

# АКТУАЛЬНІ НОВИНИ психіатрії та неврології

## Специфічні нейрони здатні розпізнавати реальне та уявне

Нещодавно в журналі *Nature communications* (2017; 8:15471) було опубліковано цікаву статтю «Neuronal population coding of perceived and memorized visual features in the lateral prefrontal cortex» науковців із Нью-Вестернського університету D. Mendoza-Halliday та J.C. Martinez-Trujillo. У ній йдеться про те, що нейрони в частині головного мозку, яка зазвичай не задіяна при психозах, мають вагоме значення у розпізнаванні індивідуумом реального та уявного світу.

Дослідники віднайшли, як саме мозок кодує зорову інформацію, сприйняту із зовнішнього середовища, порівняно з абстрактною, яка відтворюється в оперативній пам'яті. А також вивчили, яким чином нейрони, що беруть участь у зазначених процесах, розподілені в латеральній префронтальній корі.

«Ви можете подивитися на мою сорочку, а потім, коли я вийду з вашого поля зору, ви все одно зможете бачити її колір у вашій уяві. Це і є те, що ми називаємо образами оперативної пам'яті, або зображення в короткотривалій пам'яті. Вони абстрактні, уявні та не існують у реальному житті, а тільки в нашому мозку. Справжні об'єкти в нашому полі зору називають перцептивними образами. Ми працюємо над тим, щоб визначити, чи є в мозку людини нейрони, які сигналізують про те, що образ реальний або ж уявний», – пояснює J. Martinez-Trujillo.

Команда дослідників натренувала дві групи макак-резус виконувати два варіанти завдань, у яких вони спостерігали за точкою-стимулом, що хаотично рухалася. Перед цим тваринам було послідовно показано зазначені об'єкти, що змінювали своє положення у двох можливих напрямках. За допомогою натискання кнопки мавпи мали вказати, який із двох тестових стимулів мав той самий напрямок, що й зразок. У завданні на пам'ять стимул зникав через секунду і після періоду затримки (1,200–2000 мс) з'являвся тестовий. Таким чином, щоб оцінити співпадіння між напрямками зразків, тварини мали тримати напрям точки-зразка в оперативній пам'яті протягом періоду затримки. Перцептивне завдання було ідентичним до попереднього за винятком того, що точка залишалася на екрані до кінця дослідження і не зникла на час затримки відтворення. Отже, макаки-резус мали змогу спостерігати за напрямком руху зразка і не запам'ятовувати його.

При виконанні завдання, зокрема під час перцептивної затримки, або затримки відтворення, відбувався запис частоти імпульсів окремих нейронів через уведені в мозок тварини електроди.

У процесі наукового дослідження були виявлені специфічні нейрони в латеральній префронтальній корі (поблизу sulcus arcuatus та sulcus principalis), що кодують перцептивну та запам'ятовану інформацію до різних рівнів нервової системи та з різною силою.

«Ми передбачали, що нейрони, які активуються під час спостереження за об'єктом, ті самі, що і при згадуванні

про нього, або ж навпаки, одна група нейронів сприймає стимул, а зовсім інша – згадує його. Натомість ми встановили, що трапляються обидва варіанти. Тобто ми маємо перцептивні нейрони, нейрони пам'яті та нейрони, що виконують обидві ці функції», – уточнює D. Mendoza-Halliday.

У пацієнтів із шизофренією, які потерпають від галюцинацій і висловлюють маячні ідеї, виявлено дисфункцію в латеральній префронтальній корі. Але фахівці й досі не в змозі точно назвати джерело зазначеного порушення.

Створивши комп'ютерний алгоритм, учені мали змогу зчитувати схеми нейронів, що збуджуються у латеральній префронтальній корі, та чітко визначити, чи насправді підослідний спостерігає точки, чи вони існують лише в його уяві. Автори дослідження сподіваються, що точне визначення специфічних нейронів, здатних розпізнавати реальне та уявне, допоможе у лікуванні шизофренії. Адже саме це захворювання спантеличує пацієнтів і не дає можливість відрізнити дійсні об'єкти від спроектованих мозком.

