

Ефективність препарату Ньюрексан щодо стрес-індукованих змін функціонування мигдалини в стані спокою: кореляція з особистісною тривожністю

Особистісна тривожність (схильність до тривоги й занепокоєння за стресових ситуацій) відіграє важливу роль у формуванні стресостійкості. Можливість чинити вплив на цей параметр засобами фармакотерапії допомагає успішно долати негативні наслідки стресу для здоров'я організму людини. Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації M. Nanni-Zepeda et al. «Trait anxiety is related to Nx4's efficacy on stress-induced changes in amygdala-centered resting state functional connectivity: a placebo-controlled cross-over trial in mildly to moderately stressed healthy volunteers» видання BMC Neurosci (2022 Nov 24; 23 (1): 68), присвяченого цій проблемі.

Психосоціальний стрес може викликати тимчасовий дискомфорт і віддалені наслідки для здоров'я (McEwen et al., 2015). Суб'єктивне переживання стресу, як і реакція на нього, у кожного є різною. Зокрема, низку досліджень було присвячено вивченню індивідуальних особливостей як важливих компонентів, що зумовлюють реакції на стрес та його подолання (Tosevski et al., 2010; Afshar et al., 2015). Особистісна тривожність (ОТ; англ. *trait anxiety*, на противагу *state anxiety* – ситуативній тривожності) визначається як схильність відчувати часту та інтенсивну тривогу й занепокоєння, стикаючись зі стресовими ситуаціями. Це одна з найважливіших рис індивідууму, що формують реакцію на широкий спектр стресових чинників. Як відомо, ОТ відіграє суттєву роль у міжіндивідуальних відмінностях стресостійкості. Висока ОТ призводить до більш реактивної фізіологічної реакції на стрес замість активного подолання стресу (Weger and Sandi, 2018). Підтверджено сильний зв'язок між ТО та реакцією на повсякденні стресори у тому, що стосується суб'єктивних, когнітивних, поведінкових і фізіологічних реакцій на соціальний стрес (Crisan et al., 2016).

Роль мигдалеподібного тіла в розвитку психосоціального стресу та тривожності

Певні ділянки мозку, зокрема мигдалеподібне тіло (або мигдалина), префронтальна кора, поясна кора, гіпоталамус та ядра стовбура мозку, залучені до процесів як стресу, так і тривоги (Takagi et al., 2018). Відомо, що мигдалеподібне тіло та його широкі коркові й підкоркові зв'язки відіграють важливу роль у реакції на психосоціальний стрес та тривогу. Мигдалина пов'язана з емоційною сферою, а також з ініціацією фізіологічних реакцій на страх і стрес, зокрема з активацією симпатичної нервової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі (Tang et al., 2013).

Результати декількох досліджень із залученням здорових добровольців продемонстрували взаємозв'язок між високою ОТ й дисрегуляцією функцій мигдалини під час оброблення аверсивних і нейтральних стимулів або негативних емоцій, що свідчить про підвищену активацію цієї ділянки мозку у схильних до тривоги суб'єктів (Nicholson et al., 2015).

Навіть у стані спокою мозку раніше перенесений стрес чинить вплив на внутрішню активність мигдалеподібного тіла та його функціональну зв'язність (ФЗ; англ. *functional connectivity* – сукупність зв'язків між його ділянками). У дослідженнях, що вивчали спонтанну активність мозку в стані спокою відразу після експериментально індукованого стресу, було виявлено, що організація мережі ФЗ мигдалеподібного тіла в цьому стані порушується під час гострого стресу та емоційного відновлення (Krylova et al., 2022).

Подібну аберантну ФЗ мигдалеподібного тіла у стані спокою (ФЗСС) фіксували у пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР) та іншими психічними станами, пов'язаними зі стресом (великий депресивний розлад [ВДР], посттравматичний стресовий розлад [ПТСР], тривожні розлади [ТР]) (Mayer et al., 2021; Chand et al., 2021; Hertmann et al., 2022).

