

© Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., 2015
УДК 612.81+615.214.2

АНАЛИЗ ВЕРОЯТНЫХ МЕХАНИЗМОВ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТИ БЛОКАТОРОВ НЕЙРОНАЛЬНЫХ N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Медленное развитие терапевтического действия и неполная терапевтическая эффективность традиционных антидепрессантов диктуют потребность в разработке иных подходов к созданию принципиально новых антидепрессантов. Одним из их прообразов является кетамин, у которого ранее была выявлена быстро развивающаяся антидепрессивная активность. Однако природа этой активности окончательно не выяснена. В данном обзоре проанализированы наиболее популярные гипотезы антидепрессивного действия кетамина и других антагонистов N-метил-D-аспартатных рецепторов.

Ключевые слова: депрессивный синдром, глутаматные рецепторы, блокаторы, механизм действия.

Депрессия – тяжелое инвалидизирующее заболевание, поражающее от 6 % до 17 % населения Северной Америки и Европы и имеющее выраженную тенденцию к экспансии. Для лечения данного заболевания за последние более 50 лет разработан ряд групп антидепрессантов, суть действия которых сводится к изменению метаболического кругооборота моноаминов в мозге. Используемые в настоящее время антидепрессанты имеют два существенных недостатка: а) медленное через 2-4 недели развитие терапевтического эффекта; б) терапевтическая эффективность не превышает 50-70 % [18].

В 2000 году американские психиатры опубликовали данные, согласно которым введение субанестетических доз кетамина резистентным к общепринятой терапии больным устраняло депрессивную симптоматику через 2 часа после инъекции; терапевтический эффект кетамина продолжался более недели [4]. Спектр фармакологической активности кетамина многообразен, но ведущим эффектом кетамина является блокада рецепторов N-метил-D-аспартата (НМДА Р).

Роль ионотропных НМДА Р в жизнедеятельности мозга чрезвычайно важна. Наряду с АМРА глутаматными рецепторами (АМРА Р) НМДА Р участвуют в генерации ВПСР (возбуждение). Далее, ионные каналы НМДА Р проницаемы для Ca^{2+} и обеспечивают повышение его концентрации в цитоплазме нейронов. При участии Ca^{2+} и через посредство белков постсинаптического уплотнения НМДА Р запускают ряд сигнальных путей в связи с активацией протеинкиназ и протеинфосфатаз.

Нативные НМДА Р – гетеромерные ансамбли, содержащие две облигатные GluN1 субъединицы и две регуляторные GluN2 субъединицы, которые экспрессируются в виде 4-х изоформ (А, В, С и D). Содержащие GluN2А субъединицу НМДА Р имеют преимущественно синаптическую локализацию и их активация улучшает функциональное состояние нейронов; НМДА Р с GluN2В субъединицей расположены, главным образом, внесинаптически, а их активация приводит к эксайтотоксической гибели нейронов. НМДА Р обеспечивают созревание нейронов, формирование синаптических контактов, раз-

ные формы синаптической пластичности и, наконец, гибель нейронов [2, 22].

В клинических условиях выявлены определенные нарушения глутаматергической системы мозга у больных депрессивным синдромом. Действительно, в тканях мозга жертв суицида выявлено уменьшение числа расположенных на NR1 субъединице сайтов связывания ко-медиатора НМДА Р – глицина, без изменения их сродства к глицину. В L. coeruleus больных депрессией обнаружено увеличение количества НМДА Р с NR2С субъединицей и повышение активности нейрональной синтазы оксида азота (nNOS). Кроме того, отмечено угнетение экспрессии глиальных транспортеров глутамата, которое приводит к повышению внеклеточного уровня глутамата [8, 16].

В экспериментах на животных при моделировании депрессивного синдрома различными способами выявлены сайт-специфические нейрхимические изменения. В этих условиях наиболее уязвимы нейронные ансамбли префронтальной коры (ПФК). В частности, установлено угнетение пресинаптического высвобождения глутамата, но ухудшение его клиренса и повышение внеклеточного уровня медиатора. Выявлено уменьшение количества постсинаптических НМДА Р и АМРА Р, угнетение возбуждающей нейротрансмиссии, нарушение синаптической и гомеостатической пластичности [11, 21]. Следовательно, клинические и экспериментальные данные указывают на то, что при депрессивном синдроме наблюдается угнетение возбуждающей нейротрансмиссии и нарушение внутри- и межструктурных связей в лимбических отделах ЦНС.