«До того ж я б не погодився з тим судженням, що шизофренія – це нейрохімічний дисбаланс усього мозку. На мою думку, вказана хвороба асоційована з нейрохімічним порушенням лише у певних частинах головного мозку. Наразі фармакотерапія шизофренії передбачає вплив на нейрохімічні процеси загалом, часто зумовлюючи тим самим небажані побічні ефекти. А спрямувавши лікування на специфічні для даного захворювання зони, можна суттєво мінімізувати побічну дію препаратів», – заявив J. Martinez-Trujillo.

## Мікро-РНК може вберегти від епілепсії

За даними ВООЗ, на епілепсію хворіють більш ніж 50 млн людей у всьому світі, але причини багатьох епілептичних нападів й досі залишаються невідомими. Зазначене захворювання проявляється повторними нападами, що можуть супроводжуватися тимчасовою втратою свідомості або ж судомами. У деяких випадках причини розвитку епілепсії закладені генетично, або ж хвороба може бути спровокована ураженнями головного мозку. Хоча епілепсія і здатна розвинути як результат ішемічного інсульту, але це трапляється тільки в поодиноких випадках. Ці дані наводять на думку, що є й інші фактори, які відіграють ключову роль у розвитку згаданої недуги.

Під час нещодавніх досліджень учені відшукали короткий сегмент РНК, що, вочевидь, відповідає саме за захист мозку від епілептичних нападів. Є сподівання на те, що найближчим часом вони матимуть змогу пояснити, чому в деяких людей розвиваються зазначені симптоми, а в інших – ні.

У журналі *Proceedings of the National Academy* (2017) було опубліковано роботу U. Bekenstein, H. Soreq et al. «Dynamic changes in murine forebrain miR-211 expression associate with cholinergic imbalances and epileptiform activity», у якій автори припускають, що мікро-РНК можуть мати вирішальну вагу в розвитку епілепсії.

Професор Н. Soreq із Єврейського університету в Єрусалимі висловила гіпотезу, що блимаюче світло або інші чинники не спричиняють підвищення активності в мозку здорової людини через наявність так званої короткої РНК, або мікро-РНК.

Мікро-РНК – це клас рибонуклеїнових кислот, макромолекули яких потрібні для всіх форм життя, і, які поряд із ДНК та білками, мають здатність пригнічувати експресію певних протеїнів. Щоб перевірити цю гіпотезу, Н. Soreq et al. використала генномодифікованих мишей, клітини яких продукували велику кількість мікро-РНК, а саме miR-211. Їх надлишкове вироблення, що спостерігалось у передньому мозку, було спроектовано таким чином, щоб мати змогу знижувати їхній рівень під дією антибіотика доксицикліну. Дослідникам вдалося стабілізувати рівень miR-211 у межах нормальних значень у трансгенних мишей, застосовуючи доксициклін. Через 4 дні, за даними електроенцефалограми, науковці з'ясували, що миші відреагували на супресію miR-211 так само, як на накопичення miR-134 у передньому мозку.

У попередніх дослідженнях учені робили припущення, що miR-134 може бути причиною виникнення епілептичних нападів (Jimenez-Mateos et al., 2012). Вони продемонстрували, що як тільки рівень miR-211 знижувався, у мишей спостерігали ознаки, характерні для епілепсії, та наставала судомна готовність. Також було помічено підвищену чутливість до сполук, що індукують епілепсію, таких як miR-134. Це може свідчити про те, що miR-211 зумовлює нейропротекторну дію та є ключовим фактором щодо попередження епілептичних нападів у генетично модифікованих мишей.

«Динамічні зміни кількості miR-211 у передньому мозку піддослідних мишей впливають на поріг виникнення спонтанних або фармакологічно індукованих судом, водночас трансформуючи гени холінергічного шляху передачі. Шукаючи фізіологічні механізми уникнення епілепсії, ми з'ясували, що підвищений рівень miR-211 може мати і захисний ефект», – пояснює професор Н. Soreq. Як зазначає автор, попередні дослідження виявили високий рівень miR-211 у людей із хворобою Альцгеймера (Pandis, Scarmeas, 2012).

Учені сподіваються, що результати їхнього дослідження допоможуть віднайти новий і досконаліший метод лікування епілепсії, варіантом якого може стати саме підвищення рівня miR-211 у мозку людини.

