.А. Ганькина, https://orcid.org/0000-0002-8714-2698, ganya1987@mail.ru
О.С. Левин, https://orcid.org/0000-0003-3872-5923, neurolev@mail.ru
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме
Аффективные нарушения – крайне актуальная проблема современного здравоохранения. Распространенность тревожных расстройств в клинической практике значительно выросла с 2019 г., что связано с различными ситуационными причинами, и, вероятно, негативные тенденции сохранятся в ближайшие годы. Кроме того, в связи с постарением населения и значительным приростом количества пациентов с нейродегенеративными заболеваниями отмечается увеличение и т. н. вторичных аффективных нарушений. Они связаны с органическим поражением стратегически важных для реализации эмоциональных процессов зон и повреждением нейронов ключевых нейротрансмиттерных систем, что часто встречается в рамках нейродегенеративного патологического процесса. В основе развития тревоги в первую очередь лежит дефект связи «угроза – страх», когда реакция, возникающая в организме, неадекватна и неэквивалента степени опасности. На патофизиологическом уровне это можно объяснить нарушением взаимодействия между структурами лимбической системы, обеспечивающей рефлекторный ответ на угрожающий стимул по принципу «драться или убегать», и неокортексом, который отвечает за когнитивную обработку и адаптацию наших эмоциональных реакций. Можно выделить 3 ключевые теории развития тревоги: недостаточность контроля, генерализация страха и гиперсенсибилиация к опасности. Первый механизм чаще всего связан с формированием генерализованного тревожного расстройства; вторая теория наиболее полно раскрывает механизмы развития посттравматического стрессового расстройства, а гиперсенсибилизация префронтальной коры лучше всего позволяет объяснить развитие социофобии. Важным механизмом развития и хронизации различных аффективных нарушений является нейровоспаление, роль которого также будет подробно освящаться в данном обзоре. Понимание механизмов формирования расстройств тревожного спектра важно для дифференцированной медикаментозной и немедикаментозной терапии и выбора оптимальной стратегии лечения таких пациентов.

Ключевые слова: аффективные нарушения, тревога, депрессия, миндалина, префронтальная кора, нейровоспаление, буспирон

Для цитирования: Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Тревожные расстройства в клинической практике: от механизмов развития к дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(10):89–96. https://doi.org/10.21518/ms2023-235.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anxiety disorders in clinical practice: from development mechanisms to differentiated therapy

Elena E. Vasenina✉, https://orcid.org/0000-0002-2600-0573, hel_vas@mail.ru
Olga A. Gankina, https://orcid.org/0000-0002-8714-2698, ganya1987@mail.ru
Oleg S. Levin, https://orcid.org/0000-0003-3872-5923, neurolev@mail.ru
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract
Affective disorders represent an extremely topical issue in modern healthcare. Prevalence of anxiety disorders in clinical practice increased significantly since 2019 due to various situational causes, and the trend will probably continue in the coming years. Besides, due to aging of the population and significant growth of the number of patients with neurodegenerative diseases, so called secondary affective disorders also increase. These are linked to organic lesion of the zones strategically important for emotional process implementation, and damaging of the key neurotransmitter systems neurons often seen in neurodegenerative pathological process. Development of anxiety is chiefly based on the defect of the "threat-fear" bound, with the reaction developing in the organism not equivalent to the degree of danger. On pathophysiological level this can be explained by disruption of interaction between limbic system structures that provide "fight or flight" reflex response to the threat, and the neocortex responsible for cognitive processing and adaptation of out emotional reactions. Three key theories of anxiety development can be identified: insufficiency of control, generalization of fear, and hypersensibilization to threat. The first mechanism is most often linked to development of generalized anxiety disorder, the second theory reveals most fully the mechanisms of post-traumatic

© Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С., 2023

stress disorder development, while the hypersensibilization of prefrontal cortex best allows to explain sociophobia development. An important mechanism of development and chronification of various affective disorders is neuroinflammation, the role of which will also be highlighted in detail in this review. Understanding of the mechanisms of anxiety spectrum disorders development is important for differentiated drug and non-drug therapy and establishing the optimal strategy of treatment for such patients.

Keywords: affective disorders, anxiety, depression, amygdala, prefrontal cortex, neuroinflammation, buspirone

For citation: Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Anxiety disorders in clinical practice: from development mechanisms to differentiated therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):89–96. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-235.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тревога и депрессия являются одними из самых частых жалоб пациентов на приеме у врача [1]. Так, социологический опрос 1 600 человек старше 18 лет из 53 регионов России, проведенный в марте 2022 г., показал, что 70% опрошенных испытывают постоянное неконтролируемое ощущение тревоги [2]. В целом в мире тревожными расстройствами страдает 374 млн человек, что составляет 4 802 случая на 100 000 человек, а в Китае на их долю приходится около 20% всех психиатрических диагнозов. По депрессии статистика примерно схожа: на 2020 г. депрессией страдали 221 млн человек, что составило 3152,9 человека на 100 000 населения [3]. Надо отметить, что столь высокая распространенность аффективных нарушений связана с тем, что они могут возникать первично (т. н. идиопатические тревога и депрессия, которые традиционно считаются сферой интересов психиатрии и психотерапии), но также протекать и в рамках других патологических состояний как вторичные синдромы [4]. Так, тревожные и депрессивные симптомы типичны для нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга, что связано с органическим «вовлечением» нейротрансмиттерных систем и поражением стратегически важных для реализации эмоциональных процессов зон. Часто различные аффективные нарушения можно наблюдать у пациентов с различными воспалительными заболеваниям, причем как неврологического, так и общесоматического профиля, что связано с важной ролью нейровоспаления в генезе их развития (о чем речь пойдет ниже). Ну и, естественно, необходимо понимать, что любое хроническое или острое состояние, неважно какого профиля, может давать реактивные эпизоды тревоги и депрессии в связи с *de nova* диагностированным заболеванием и его потенциальной угрозой для дальнейшей жизни человека [5].

