

# Ньюрексан модулює функціональні зв'язки між мигдалиною та префронтальною корою при стресі: результати плацебо-контрольованого перехресного дослідження

**Тривалий стрес чинить значний вплив на стан здоров'я, призводячи до появи різноманітних розладів, як-то нервозність, безсоння, тривога, депресія та гіпертонія. Для подолання цих проявів використовується широкий спектр ліків, зокрема бензодіазепіни, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й екстракт звіробою, проте вони спричиняють побічні ефекти під час тривалого застосування.**

Ньюрексан (Nx4, «Хеель ГмБХ», Німеччина) – лікарський препарат на рослинній основі, що складається з низькоконцентрованих екстрактів вівса (*Avena sativa*), кави (*Coffea arabica*), пасифлори (*Passiflora incarnata*) та мінеральної солі валеріанової кислоти (*Zincum isovalerianicum*). У клінічній практиці Ньюрексан продемонстрував антистресову дію без побічних ефектів. У обсерваційному дослідженні за участю людей із клінічними проявами нервозності прийом Nx4 сприяв значному полегшенню симптомів (Hubner et al., 2009). Тривалий час лишалися маловивченими механізми дії препарату Ньюрексан, тому значний інтерес становлять результати нового дослідження вчених із лабораторії клінічної афективної нейровізуалізації CANLAB (м. Магдебург, Німеччина).

### Дослідження NEURIM: мета та предмет вивчення

Мозок працює навіть за відсутності зовнішніх завдань. У стані спокою можна вивчати базову функціональну організацію мозку. Проте стрес впливає на мозок навіть у стані спокою, змінюючи так звану функціональну зв'язність, під якою розуміють сукупність зв'язків між різними ділянками. Раніше було встановлено, що стрес може порушувати функціональну зв'язність у стані спокою (resting-state functional connectivity, rsFC) між регіонами, відповідальними за регуляцію емоцій, а саме між мигдалиною та різними ділянками кори (Kim et al., 2011; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011).

Для візуалізації впливу стресу на різні ділянки та мережі мозку в галузі нейронаук широко використовується функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ). У рамках дослідження NEURIM за допомогою фМРТ вивчається вплив препарату Nx4 на функціональну зв'язність різних ділянок мозку в стані спокою та при виконанні стресових завдань. У нещодавно опублікованому аналізі дослідження NEURIM препарат Nx4 зменшив сприйнятливості до відволікання під час завдання слухового розрізнення (Mayer et al., 2021), а також активацію мигдалини у відповідь на негативні емоційні стимули порівняно з плацебо у здорових осіб із легким або помірним стресом (Herrmann et al., 2020). Метою нового аналізу дослідження NEURIM стало вивчення функціональних зв'язків мигдалини в стані спокою до початку стресового тесту у здорових добровольців.

Вважається, що мигдалині належить ключова роль у виявленні ознак загрози, виникненні відчуття страху й ініціації реакції на стрес. Хоча аферентні проєкції з багатьох ділянок кори головного мозку сприймаються базолатеральним мигдалеподібним тілом, центромедіальне мигдалеподібне тіло (СеМА) надсилає вихідні дані до автономних центрів відповіді, що включають гіпоталамус і стовбур мозку, а також до передньої поясної кори, яка опосередковано впливає на інші ділянки кори головного мозку. Субрегіон СеМА виявився сильніше пов'язаним із таламусом в умовах загрози, а також із мозочком, таламусом і середнім мозком у пацієнтів, які страждають на генералізований тривожний розлад (Etkin et al., 2004).

Предметом інтересу авторів цього аналізу були фонові зміни функціональних зв'язків СеМА з різними ділянками кори, на тлі яких розпочинається вплив гострого стресу, а також можливості фармакологічної модифікації реакції на стрес і фактичної активації мигдалини. Ефекти оцінювали за допомогою двох різних методик обробки зображень фМРТ – аналізу глобальної щільності функціональних зв'язків (gFCD) і підходу на основі розпізнавання зон інтересу (seed-based approach). Докладний опис методик і статистичних аналізів дослідження можна знайти в оригінальній статті.

### Дизайн та учасники

За дизайном дослідження NEURIM є рандомізованим плацебо-контрольованим подвійним сліпим перехресним із застосуванням двох послідовностей лікування – Nx4-плацебо та плацебо-Nx4.