## Нейрогенез як нова мішень у лікуванні депресії та тривожних розладів

Наразі відомо, що нейрогенез у гіпокампі асоційований із когнітивними процесами, зокрема здатністю диференціювати один спогад від іншого, а також поведінковими реакціями, які пов'язані зі стресом та депресією. Молоді нейрони мають змогу пригнічувати загальну активність зубчастої звивини шляхом залучення місцевих міжнейронних зв'язків. Це зумовлює поліпшення контекстного уявлення та розпізнавання спогадів.

С. Anacker і R. Hen опублікували в журналі *Nature Reviews Neuroscience* (2017; 18: 335–346) статтю «Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility – linking memory and mood», присвячену гіпотезі про те, що пригнічення активності, спровоковане нейрогенезом, покращує пам'ять та дає змогу підвищити якість навчання в нейтральних та емоційно значущих ситуаціях. Крім того, така гнучкість

когнітивних процесів може допомогти знизити симптоми тривоги та депресії.

Афективні та тривожні розлади надзвичайно гетерогенні за своїм походженням та патогенезом. Це значно ускладнює пошук специфічних взаємозв'язків між клітинними та молекулярними механізмами, які в майбутньому можуть стати мішенню терапії. Щоб досягти повного розуміння нейробіологічних процесів психічних розладів, науковці сфокусували свою увагу саме на розумінні комплексних схем взаємодії нейронів при згаданих захворюваннях.

Щоденно в мозку людини близько 700 нових клітин добуваються до нейронної взаємодії (Spalding et al., 2013). Проте й досі залишається невідомим, як така невелика кількість молодих нейронів асоційована зі складною поведінкою та психічними розладами.

Здатність зубчастої звивини утворювати нейрони наштовхнула вчених на думку, що варто провести дослідження впливу нейрогенезу на поведінку та обробку інформації в гіпокампі.

Новоутворені нейрони в критичний період свого розвитку мають певні електрофізіологічні особливості, а саме опір до вхідних імпульсів та недостатність ГАМКергічного гальмування. Через це молоді клітини набувають здатності до надмірної збудливості та нижчого порогу подразнення, аніж зрілі. Нові нейрони також виявляють кращу пластичність та спроможність до довготривалої потенціації, що опосередковано NR2B-субодиницями NMDA-рецепторів (Tannenholz et al., 2016; Ge et al., 2007; Toni et al., 2016). А також від 4–6-тижневих нейронів залежать певні моделі поведінки (Denny et al., 2012).

Гіпокамп є невід'ємним учасником процесів запам'ятовування та навчання, поведінкової відповіді на стрес та патофізіології афективних розладів, а пошкодження вентрального гіпокампу в гризунів призводить до змін емоційної реакції та соціальної взаємодії (Felix-Ortiz et al., 2014) та стресостійкості (Hughes et al., 1973; Henke, 1990; Moser et al., 1993). Оптогенетична активація вентрального відділу зубчастої звивини асоційована із зниженням проявів уродженої тривожної поведінки (Kheirbek et al., 2013). Когнітивні та поведінкові функції гіпокампу не є незалежним процесом. Імовірно, що нейрогенез у зубчастій звивині регулює обробку інформації в гіпокампі, а молоді нейрони сприяють інтеграції нової інформації, зменшуючи активність густої сітки зрілих клітин. Такий пригнічувальний ефект важливий для того, щоб «стирати» попередні страхітливі та стресові спогади, а замість них отримувати нові (когнітивна гнучкість). Це явище має сприяти полегшеному кодуванню нової інформації. Зрештою очищення пам'яті може знизити зв'язок між попереднім негативним досвідом та новим (бажано позитивним).

Таким чином, можна припустити, що гнучкість когнітивних процесів та розпізнавання спогадів залучені до процесів кодування нещодавнього досвіду та прискорюють позбавлення від симптомів депресії та тривоги через навчання та усвідомлення, що неприємні обставини та несприятлива ситуація минули.

На думку авторів, виявлення у клінічній практиці пацієнтів з ослабленою функцією зубчастих звивин та зниженою гнучкістю когнітивних процесів може стати визначальним кроком до адекватного індивідуального лікування.

Підготувала Катерина Гавриш