Последние несколько лет были ознаменованы значительным приростом количества пациентов с аффективными расстройствами. Этому способствовала пандемия COVID-19, которая, по некоторым данным, привела к увеличению распространенности аффективных нарушений на 53,2 млн случаев. Негативные тенденции поддерживает и общая геополитическая обстановка в мире, которая вряд ли значительно изменится в ближайшее время [6].

Несмотря на то что тревога и депрессия представляют собой совершенно разные аффективные синдромы, они часто сосуществуют у одного и того же пациента. Подобная коморбидность связана с тяжелым течением, частыми рецидивами и высоким риском суицида, определяет плохой отклик на проводимую терапию и, как следствие, худшее качество жизни. Сочетание различных аффективных расстройств можно связать как с общностью факторов риска (и внешних, и генетических), так и с «пересечением» структур головного мозга и нейрональных сетей, участвующих в их формировании [7, 8].

НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Современные методы исследования позволили не просто определить структуры мозга, являющиеся стратегически важными для развития тревоги и депрессии, а с достаточно высокой точностью проследить все нейрональные цепочки, задействованные в патогенезе аффективных нарушений. Так, особенности формирования функциональных связей между базолатеральными отделами миндалины и префронтальной корой (ПФК) играют наиболее значимую роль в развитии тревоги. Для депрессии же ключевую роль играет взаимодействие между дорсальным ядром шва (ключевое скопление серотонинергических нейронов) и медиальной частью ПФК. Зоны ПФК, ответственные за развитие тревоги и депрессии, «пересекаются», что может быть одним из объяснений высокой коморбидности этих состояний. Еще одной структурой «пересечения» является гиппокамп: данные современной нейровизуализации подтверждают нарушение работы гиппокампа и его связей с ПФК в патогенезе различных аффективных расстройств, вплоть до структурных изменений [9].

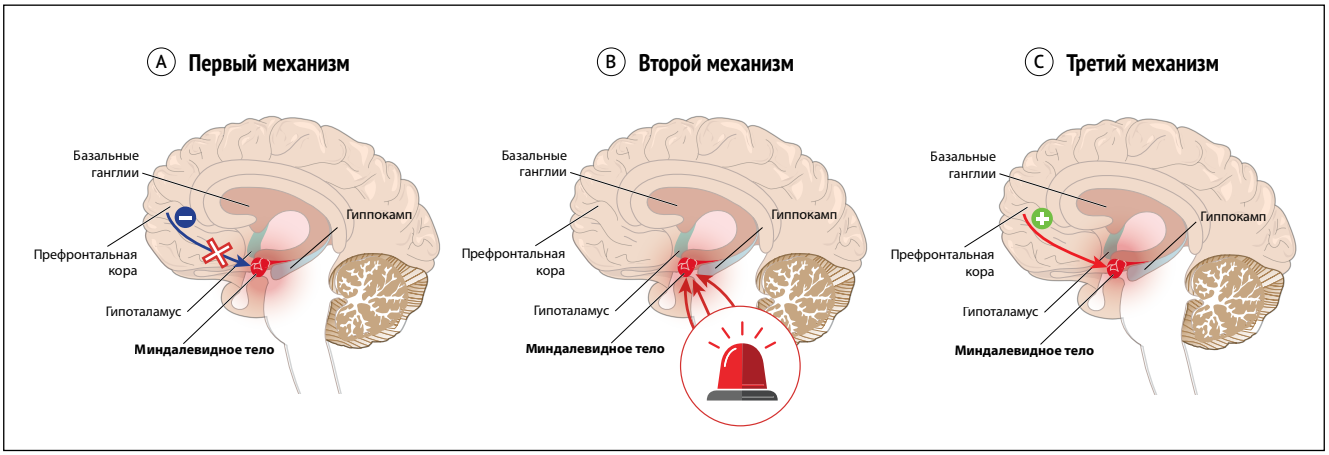
Ключевым механизмом развития тревожных расстройств является нарушение связи «угроза – страх», когда наблюдается несоответствие между угрожающим стимулом и тем физиологическим «ответом», который формируется в организме. В норме в ответ на сигнал опасности активируется миндалина (ключевой центр «страха»), которая посредством афферентов получает информацию из соответствующих ассоциативных корковых центров. Благодаря исходящим проводящим путям к центрам вегетативной нервной системы, гипоталамусу, островковой доле и другим структурам миндалина запускает базовый стрессовый ответ по принципу «драться или убегать»: активируется сердечно-сосудистая система, различные катаболические реакции, иммунная система, что обеспечивает готовность к максимально быстрому