С этих позиций представляется парадоксом, что кетамин как блокатор нейрональных НМДА Р, угнетающий глутаматергическую синаптическую передачу, устраняет характерное для депрессивного синдрома ее ослабление. Это требует анализа антидепрессивного действия кетамина с иных позиций.

Наиболее популярная в настоящее время гипотеза предполагает, что кета-

мин, блокируя НМДА Р синаптических входов ГАМКергических интернейронов в кортикальных структурах, угнетает их активность и повышает активность пирамидных проекционных нейронов (дезингибция) в связи с повышением уровня глутамата, который активирует АМРА, но не НМДА Р [3]. Справедливость этой гипотезы подтверждается тем, что блокаторы АМРА Р препятствуют развитию антидепрессивного действия кетамина [7]. В тоже время, дезингибция пирамидных кортикальных нейронов, вызываемая другими воздействиями (антагонисты ГАМК, блокаторы K^+ каналов и др.), не сопровождается антидепрессивным действием. Более того, эта гипотеза не выясняет роли НМДА Р в развитии депрессивного синдрома. Необходимы иные подходы к решению этой проблемы.

Различают два типа возбуждающей глутаматергической синаптической передачи – вызванный и спонтанный. Первый тип обусловлен высвобождением из пресинаптической терминали множества квантов медиатора, вызванным серией потенциалов действия, активацией постсинаптических глутаматных рецепторов и запуском различных сигнальных путей. Для спонтанной нейротрансмиссии характерна низкая вероятность самопроизвольного слияния везикул с пресинаптической мембраной и высвобождения медиатора. Вызванная синаптическая передача обеспечивает передачу возбуждения от нейрона к нейрону, т. е. информационные процессы. Значение же спонтанного высвобождения для активности постсинаптического нейрона в передаче не столь очевидно. Накапливаются данные, согласно которым угнетение спонтанного и вызванного высвобождения глутамата вызывает эффекты, отличающиеся от таковых при угнетении только вызванного высвобождения. Считают, что миниатюрные (м)ВПСТ, как проявления спонтанного высвобождения, активируют биохимические сигнальные пути, которые обеспечивают созревание и стабилизацию синаптических сетей, местный белковый синтез в дендритах, формирование гомеостатической синаптической

пластичности [19].

Способность мВПСТ активировать сигнальные пути обусловлена взаимодействием глутамата с постсинаптическими НМДА Р. На первый взгляд такая возможность представляется маловероятной. Действительно, при мембранном потенциале – 70 мВ и физиологической концентрации Mg^{2+} для активации постсинаптических НМДА Р требуется значительная деполяризация мембраны нейронов, величина которой превосходит амплитуды мВПСП. Тем не менее, в исследованиях на срезах неокортекса крыс установлено, что при мембранном потенциале – 67 мВ и концентрации Mg^{2+} 1,25 мМ трансмембранный перенос заряда в нейронах IV слоя усредненным мВПСТ на 20 % обусловлен активацией НМДА Р [13]. Следовательно, в состоянии покоя мВПСТ обеспечивают поступление в цитоплазму дендритов Ca^{2+} .

В биохимических исследованиях установлено, что сенсором Ca^{2+} , поступающих в цитоплазму во время мВПСТ, является киназа фактора-2 элонгации эукариот (eEF2K, CaMKII). Эта киназа фосфорилирует фактор элонгации eEF2, угнетает его активность и трансляцию белков в дендритах. В фармакологических исследованиях выявлено, что различные блокаторы НМДА Р – конкурентные и неконкурентные вызывали усиление биосинтеза белка в отсутствие активности нейронов, благодаря дефосфорилированию eEF2 [14, 20]. Из белков, трансляция которых усиливается блокаторами НМДА Р, наибольшего внимания заслуживают субъединицы AMPA Р и нейротрофины, в частности, GluA1 и GluA2 субъединицы AMPA Р и основной нейротрофин мозга (BDNF).

Возникает проблема: чем же обусловлено быстрое антидепрессивное действие блокаторов НМДА Р – либо усилением экспрессии AMPA Р и ослаблением дефицита быстрой возбуждающей нейротрансдачи в коре и подкорковых структурах, либо повышением уровня нейротрофинов мозга, который снижен при депрессивном синдроме? Проблема осложняется тем, что, с одной стороны, активация AM-

PA Р вызывает усиление экспрессии BDNF, а последний, с другой стороны, облегчает взаимодействие GluA1 и GluA2 субъединиц AMPA Р с приактивирующими их белками постсинаптического уплотнения SAP97 и GRIP1 и повышает плотность AMPA Р в синапсах [6, 15]. Традиционные антидепрессанты различных групп подобно блокаторам НМДА Р также повышают уровень нейротрофинов в мозге и плотность AMPA Р в синапсах. Но скорости развития поведенческих и клинических эффектов антидепрессантов и блокаторов НМДА Р кардинально различаются.