Учасниками були здорові чоловіки віком від 31 до 59 років із легким або помірним хронічним стресом, який визначали за скринінговою шкалою хронічного стресу Трієрського опитувальника хронічного стресу (TICS-SSCS) при оцінках  $\geq 9$  і  $\leq 36$  балів, а також за шкалою самосприйняття вираженості стресу при оцінках  $>9$  балів. Загалом включили 40 учасників, яких рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання послідовності Nx4-плацебо або плацебо-Nx4, з наступним перехрестом. Учасники отримували одну дозу (три таблетки) Nx4 або плацебо в перший день дослідження, а потім, після періоду відмивання від 7 до 35 днів, отримували зворотну послідовність лікування в другий день дослідження (рис.). В обидва дні дослідження виконували тестові процедури: електроенцефалографію, фМРТ і сесии психологічного тестування.

У цій публікації описано аналіз даних фМРТ у стані спокою, отриманих безпосередньо перед введенням дози (момент RS0) і через 40-60 хв після введення дози (момент RS1) до початку стрес-тесту.

### Результати та їхнє значення

**Відсутність помітних gFCD-вузлів у мигдалині та відсутність впливу Nx4 на gFCD мигдалини.** Первинною метою цієї частини дослідження було оцінити вплив Nx4 на функціональну зв'язність мигдалини. Аналіз gFCD широко застосовується для ідентифікації основних кортикальних і підкіркових центрів комунікацій у стані спокою. Автори прагнули включити мигдалеподібне тіло до аналізу gFCD через його ключове анатомічне та функціональне значення для кортикальних і підкіркових структур. Однак у мигдалеподібному тілі фМРТ не виявила помітних вузлів комунікацій. Цей результат можна пояснити тим, що від моменту RS0 до моменту RS1 учасники не отримували стресового завдання, а до початку дослідження страждали на легкий або помірний стрес. Тому дослідники також не змогли виявити вплив Nx4 на gFCD лівої центромедіальної мигдалини.

**Nx4 зменшив gFCD у медіальній префронтальній корі.** Аналіз gFCD виявив медіальну префронтальну кору як відповідний функціональний центр, на який впливає Nx4. Відомо, що ця ділянка кори бере участь у регуляторному контролі поведінки під час переживання аверсивної події, як-то стрес або страх.



У медіальній префронтальній корі глобальна щільність функціональних зв'язків була значно меншою після прийому Nx4 порівняно з плацебо, що свідчить про розслаблювальний ефект Nx4.

**Nx4 модулює rsFC лівої центромедіальної мигдалини та префронтальної кори.** Аналіз даних фМРТ на основі зон інтересу (seed-based approach) підтвердив модуляційний ефект Nx4 на функціональну зв'язність префронтальної кори. Автори продемонстрували, що Nx4 значно посилює негативні зв'язки в стані спокою між лівою центромедіальною мигдалиною та медіальною префронтальною корою, а також дорсолатеральною префронтальною корою. Встановлено, що активність лівої центромедіальної мигдалини в стані спокою негативно корелювала з активністю зазначених ділянок кори, а сила цих функціональних зв'язків у стані спокою значно збільшувалася після прийому Nx4 порівняно з плацебо.

### Вплив Nx4 на функціональну зв'язність може бути пов'язаний із регуляцією настрою та тривоги

Зв'язкам між мигдалиною та префронтальною корою належить вирішальна роль в інтеграції афективної інформації в когнітивну обробку (Etkin et al., 2011; Gold et al., 2016; Monk et al., 2008). Відповідно до моделі когнітивного контролю емоцій, перехресний зв'язок між мигдалеподібним тілом, префронтальною корою і передньою поясною звивиною являє собою нейронний ланцюг регуляції емоцій (Ochsner, Gross, 2005). Дорсолатеральній префронтальній корі, зокрема, належить важлива роль у відмежуванні від негативних подразників і думок, пригніченні діяльності мигдалини (D'Esposito et al., 1999; Ochsner, Gross, 2005).

Сила перехресного зв'язку між медіальною префронтальною корою й мигдалеподібним тілом у стані спокою визначає резерви регуляції емоцій. У стресових умовах, а також у пацієнтів із тривожними розладами порушується rsFC між мигдалиною та медіальною префронтальною корою (Kim et al., 2011). Було показано, що підвищення активності медіальної та латеральної префронтальної кори супроводжує зниження активності мигдалеподібного тіла під час виконання завдань емоційної регуляції (Ochsner, Gross, 2005; Simmons et al., 2008), що також спостерігається при щоденному застосуванні стратегій емоційної регуляції (Drabant et al., 2009).