физическому ответу, который позволит либо противостоять опасности, либо, в случае неравности угрозе, спастись бегством [10]. В большинстве случаев ответ запускается «рефлекторно», однако, естественно, требует и осознанного восприятия: действительно ли то, что запустило реакцию страха, может представлять угрозу или нет. Базовые представления об опасности закладываются с детства: по мере ознакомления со страхом у человека формируются функциональные связи между нижележащими структурами лимбической системы и неокортексом (в первую очередь ПФК), которые и обеспечивают дифференцированное восприятие степени угрозы и адекватность последующего ответа. Действительно, методами как структурной, так и функциональной нейровизуализации демонстрируется, что адекватность формирования и развития крючковидного пучка (проводящих путей между лимбическим мозгом и корой) напрямую коррелирует с риском развития аффективных расстройств в поздние годы. По сути, ПФК может подавлять рефлекторные реакции миндалины, выполняя роль тормозного контроля [11] (*рис.*). Если механизм не работает, создаются условия к «растормаживанию» миндалины. Так, например, часто при первичном знакомстве с какой-то «условно опасной» ситуацией (например, накричал начальник – чувство страха есть, а реальной физической угрозы нет) человек «выдает» стандартный стрессовый ответ с повышением АД, тахикардией и другими проявлениями симпатоадреналовой «готовности». Эта реакция возникает рефлекторно и контролируется структурами лимбической системы. В дальнейшем происходит когнитивный анализ этой ситуации посредством работы неокортекса (преимущественно ПФК), оценивается степень ее реальной физической угрозы, возможность повторения, адекватность ответа и поведения человека в этой ситуации, чтобы в дальнейшем выработать более оптимальную стратегию поведения. Впоследствии при повторении подобного эпизода ПФК будет «запускать» разработанную программу, что позволит избежать неадекватного стрессового ответа и максимально адаптировать поведение человека к сложившимся условиям. Естественно, что в случае нарушения этого механизма у человека постоянно будет отмечаться несоответствие реакций истинной реальной угрозе, что является основной предпосылкой к развитию генерализованного тревожного расстройства, социофобии, панического расстройства. Причин «поломки» когнитивной обработки может быть много. Во-первых, как уже было отмечено выше, это особенности реагирования и восприятия опасности, которые закладываются с детства. Во-вторых, предрасполагать к нарушению этих механизмов могут инсомнии и другие расстройства сна, т. к. «проработка» ситуации и ее когнитивная оценка происходит именно в ночное время. Ну и, естественно, если стрессовых факторов очень много, мозг может не успевать их проработать, что также создает «почву» для развития тревоги [12].

Кроме того, развитие тревожных расстройств может быть связано с чрезмерной реакцией на сам угрожающий стимул: когнитивный контроль со стороны неокортекса работает адекватно, однако степень реакции и восприимчивости на сам сигнал опасности оказывается настолько высокой, что все равно инициирует стрессовый ответ. Это чаще всего бывает у людей с посттравматическим стрессовым расстройством. После пережитого травмирующего эпизода ПФК «запоминает» этот момент и все, что с ним связано, как чрезвычайно опасный, чтобы при малейшем намеке на повторение постараться этого избежать. И в итоге в дальнейшем любое воспоминание, даже удаленно связанное с пережитой стрессовой ситуацией (запах, звук, какой-то зрительный образ), будет превентивно запускать физическую «готовность» и рефлекторный ответ, что также может являться основой развития тревожных расстройств [13].

Помимо дифференцированного отношения к различным стрессорам, ПФК «обучается» прогнозировать опасность. Это позволяет в ряде случаев избегать угрозы либо в условиях неизбежности заранее подготовиться к опасности. У некоторых людей создаются условия чрезмерной «готовности к опасности»: гипервозбудимость ПФК с попыткой контролировать и прогнозировать стрессовую ситуацию само по себе приводит к вторичной сенсибилизации миндалины и постоянной фоновой поддержке стрессового ответа [14].

● ***Рисунок.*** Теории развития тревожных расстройств
● ***Figure***. Theories for the Development of Anxiety Disorders



Таким образом, несмотря на различные патофизиологические механизмы, в развитии тревожных расстройств ключевую роль играет нарушение взаимодействия между префронтальной корой и лимбическими структурами как с миндалиной, ответственной за инициацию стрессового ответа, так и с гиппокампом, который «запускает» когнитивную проработку стрессовых реакций [15].

Необходимо отметить, что в развитии депрессии, как и для тревоги, важную роль играет нарушение корковой обработки эмоций. Методами функциональной МРТ было показано, что у пациентов с большим депрессивным эпизодом отмечена гипоактивация ПФК и нарушение ее связей с гиппокампом. Таким образом, отмечается общность и «пересечение» механизмов, что определяет риски высокой коморбидность этих двух аффективных расстройств [16].

Существует еще одна патофизиологическая «зона пересечения» между тревогой и депрессией – это нейровоспаление. При длительной стрессовой реакции и стойкой активации симпатической нервной системы создаются предпосылки к изменению нативного иммунного ответа. Это связано с тем, что все клетки иммунной системы имеют симпатическую иннервацию, поэтому стресс закономерно запускает выброс провоспалительных цитокинов. Подавляет инициированную воспалительную реакцию выброс кортизола, который и является классическим иммунносупрессором. Стойкое повышение концентрации кортизола при длительном и хроническом стрессе может приводить к формированию резистентности глюкокортикостероидных рецепторов. В итоге кортизол утрачивает возможность реализовывать свое действие и создаются предпосылки для постоянной провоспалительной активации. Действительно, эпигенетические изменения активности ГКС-рецепторов отмечены у пациентов с депрессией и различными вариантами тревожных расстройств, что, по всей видимости, может считаться одним из маркеров перехода хронического стресса в клинически значимые нейропсихиатрические нарушения. Последние года активно изучается роль нейровоспаления в развитии и прогрессировании аффективных расстройств [17].

АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Пути воздействия периферических воспалительных факторов на головной мозг различны: среди них и пересечение иммунными клетками гематоэнцефалического барьера в зоне воспаления, и активный транспорт перенасыщенных транспортных молекул, и активизация цереброваскулярных эндотелиальных клеток, в т. ч. периваскулярных макрофагов, которые сами вырабатывают цитокины и другие медиаторы воспаления, и связывание цитокинов с периферическими афферентными нервными волокнами, например с волокнами блуждающего нерва, и др. [18].

Исследования на животных подтвердили наличие взаимосвязи между системным воспалением, формированием тревоги и депрессии и активацией микроглии в веществе головного мозга, изменение активности которой говорит о наличии нейровоспаления. При аффективных нарушениях нейровоспаление, по данным работ, определяется в области миндалины, медиальной ПФК, дорсальной поясной извилине, гиппокампе, островке и других областях мозга. Кроме того, при депрессии показатели периферического воспаления – простагландин Е2 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) также сопровождаются сигналом активации микроглии в головном мозге [19].

Однако аффективные расстройства очень гетерогенны, и только у части пациентов, по данным исследований, можно выявить нейровоспаление. При этом наличие воспалительных нарушений может дать возможность альтернативных вариантов лечения данной группы больных, а сами воспалительные биомаркеры могут использоваться как ориентир для оценки эффективности терапии [20].

ТРЕВОГА И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Нейровоспаление может дискретно затрагивать наиболее важные структуры, необходимые для формирования аффективных нарушений. Так, в развитии тревоги ключевой областью является миндалина. Исследования последних лет показали, что социальное давление и стресс могут вызывать хроническое воспаление в организме, приводя к изменениям в работе миндалины и связанных с ней структурах [21]. Однако уже в 1982 г. Хенке и соавт. заявили, что изолированная стимуляция миндалины может приводить к системному воспалительному ответу с развитием язвы желудка, что говорит о взаимосвязи структур головного мозга, ответственных за аффективные реакции и соматической патологии через реакции воспаления [22]. Локальное нейровоспаление в области миндалины приводит к активизации микроглии в латеральной части миндалины, выработке провоспалительных белков: интерлейкина-6 (ИЛ-6) и ФНО-α, повышению пресинаптического высвобождения глутамата. При этом использование противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10) уменьшает выраженность тревожных расстройств и зависимость от психоактивных веществ, тем самым показывая потенциальные иммуномодулирующие варианты коррекции данных нарушений [23].

Другой важной структурой для формирования тревоги является передняя поясная кора. Данная область играет важную роль в обнаружении ошибок, мониторинге конфликтов, преодолении социально неприятных эмоций и регуляции активности вегетативной нервной системы [24]. Гиперактивность передней поясной коры, наравне с повышенными воспалительными маркерами, наблюдается у лиц с неврозами и обсессивно-компульсивным расстройством, в клинической картине которых есть тревога. Иммунная терапия интерфероном альфа у пациентов с гепатитом С приводит к изменению активности передней поясной коры, а в опытах на животных в данных корковых регионах наблюдается увеличение провоспалительных факторов – интерлейкина-1α (ИЛ-1α) и ФНО-α [25].

Гиппокамп также имеет тесную связь с аффективными нарушениями, что в т. ч. объясняет жалобы на память у пациентов с проявлениями тревоги и депрессии. Так, посттравматическое стрессовое расстройство и социальная фобия, по данным работ, приводят к уменьшению объемов как миндалины, так и гиппокампа. При этом гиппокамп остается одной из немногих структур головного мозга, где возможно сохранение процессов нейрогенеза [26]. Нейровоспаление в структуре гиппокампа приводит к повышению уровня провоспалительных факторов и активации микроглии, а цитокины интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и ФНО-α, высвобождаемые микроглией, могут блокировать нейрогенез в зубчатой извилине, снижая возможности нейрорегенерации. Участие гиппокампа в хроническом стрессе доказано активацией микроглии в области гиппокампа у крыс с тревожным поведением *in vivo* с помощью (18F) DPA-714 позитронно- эмиссионной томографии (ПЭТ) и *in vitro* с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания и белкового блоттинга [27]. Данная тесная взаимосвязь отражает обязательную необходимость коррекции аффективных нарушений, в т. ч. и для улучшения мнестических функций, и на перспективу для сохранения возможности процессов нейрогенеза.

У лиц с посттравматическим стрессовым расстройством, социальным тревожным расстройством, фобией и у здоровых людей в ситуациях страха, по данным функциональной МРТ и ПЭТ, можно наблюдать нейровоспаление с активизацией микроглии островковой доли, что говорит об участии этой структуры в формировании реакции тревоги и страха [28].