При однократном введении антидепрессанты ингибиторы реаптейка моноаминов и ингибиторы активности MAO в незначительной степени и на непродолжительное время повышают внеклеточный уровень моноаминов во внеклеточной жидкости кортикальных и подкорковых структур мозга. При хроническом введении антидепрессантов внеклеточная концентрация моноаминов в различных структурах мозга на длительное время возрастает в 3-5 раз. При хроническом введении антидепрессанты повышают уровень ГТФ-зависимого белка Gas, и через посредство позитивно сопряженных с аденилатциклазой нейрональных рецепторов норадреналина и серотонина стимулируют сигнальный путь цАМФ – протеинкиназа А (PKA). Повышение активности PKA в ядре нейронов усиливает экспрессию факторов транскрипции, в частности, возрастает уровень иРНК и белка CREB. Белковые продукты генов, активируемых CREB, играют ключевую роль во многих формах нейропластичности. Кроме того, при участии этого сигнального пути наблюдается усиление экспрессии основного нейротрофина BDNF в нейронах лимбических структур [1, 9]. Каждая из этих стадий требует определенного времени для ее реализации, поэтому совокупность времен всех стадий обуславливает продолжительность латентного периода, предшествующего началу действия антидепрессантов.

С другой стороны, блокаторы НМДА Р стимулируют процессы рибосо-

мального биосинтеза белка на основе уже готовых иРНК и накопление белковых продуктов происходит обычно в течение нескольких часов. Представляется, что именно так во времени происходит устранение дефицита нейротрофина BDNF и AMPA P, который имеет место при депрессивном синдроме. Тем не менее, остается непонятным каким образом эти два участника антидепрессивного действия кетамина обеспечивают его развитие.

Установлено, что локальная микроинъекция в мПФК крыс нейтрализующих BDNF антител препятствует развитию антидепрессивного действия кетамина в тесте форсированного плавания. Подобный эффект наблюдали при системном введении крысам блокаторов Ca^{2+} каналов L-типа верапамила и нифедипина [5]. Ранее было установлено, что системное введение конкурентного блокатора AMPA P NBСХ [7] препятствует развитию поведенческого антидепрессивного действия кетамина. Совокупность этих фактов позволяет представить последовательность событий, приводящих к наблюдаемому эффекту кетамина, следующим образом. Первичное звено – усиление трансляции и экспрессии в постсинаптических уплотнениях субъединиц AMPA P. Это способствует усилению постсинаптической деполяризации, обусловленной высвобождением глутамата, до уровня, позволяющего проекционным нейронам генерировать пачки потенциалов действия, которые активируют дендритные высокопороговые Ca^{2+} каналы L-типа. Наблюдаемое при этом повышение внутринейрональной концентрации Ca^{2+} обеспечивает высвобождение во внеклеточную жидкость накопленного к этому времени в дендритах BDNF, который действует как ретроградный мессенджер на глутаматергические синаптические терминалы и усиливает высвобождение глутамата. Так происходит восстановление нарушенной болезнью внутри- и межструктурной возбуждающей синаптической передачи. Стабилизация восстановленной глутаматергической синаптической передачи осуществ-

ляется с помощью сигнального пути, запускаемого протеинкиназой mTORC1, которая активируется как BDNF, так и AMPA P и оптимизирует жизнедеятельность нейронов [10].

В отношении вероятного клинического использования блокаторов НМДА P в качестве быстродействующих антидепрессантов можно высказать следующие соображения: 1) конкурентные и неконкурентные блокаторы равноценны в плане угнетения активности НМДА P; 2) неконкурентные (канальные) блокаторы НМДА P должны проявлять свою активность при мембранном потенциале не менее – 70 мВ; 3) все неселективные блокаторы НМДА P представляют потенциальную угрозу в плане развития психических побочных эффектов; 4) наибольшее предпочтение как быстродействующим антидепрессантам среди блокаторов НМДА P следует отдать селективным блокаторам НМДА P субъединичной композиции GluN1/GluN2B, поскольку в доклинических исследованиях установлено, что именно они обладают «чистым» антидепрессивным действием, в то время как селективные блокаторы GluN2A субъединицы наряду с подобным действием повышают уровень глутамата и серотонина в коре мозга [17].