Антистресові ефекти препарату Ньюрексан на поведінковому та нейронному рівнях

Ньюрексан (Nx4; виробник «Хельс ГмбХ», Баден-Баден, Німеччина) – натуральний лікарський препарат, діючими складовими якого є рослинні екстракти (вісва, кави, пасифлори) та мінеральної солі в низьких (вимірних) концентраціях. Зокрема, його антистресові ефекти підтверджено у двох обсерваційних дослідженнях, в учасників яких стрес був зумовлений станами безсоння та дисфорії (Tzoufio-Mazoyer et al., 2002; Murphy et al., 2012).

У межах рандомізованого контрольованого дослідження за участю здорових добровольців Nx4 сприяв модулюванню периферичної фізіологічної реакції на гострий тестовий стрес у лабораторних умовах, зокрема завдяки зниженню викиду кортизолу в слині та адреналіну в плазмі (Bates et al., 2015). За даними аналізу дослідження NEURIM, Nx4 зменшував спричинену стресом варіабельність серцевого ритму, а також електроенцефалографічних (ЕЕГ) α - і θ -коливаних; знижував сприйнятливості до відволікання щодо модуляції уваги; скорочував активацію мигдалини у відповідь на негативні емоційні стимули; послаблював активацію передньої поясної кори у відповідь на індукцію психосоціального стресу; модулював ФЗСС мигдалеподібного тіла (без завдань); покращував регуляцію пильності у стані спокою після індукції стресових чинників (Fowler et al., 2017; Ganella et al., 2017).

У дослідженні NEURIM вивчали вплив Nx4 під час стресу за допомогою різних показників (даних функціональної магнітно-резонансної томографії [фМРТ] та ЕЕГ; вмісту біомаркерів стресу в крові та слині; самозвітів пацієнтів). Новий аналіз M. Nanni-Zepeda et al., мав на меті дослідити вплив ОТ на функціональну мережу мигдалеподібного тіла в стані спокою після приймання однієї дози Nx4 із подальшою індукцією стресу. За результатами описаних раніше ефектів Nx4 щодо ключової ролі мигдалеподібного тіла у реакції на стрес та ролі ОТ як чинника вразливості

щодо симптомів, пов'язаних зі стресом, вони висунули гіпотезу, що вплив Nx4 на стрес-індуковані зміни ФЗСС корелює з індивідуальними показниками ОТ учасників дослідження. Грунтуючись на цій кореляції, автори припустили, що Nx4 сприяє значущому зменшенню стрес-індукованих змін ФЗСС мигдалини у підгрупі пацієнтів, показники ОТ яких вищі за середні.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн

Загалом у рандомізованому контрольованому плацебо подвійному сліпому перехресному дослідженні з двома видами лікування (із рандомізацією 1:1 для послідовного отримання двох типів втручань – Nx4-плацебо і плацебо-Nx4) брали участь 40 осіб. Це були здорові чоловіки віком 31-59 років із хронічним стресом (від легкого до помірного ступеня тяжкості), який визначали за короткою шкалою скринінгу хронічного стресу (TICS-SCSS) як показник ≥ 9 і ≤ 36 балів, а також за шкалою сприйманого стресу (PSS) – > 9 балів. Під час дослідження учасники отримували разову дозу з трьох таблеток Nx4 або плацебо протягом двох днів (день 1 і 2-й) із періодом вимивання від 7 до 35 днів між ними. У кожен із двох днів дослідження фіксували кілька показників (ЕЕГ, фМРТ та результати психосоціальних тестів).

Характеристики ОТ визначали за шкалою тривоги Спілберга-Ханіна (STAI) як почуття стресу, занепокоєння, дискомфорт тощо, які індивідуум відчуває щодня (Wager et al., 2009). Відповіді на анкету-опитувальник щодо тривожності з 20 пунктів оцінювали за 4-бальною шкалою від 1 («майже ніколи») до 4 («майже завжди»). Діапазон балів становив 20-80, зокрема вищі бали вказували на більш високу ОТ. Оцінювання виконували раз, під час скринінгового візиту, приблизно за 3-7 днів до першого дня дослідження. Остаточна вибірка в аналізі всієї групи становила 33 особи, а в підгрупі з вищим за середній показником ОТ – 17 учасників.