ДЕПРЕССИЯ И НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Как при развитии тревоги, при депрессии в стратегически важных структурах также можно выявить нейровоспаление. Это подтверждается данными ПЭТ с белком-транслокатором 18 кДа. Взаимосвязи, нарушающиеся при развитии депрессии, представлены связями между передней поясной извилиной, вентральной областью покрышки, вентральным полосатым телом, ядром шва и орбитальной ПФК – все они участвуют в формировании цепи вознаграждения, которая нарушается при развитии депрессии. Латеральная часть габенулы (крючка) является центром отвращения, который в активном состоянии приносит негативные эмоции человеку, а разрушение данной области вызывает быстрый и выраженный антидепрессивный эффект [29]. По данным Сетиавана и соавт., тяжесть депрессии коррелирует с активацией микроглии в области ПФК, передней поясной коры и островка, а иммуноопосредованная депрессия после вакцинации от брюшного тифа приводит, по данным нейровизуализации, к активации микроглии в области сагиттальной передней поясной коры [30].

Нейровоспаление при депрессии снижает эффективность связей, участвующих в формировании положительных эмоций. Вентральная часть полосатого тела является центральной структурой в системе вознаграждения, однако высокий уровень воспаления, по данным функциональной МРТ, нарушает кортикальные стриарные схемы вознаграждения. По данным работ, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с депрессией коррелирует со снижением активности связи между полосатым телом и вентромедиальной ПФК, а также дорсальной частью полосатого тела с дополнительной двигательной зоной, что приводит к развитию у пациентов с депрессией таких клинических проявлений, как брадикинезии и психомоторная заторможенность, а степень выраженности воспаления напрямую коррелирует с тяжестью нарушений межнейрональных связей [31].

Искусственно сформированные высокие уровни воспаления не только вызывают депрессивное настроение, но также изменяют реакции человека на вознаграждение и наказание. Добровольцы, вакцинированные против брюшного тифа, воспринимают окружающие события в более негативном плане, давая отрицательную оценку всему происходящему, потенциальную награду расценивая как менее привлекательную, а наказание еще более неприятным, что сочетается с нарушением активности связей вентрального стриатума и островка [32].

Ядро дорсального шва является центральной структурой в прогрессировании депрессии и тревоги, а также приводит к развитию симптомов ангедонии. Стимуляция данной области воспалительными факторами, такими как ИЛ-1β, липополисахариды, ФНО-α, приводит к активации микроглии в ядре дорсального шва с развитием тяжелой депрессии [33].

Латеральная часть габенулы (крючка), получая информацию в основном от базальных ганглиев и лимбического отдела переднего мозга, взаимодействует преимущественно с ростромедиальным ядром покрышки и моноаминергическими ядрами среднего мозга, что объясняет связь между латеральной областью габенулы и различными психическими расстройствами, особенно депрессией. В условиях хронического непредсказуемого стресса в латеральной части габенулы увеличивается число активированных иммунных клеток ядерного фактора-κB (NF-kB), а инъекция ФНО-α в латеральную часть крючка приводит к депрессивно-подобному поведению у крыс, которое уменьшается на фоне приема противовоспалительных препаратов, например, таких, как аспирин, или ингибиторов NF-kB. При этом разрушение латеральной части габенулы уменьшает воспалительные реакции и замедляет дегенерацию гиппокампа, что показывает тесные взаимосвязи аффективных и когнитивных нарушений между собой [34].

У части лиц изначально имеется иммунологическая предрасположенность к развитию депрессии. Так, при наличии в крови повышенного уровня IL-6, по данным функциональной МРТ, изначально наблюдается снижение функциональных связей между сагиттальной передней поясной корой, миндалиной и медиальной ПФК, а в поствакцинальный период после инъекции от брюшного тифа у данных людей развиваются симптомы депрессии, что требует учитывать риск развития аффективных нарушений среди населения в период активной иммунизации [33].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ И РИСКИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ

Лекарственная терапия, проводимая при аффективных нарушениях, направлена на модуляцию связей между стратегически важными структурами головного мозга. Для усиления связи главным образом со стороны ПФК и усиления когнитивной обработки эмоций как при депрессии, так и при тревоге используются антидепрессанты, а вот для уменьшения гиперактивности миндалины препаратом выбора считаются анксиолитики. Традиционно анксиолитики ассоциируются с бензодиазепинами [35]. Однако, наряду с высоким противотревожным эффектом данной группы препаратов, существует ряд ограничений по их широкому применению. Связано это с частым развитием побочных эффектов, основными из которых являются: возникновение синдрома отмены и синдрома «отдачи» при отмене лечения, частое возникновение лекарственной зависимости, появление толерантности к фармакологическим эффектам, что приводит к снижению эффективности при длительном применении препарата, а также отрицательное влияние на память, внимание и координацию движений, что особенно актуально у пожилых людей и может приводить к повышенному риску бытового травматизма. На данный момент разрешенный курс применения бензодиазепинов ограничен четырьмя неделями. Несмотря на это, долгосрочное использование бензодиазепинов до сих пор встречается в практике. Связано это не только с привыканием, но и с тем, что для коррекции тревожных расстройств пациенту бывает необходим более длительный, чем четыре недели, прием препаратов, что говорит о целесообразности использования препаратов с более безопасным профилем и низким риском развития побочного действия [36].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ И БУСПИРОН