Попередні дослідження показали, що цей негативний функціональний зв'язок між мигдалиною та медіальною префронтальною корою корелює з нижчим рівнем тривожності (Gee et al., 2013; Kim et al., 2011, 2012; Vytal et al., 2014). Крім того, було показано, що набуття здатності до емоційної регуляції в ході розвитку людини супроводжується заміщенням позитивної на негативну функціональну комунікацію мигдалеподібного тіла з префронтальною корою (Gee et al., 2013).

Згідно із цими висновками та враховуючи широко визнаний зв'язок між регуляцією емоцій і низхідним модуляторним ефектом префронтальної кори на мигдалину, посилений негативний rsFC мигдалини з префронтальною корою під дією Nx4 у цьому дослідженні свідчить про те, що Nx4 посилює функціональний зв'язок між мигдалеподібним тілом і ділянками кори відповідно до потреби обробки настрою та тривоги. Цей ефект може пояснювати антистресову активність препарату Nx4.

### Висновки

У стані спокою у здорових чоловіків із легким або помірним стресом препарат Nx4 (Ньюрексан) зменшував глобальну функціональну зв'язність префронтальної кори й посилював функціональний зв'язок між лівим центромедіальним мигдалеподібним тілом і префронтальною корою, що має значення для регуляції емоцій і реакції на стрес. У подальших дослідженнях слід визначити, чи цей механізм відображає посилений регуляторний контроль мигдалеподібного тіла в стані спокою та чи визначає він знижену сприйнятливості до стресу.

**За матеріалами:** Chand T., Alizadeh S., Li M., et al. Nx4 modulated resting-state functional connectivity between amygdala and prefrontal cortex in a placebo-controlled, crossover trial. *Brain Connect.* 2022 Jun 10. doi: 10.1089/brain.2021.0189.

Підготував Ігор Петренко

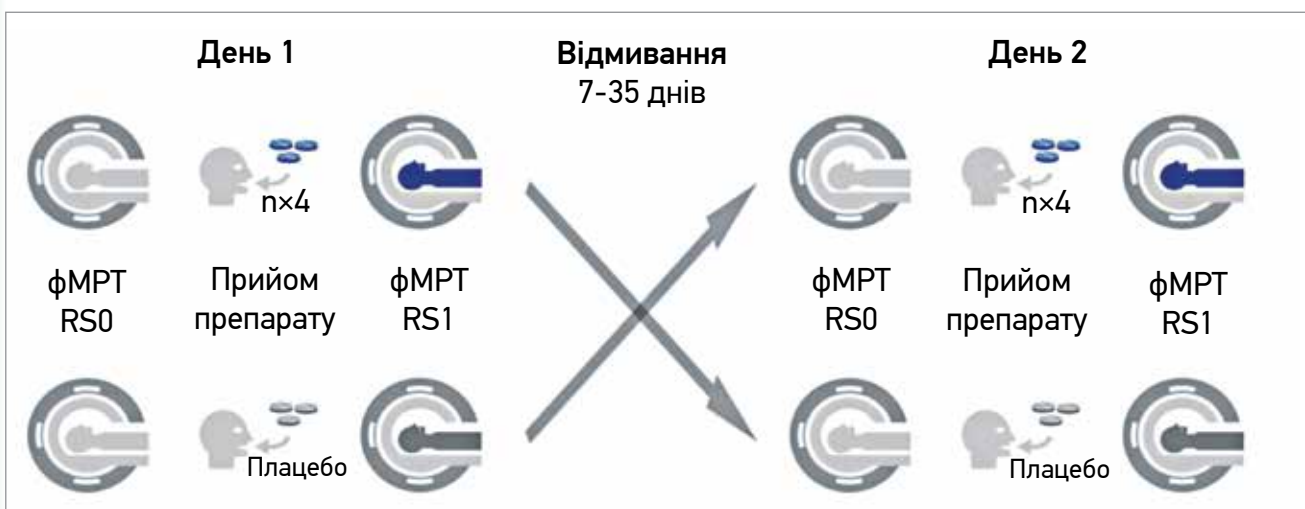


Рис. Перехресний дизайн дослідження

В обидва дні випробування базове сканування фМРТ виконувалося безпосередньо перед прийомом препарату (момент RS0), а наступне – приблизно через 1 год після прийому препарату (момент RS1), без будь-яких тестових завдань, пов'язаних зі стресом, між ними. Учасники перехресного дослідження отримували Nx4 у день 1 і плацебо в день 2 або навпаки. Отже, загалом було виконано чотири сканування фМРТ у кожного учасника.