Індукція психосоціального стресу

Дослідники зосередилися на ефектах індукції психосоціального стресу, викликаних завданням ScanSTRESS, наявних у стані спокою після стресу (постстрес), порівняно зі станом спокою до стресу (престрес). Парадигма ScanSTRESS є сумісною із фМРТ адаптацією Трієрського соціального стрес-тесту та використовує кілька вимірювань стресу, зокрема примус до виконання, брак часу, вимушена невдача, загроза соціальної оцінки, неконтрольованість і непередбачуваність (Dedovic et al., 2009).

Швидкість і складність завдання автоматично адаптувалися до індивідуальної продуктивності, щоб учасники не змогли виправдати очікування. Між виконанням двох завдань учасників переривали і надавали розгорнутий несхвальний вербальний відгук. Вплив стресового завдання у цьому дослідженні на активацію стресової мережі під час виконання завдання, а також стан пильності та варіабельність серцевого ритму в спокої після його виконання описано в інших публікаціях (Krylova et al., 2022; Hertmann et al., 2020; Chand et al., 2021). У дослідженні автори оцінили зміни ФЗСС мигдалеподібного тіла, спричинені стресовими завданнями, від пре- до постстресу, а також їх зв'язок із ОТ. Для отримання даних фМРТ використовували сканер Philips 3T. Двобічні зрізи визначали для мигдалеподібного тіла відповідно до ймовірнісних цито-архітектонічних карт, представлених в атласі автоматизованого анатомічного маркування.

Результати та обговорення

За даними множинного лінійного регресійного аналізу, ОТ корелює з впливом препарату Ньюрексан на стрес-індуковані зміни ФЗСС мигдалини. Отримані результати свідчать, що вищий показник ОТ відповідав послабленню зміни ФЗСС, спричиненої стресом, в осіб, які приймали Nx4, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Це означає, що Nx4 сприяє поліпшенню реакції на стрес.

Для дослідження реакції мозку використовували дані фМРТ у стані спокою до і після індукції гострого психосоціального стресу. Також проаналізовано зміни реакції на стрес під впливом застосування однієї дози Nx4, оцінені як ФЗСС у мигдалеподібному тілі, а також вплив тривожності на ці нервові механізми. Регресійний аналіз виявив значущу кореляцію між показниками ОТ та ефективністю Nx4 під час спричинених стресом змін ФЗСС від правої мигдалини до префронтальних ділянок, зосереджених у вентромедіальній префронтальній корі (vmPFC) та прегенуальній передній поясній корі (pgACC). Тобто вищий показник ОТ пов'язаний із меншою зміною ФЗСС, спричиненою стресом, у разі застосування Nx4 порівняно з плацебо.

Отже, Nx4 сприяє поліпшенню реакції на стрес. Зокрема, продемонстровано вплив Nx4 на спричинені стресом зміни ФЗСС між правою мигдалиною та pgACC / vmPFC у підгрупі учасників із рівними тривожністю, вищими за середні: у групі застосування плацебо ФЗСС збільшилася після стресу, тоді як у групі Nx4 – зменшилася (хоч ці зміни та не досягли рівня значущості – $p=0,268$).

Регресійний аналіз виявив значущий кластер у pgACC / vmPFC для правої мигдалини, що підтверджує відповідну роль префронтальної кори в модуляції мигдалини. ФЗ між мигдалеподібним тілом і вентромедіальною префронтальною корою можна інтерпретувати як низхідну інгібувальну систему, контрольовану vmPFC.

Ця система активується у здорових осіб під час стресу та емоційних навантажень (Davidson, 1992). Про порушення функції цієї системи повідомлялося у пацієнтів з афективними та тривожними розладами або ураженнями головного мозку, у яких спостерігалася сильніша реакція мигдалеподібного тіла через брак гальмівної модуляції (Baas et al., 2004). Своєю чергою, pgACC відомий як нейронний індикатор емоційного контролю, особливо для регуляції мигдалеподібного тіла та низхідних реакцій ендокринної системи під час психосоціального стресу (Wager et al., 2009). Також описано кореляцію між підвищеним рівнем кортизолу та послабленим функціональним зв'язком між pgACC та мигдалиною (Hakamata et al., 2017).