Одним из препаратов, который можно принимать длительное время и при этом купировать симптомы тревоги, является буспирон. Буспирон – это анксиолитик, который был впервые синтезирован в 1968 г. и запатентован в 1975 г. Первоначально препарат разрабатывался как антипсихотик, но, не дав результата по купированию психоза, продемонстрировал выраженный противотревожный эффект. В настоящее время буспирон в клинической практике рекомендован для лечения генерализованного тревожного расстройства, лечения тревожных расстройств, а также облегчения симптомов тревоги. Буспирон относится к классу азапиронов, при этом, имея сильное сродство к серотониновым рецепторам 5HT1a, действует как частичный агонист. Препарат имеет слабое сродство к серотониновым 5HT2-рецепторам, а также действует как модулятор на дофаминовые D2-, D3-, D4-ауторецепторы, что открывает определенные грани возможности его использования у пациентов с нейродегенеративной патологией. Клинический эффект от приема препарата с уменьшением тревоги наступает отсрочено, в течение 2–4 нед. от начала приема, и, вероятно, объясняется постепенной адаптацией рецепторов 5HT1a в миндалине и других частях мозга, отвечающих за тревогу и страх. Метаболизм буспирона происходит главным образом через окисление цитохромом P450 (CYP3A4), что требуется учесть при совместном использование его с другими препаратами, разрушающимися сходным образом [37].

При лечении тревоги буспирон является более безопасной альтернативой бензодиазепинам. Буспирон не взаимодействует с ГАМК, тем самым позволяет избежать развития синдрома отмены и риска физической зависимости от приема, а также позволяет безопасно назначать его пациентам на длительное время [38].

ДЕПРЕССИЯ И БУСПИРОН

Буспирон оказывает свое действие через нейромедиатор серотонин, поэтому так же, как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), может использоваться для лечения депрессии. В отдельных работах была отмечена хорошая эффективность комбинации буспирона и мелатонина для лечения большого депрессивного расстройства, при этом был выявлен даже протективный эффект препаратов на нейрогенез. На практике же буспирон в терапии депрессии чаще всего назначается вторым этапом, в тех случаях, когда СИОЗС не дают желаемого результата, плохо переносятся или требуется коррекция побочных сексуальных реакций.

Однако есть отдельные публикации, в которых эффект от приема буспирона приравнивается к эффекту от приема СИОЗС. Так, оценка эффективности флуоксетина и буспирона на модели социальной изоляции у людей и животных завершилась одинаковым уменьшением поведенческих гневоподобных эмоций и агрессии в обеих группах, при этом буспирон не провоцировал, по сравнению с флуоксетином, развитие суицидальных мыслей. На фоне приема буспирона наблюдалось более медленное уменьшение размеров миндалины, более низкий уровень кортизола в крови и нормализация артериального давления, что говорит о потенциально нейропротективном действии буспирона и даже об отдельных преимуществах его приема по сравнению с флуоксетином [37].

ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БУСПИРОНА В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Нейропротективный эффект от приема буспирона при коррекции аффективных нарушений, возможно, объясняется его противовоспалительным действием, хотя до конца механизмы такого взаимодействия не ясны. Так, в отдельных работах указывают, что буспирон обладает системным и церебральным противовоспалительным действием. Системное противовоспалительное действие доказано на клинических моделях колита, где эффект буспирона на воспаление слизистой кишки был сопоставим с действием дексаметазона, в крови отмечалось снижение уровня кортикостерона, провоспалительных показателей, таких как ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и др., а уменьшение

нейровоспаления подтверждалось снижением активации микроглии с уменьшением популяции NF-kB-активированных иммунных клеток в гиппокампе. Это позволило пациентам с колитом наравне с коррекцией аффективных нарушений одновременно проводить патогенетическую противовоспалительную терапию [38].

Высокая эффективность буспирона как нейропротектора была также показана на фоне приема метотрексата. Метотрексат – препарат, у которого развитие нейротоксичности является основным ограничением для его дальнейшего использования. Прием метотрексата приводит к стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, активации окислительного стресса и повреждению нейронов гиппокампа. В исследовании введение метотрексата на фоне приема буспирона приводило к уменьшению окислительного повреждения, снижению экспрессии Kelch-подобного ECH-ассоциированного белка-1, повышению экспрессии гиппокампального Nrf2, гемоксигеназы-1 и рецептора, активируемого пролифератором пероксисом. Буспирон в данном исследовании ослаблял воспаление, снижая уровни NO_2, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, с подавлением экспрессии NF-κB и нейрональной синтазы оксида азота. Кроме того, буспирон противодействовал апоптозу гиппокампа путем подавления белков NLRP3, ASC и расщепленной каспазы-1 [39].