Психосоціальний стрес збільшував ФЗСС мигдалеподібного тіла та pgACC / vmPFC у підгрупі осіб із показниками ОТ, вищими за середній. M. Nanni-Zepeda et al. спостерігали активацію цієї низхідної інгібувальної системи після індукції психосоціального стресу, тобто збільшення ФЗСС між мигдалеподібним тілом та pgACC / vmPFC у групі приймання плацебо. Так само було продемонстровано збільшення ФЗ між мигдалеподібним тілом і префронтальними ділянками у відповідь на стресові стимули (Hakamata et al., 2022). Збільшення ФЗ між мигдалеподібним тілом і префронтальною корою спостерігали під час регуляції емоцій після дії стресора, до того ж було виявлено позитивну кореляцію між ФЗ цих ділянок та ОТ (Chen et al., 2018; Gafrey et al., 2021).

Власне, автори продемонстрували збільшення ФЗ після стресу в групі застосування плацебо, а також позитивну кореляцію ОТ та стрес-індукованих змін у стані спокою між мигдалеподібним тілом та pgACC / vmPFC для плацебо. Стрес-індуковані зміни в стані спокою від пре- до постстресу сягали рівня значущості тільки в підгрупі осіб із показниками тривожності, вищими за середні. Це свідчить про вищу сприйнятливості до індукції стресу в згаданій популяції.

Позитивну кореляцію між змінами ФЗСС, спричиненими стресом, та особистісною тривожністю фіксували в осіб, які отримували плацебо, приймання Nx4 сприяло зміні цього взаємозв'язку на протилежний. До того ж у підгрупі учасників із показниками тривожності, вищими за середній, спостерігали значуще збільшення ФЗСС (під час порівняння до та після стресу) за приймання плацебо, тоді як за Nx4 ФЗСС знижувалася, попри те, що учасники зазнавали впливу одного й того самого стресового стимулу. На думку авторів, відносне зниження мигдалеподібно-префронтальної ФЗСС на тлі приймання Nx4 може означати, що в разі його застосування потреба в низхідній регуляції мигдалини префронтальними ділянками є меншою, оскільки при цьому мигдалина менше активується стресом.

Автори припустили, що зменшена низхідна регуляція мигдалеподібного тіла може бути пов'язана з тривожністю. В одному з досліджень виявлено меншу ступінь реактивності мигдалини за наявності емоційно негативних стимулів в осіб із виразною низькою ОТ, що мали солідний досвід у медитації, порівняно з новачками у цій практиці (Etkin et al., 2004). Під час застосування Nx4 у підгрупі з ОТ, вищою за середню, продемонстровано реакцію, подібну до очікуваної в учасників підгрупі з низьким рівнем ОТ. Це дає змогу зробити припущення, що, по-перше, Nx4 безпосередньо змінює реактивність мигдалеподібного тіла, а по-друге, чинить потужну заспокійливу дію на осіб із тривожністю.

Цікаво, що ОТ могла корелювати лише зі змінами ФЗСС правої мигдалини після стресу, тоді як ФЗСС лівої мигдалини залишалася незначною. Схожий ефект латералізації щодо ОТ виявлено за диференціальної активації правої мигдалини для несвідомої / свідомої обробки почуття страху.

Такий висновок може відповідати «гіпотезі правої півкулі», яка постулює, що емоції переважно обробляються у правій півкулі. Як альтернативу можна припустити, що емоції були латералізовані залежно від їхньої валентності. За «гіпотезою валентності», права півкуля переважно обробляє негативні емоції та біль, тоді як ліва – позитивні стани. Однак результати пізніших метааналізів не підтвердили теорію латералізації, що дає підстави вважати радше активацію лівої мигдалини, ніж правої, особливо у відповідь на негативні емоційні стимули (Wager et al., 2003; Baas et al., 2004).

Висновки

Результати дослідження M. Nanni-Zepeda et al., засвідчили, що психосоціальні стресові чинники можуть призводити до збільшення функціональної зв'язності між мигдалеподібним тілом і префронтальною корою у стані спокою після такого завдання. Такий вплив стресу є серйознішим в осіб, схильних до тривожності.

Клінічна ефективність препарату Ньюрексан (Nx4) зумовлена пригніченням активації нейронної мережі, залученої під час подолання стресу, через що суб'єкти зі схильністю до тривожності можуть отримати більше користі внаслідок приймання Nx4 із погляду зниження реакції їх нейронів на стресові чинники.

Підготувала **Олександра Демецька**