Противовоспалительное действие буспирона можно рассматривать как один из механизмов, модулирующих течение болезни, что особенно актуально для нейродегенеративных заболеваний. Так, при болезни Паркинсона (БП) нейровоспаление вносит большой вклад в течение заболевания и напрямую связано с прогрессированием и тяжестью симптомов. Как показано в работе, включавшей инъекцию воспалительного миметика в мозг грызунов, нейровоспаление изолированно уже само по себе вызывает гибель дофаминергических нейронов, кроме того, сам дофамин модулирует некоторые иммунные реакции. Так, дофаминовый рецептор D3 может способствовать нейровоспалению, а передача сигналов с рецептора D3 способствует прогрессированию заболевания, увеличивая патогенный ответ CD4+-Т-клеток, связанный с БП. Буспирон же имеет модулирующее действие на D3-дофаминовые рецепторы, поэтому потенциально может оказывать нейропротекторный эффект на течение заболевания, что доказано на животных моделях. В исследованиях на мышах с искусственно созданной картиной БП с помощью инъекции ротенона использование буспирона в высоких дозах предотвращало дефицит моторной и исследовательской функции, защищало дофаминергические нейроны от дегенерации и уменьшало экспрессию медиаторов воспаления, одновременно повышая экспрессию нейротрофических факторов и защитных нейропептидов в некоторых областях ЦНС [39, 40]. Кроме того, в исследованиях на крысах буспирон восстанавливал уровни митохондриального маркера OPA1 и антиоксидантного фермента SOD1, а также предотвращал нарушения работы двух нейропротекторных и иммуномодулирующих пептидов PACAP и VIP по всему мозгу. При этом в отдельных исследовательских работах было показано, что наравне с подавлением провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6 применение буспирона сопровождалось глобальной активацией противовоспалительного маркера Arg1, а также повышением экспрессии фактора роста нервов в уязвимых областях ЦНС, в т. ч. в области гиппокампа и миндалины, что говорит о стимуляции нейропластичности, выживании клеток и, возможно, даже росте аксонов на фоне использования препарата. Вероятно, схожие процессы происходят и в головном мозге человека, для подтверждения которых требуется проведение дополнительных исследований [40]. Сейчас можно сказать, что нейропротекторный эффект буспирона может стать дополнительным бонусом при применении его у пациентов с различными аффективными нарушениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность аффективных нарушений значительно выросла в последние годы, что повышает актуальность проблемы их коррекции. В части случаев нейровоспаление играет существенную роль в развитии и прогрессировании как тревоги, так и депрессии. Учет механизма развития аффективных нарушений, иммунологического статуса пациента важен для дифференцированной терапии аффективных расстройств и достижения наилучшего эффекта от лечения.

Поступила / Received 23.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2023
Принята в печать / Accepted 12.06.2023

Список литературы / References

1. Abdoli N., Salari N., Darvishi N., Jafarpour S., Solaymani M., Mohammadi M., Shohaimi S. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:1067–1073. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.041.
2. Глущенко Я.Ю., Славгородская М.С., Дмитриев М.Н. Аффективные расстройства, впервые возникшие в постковидный период: анализ клинических случаев. *Главный врач Юга России*. 2023;(1):33–37. Режим доступа: http://akvarel2002.ru/assets/files/GV_1%20(87)%202023-prev.pdf. Glushchenko Ya.Yu., Slavgorodskaya M.S., Dmitriev M.N. New-onset mood disorders in the post-covid period: a case reports study. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2023;(1):33–37. (In Russ.) Available at: http://akvarel2002.ru/assets/files/GV_1%20(87)%202023-prev.pdf.
3. Cheng X., Wang Q., Wang R., Wang Y., Chen X., Mi G. et al. Prevalence of depressive disorders and associated demographic characteristics in Shandong: An epidemiological investigation. *J Affect Disord*. 2022;311:198–204. https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.084.
4. Andreescu C., Lee S. Anxiety Disorders in the Elderly. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:561–576. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_28.
5. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J., Seal S.M., Battaglini D., Fanning J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434:120162. https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162.
6. Lyra E., Silva N.M., Barros-Aragão F.G.Q., De Felice F.G., Ferreira S.T. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology*. 2022;209:109023. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109023.
7. Onaemo V.N., Fawehinmi T.O., D'Arcy C. Comorbid Cannabis Use Disorder with Major Depression and Generalized Anxiety Disorder: A Systematic Review with Meta-analysis of Nationally Representative Epidemiological Surveys. *J Affect Disord*. 2021;281:467–475. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.043.
8. Zehravi M., Maqbool M., Ara I. Depression and anxiety in women with polycystic ovarian syndrome: a literature survey. *Int J Adolesc Med Health*. 2021;33(6):367–373. https://doi.org/10.1515/ijamh-2021-0092.

9. Pizzagalli D.A., Roberts A.C. Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):225–246. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7.
10. Meisner O.C., Nair A., Chang S.W.C. Amygdala connectivity and implications for social cognition and disorders. *Handb Clin Neurol*. 2022;187:381–403. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823493-8.00017-1.
11. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):23–29. https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123.
Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. Stress, asthenia and cognitive disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):23–29. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123.
12. Васенина Е.Е., Верюгина Н.И., Левин О.С. Постинфекционная астения и COVID-19. *Терапия*.2021;(9):125–136. https://doi.org/10.18565/therapy.2021.9.125-136.
Vasenina E.E., Veryugina N.I., Levin O.S. Postinfectious asthenia and COVID-19. *Therapy*.2021;(9):125–136. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/therapy.2021.9.125-136.
13. Belleau E.L., Treadway M.T., Pizzagalli D.A. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biol Psychiatry*. 2019;85(6):443–453. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031.
14. Morel C., Montgomery S.E., Li L., Durand-de Cuttoli R., Teichman E.M., Juarez B. et al. Midbrain projection to the basolateral amygdala encodes anxiety-like but not depression-like behaviors. *Nat Commun*. 2022;13(1):1532. https://doi.org/10.1038/s41467-022-29155-1.
15. Rogers J., Renoir T., Hannan A.J. Gene-environment interactions informing therapeutic approaches to cognitive and affective disorders. *Neuropharmacology*. 2019;145:37–48. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.038.
16. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K., Hafferty J.D., Gibson J., Shirali M. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343–352. https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7.
17. Meyer J.H., Cervenka S., Kim M.J., Kreisl W.C., Henter I.D., Innis R.B. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(12):1064–1074. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30255-8.
18. Troubat R., Barone P., Leman S., Desmidt T., Cressant A., Atanasova B. et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151–171. https://doi.org/10.1111/ejn.14720.
19. Li W., Ali T., He K., Liu Z., Shah F.A., Ren Q. et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun*. 2021;92:10–24. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.008.
20. Shi Y., Wei B., Li L., Wang B., Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front Immunol*. 2022;13:932152. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.932152.
21. Lama A., Pirozzi C., Severi I., Morgese M.G., Senzacqua M., Annunziata C. et al. Palmitoylethanolamide dampens neuroinflammation and anxiety-like behavior in obese mice. *Brain Behav Immun*. 2022;102:110–123. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.008.
22. Zheng Z.H., Tu J.L., Li X.H., Hua Q., Liu W.Z., Liu Y. et al. Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain Behav Immun*. 2021;91:505–518. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.007.
23. Zhuang X., Zhan B., Jia Y., Li C., Wu N., Zhao M. et al. IL-33 in the basolateral amygdala integrates neuroinflammation into anxiogenic circuits via modulating BDNF expression. *Brain Behav Immun*. 2022;102:98–109. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.019.
24. Li Q.Y., Chen S.X., Liu J.Y., Yao P.W., Duan Y.W., Li Y.Y., Zang Y. Neuroinflammation in the anterior cingulate cortex: the potential supraspinal mechanism underlying the mirror-image pain following motor fiber injury. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):162. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02525-8.
25. He Y., Wang Y., Yu H., Tian Y., Chen X., Chen C. et al. Protective effect of Nr4a2 (Nurr1) against LPS-induced depressive-like behaviors via regulating activity of microglia and CamkII neurons in anterior cingulate cortex. *Pharmacol Res*. 2023;191:106717. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106717.
26. McEwen B.S., Akil H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci*. 2020;40(1):12–21. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019.
27. Amanollahi M., Jameie M., Heidari A., Rezaei N. The Dialogue Between Neuroinflammation and Adult Neurogenesis: Mechanisms Involved and Alterations in Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*. 2023;60(2):923–959. https://doi.org/10.1007/s12035-022-03102-z.
28. Xu R., Zhang Y.W., Gu Q., Yuan T.J., Fan B.Q., Xia J.M. et al. Alteration of neural activity and neuroinflammatory factors in the insular cortex of mice with corneal neuropathic pain. *Genes Brain Behav*. 2023;22(2):e12842. https://doi.org/10.1111/gbb.12842.
29. Duman R.S., Sanacora G., Krystal J.H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75–90. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013.
30. Wang H., He Y., Sun Z., Ren S., Liu M., Wang G., Yang J. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):132. https://doi.org/10.1186/s12974-022-02492-0.
31. Zhang F.F., Peng W., Sweeney J.A., Jia Z.Y., Gong Q.Y. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(11):994–1003. https://doi.org/10.1111/cns.12835.
32. Heshmati M., Christoffel D.J., LeClair K., Cathomas F., Golden S.A., Aleyasin H. et al. Depression and Social Defeat Stress Are Associated with Inhibitory Synaptic Changes in the Nucleus Accumbens. *J Neurosci*. 2020;40(32):6228–6233. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2568-19.2020.
33. Coccurello R. Anhedonia in depression symptomatology: Appetite dysregulation and defective brain reward processing. *Behav Brain Res*. 2019;372:112041. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112041.
34. Brakel K., Hook M.A. SCI and depression: Does inflammation commandeer the brain? *Exp Neurol*. 2019;320:112977. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.112977.
35. Balon R., Starcevic V. Role of Benzodiazepines in Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:367–388. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20.
36. Chapoutot M., Peter-Derex L., Bastuji H., Leslie W., Schoendorff B., Heinzer R. et al. Cognitive Behavioral Therapy and Acceptance and Commitment Therapy for the Discontinuation of Long-Term Benzodiazepine Use in Insomnia and Anxiety Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10222. https://doi.org/10.3390/ijerph181910222.
37. Garakani A., Murrough J.W., Freire R.C., Thom R.P., Larkin K., Buono F.D. Iosifescu D.V. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.595584.
38. Kim J.K., Han S.K., Joo M.K., Kim D.H. Buspirone alleviates anxiety, depression, and colitis; and modulates gut microbiota in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):6094. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85681-w.
39. Thomas Broome S., Fisher T., Faiz A., Keay K.A., Musumeci G., Al-Badri G., Castorina A. Assessing the Anti-Inflammatory Activity of the Anxiolytic Drug Buspirone Using CRISPR-Cas9 Gene Editing in LPS-Stimulated BV-2 Microglial Cells. *Cells*. 2021;10(6):1312. https://doi.org/10.3390/cells10061312.
40. Thomas Broome S., Castorina A. The Anxiolytic Drug Buspirone Prevents Rotenone-Induced Toxicity in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1845. https://doi.org/10.3390/ijms23031845.

Информация об авторах:

Васенина Елена Евгеньевна, д.м.н., доцент, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; hel_vas@mail.ru

Ганькина Ольга Александровна, к.м.н., ассистент, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ganya1987@mail.ru

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; neurolev@mail.ru

Information about the authors:

Elena E. Vasenina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; hel_vas@mail.ru

Olga A. Gankina, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ganya1987@mail.ru

Oleg S. Levin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; neurolev@mail.ru