Изложенное выше позволяет считать, что блокаторы НМДА P являются новым классом психофармакологических средств, предназначенным для лечения резистентных форм депрессии. Поскольку антидепрессивное действие блокаторов НМДА P не зависит от моноаминергических влияний, но, с другой стороны, блокаторы НМДА P усиливают поведенческие эффекты традиционных антидепрессантов [16], можно думать, что locus действия блокаторов расположены дистальнее мест действия антидепрессантов. В самом деле, можно думать, что спонтанно высвобождаемый из пресинаптических терминалей глутамат активирует постсинаптические НМДА P и, изменяя локальную трансляцию белков, контролирует нейропластичность мозга. Что касается моноаминов, то они при участии

расположенных на глутаматергических аксонных терминалях альфа2-адрено- и серотониновых 1B/1D гетерорецепторов, которые негативно сопряжены с аденيلاتциклазой, могут тонически угнетать спонтанное высвобождение глутамата. При депрессивном синдроме в связи с повышением активности моноаминоксидаз, приводящим к дефициту моноаминов, и росту уровня глюкокортикоидов в мозге [12] в различных структурах мозга существенно увеличивается частота мВПСП, что приводит к глобальному угнетению нейропластичности в мозге. Кетамин и подобные вещества, блокируя постсинаптические НМДА R, ослабляют последствия возрастания частоты мВПСП при депрессивном синдроме.

Литература

1. Абрамец И.И. Нейрофизиологические и нейрохимические аспекты действия антидепрессантов и стабилизаторов настроения / И.И. Абрамец // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2011. – Т. 40, № 1. – С. 69-79.
2. A critical role for GluN2B-containing NMDA receptors in cortical development and function / C.C. Wang [et al.] // Neuron. – 2011. – Vol. 72, № 5. – P. 789-805.
3. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruption associated with the prefrontal cortex / B. Moghaddam [et al.] // J. Neurosci. – 1997. – Vol. 17, № 9. – P. 2921-2927.
4. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients / R.M. Berman [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2000. – Vol. 47, № 2. – P. 351-354.
5. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine / A.E. Lepack [et al.] // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 17, № 1. – P. 1-6.
6. Bleakman D. AMPA receptors in the therapeutic management of depression / D. Bleakman, A. Alt, J.M. Witkin // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2007. – Vol. 6, № 3. – P. 117-126.
7. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of AMPA receptors / S. Maeng [et al.] // Biol Psychiatry. – 2008. – Vol. 63, № 3. – P. 349-352.
8. Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders / G. Sanacora [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 2003. – Vol. 1003, № 1. – P. 292-308.
9. Duman R.S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders / R.S. Duman, L.M. Monteggia // Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 59, № 9. – P. 1116-1127.
10. Dwyer M.J. mTOR activation is required for the antidepressant effects of mGluR(2)/(3) blockade / M.J. Dwyer, A.E. Lepack, R.S. Duman // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 429-434.
11. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition / S.J. Lupien [et al.] // Nature Rev. Neurosci. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 434-445.
12. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression / J.H. Meyer [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. – Vol. 63, № 11. – P. 1209-1216.
13. Espinosa F. NMDA receptor activation by spontaneous glutamatergic neurotransmission / F. Espinosa, E.T. Kavalali // J. Neurophysiol. – 2009. – Vol. 101, № 6. – P. 2290-2296.
14. Kabbaj M. Acute BDNF treatment upregulates GluR1-SAP97 and GluR2-GRIP1 interactions: implications for sustained AMPA receptor expression / M. Kabbaj // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e57124. DOI: 10.1371.
15. Kelmendi B. The role of glutamatergic system in the pathophysiology and treatment of mood disorders / B. Kelmendi, A. Saricicek, G. Sanacora // Primary Psychiatry. – 2006. – Vol. 13, № 10. – P. 80-86.
16. Kohr G. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution / G. Kohr // Cell Tissue Research. – 2006. – Vol. 326, № 3. – P. 439-446.
17. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication / R.C. Kessler [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 593-602.

18. Local presynaptic activity gates homeostatic changes in presynaptic function driven by dendritic BDNF synthesis / S.K. Jakavich [et al.] // *Neuron*. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 1143-1158.
19. Ramirez D.M. Differential regulation of spontaneous and evoked neurotransmitter release at central synapses / D.M. Ramirez, E.T. Kavalali // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 275-282.
20. Sutton M.A. Dendritic protein synthesis, synaptic plasticity, and memory / M.A. Sutton, E.M. Schuman // *Cell*. – 2006. – Vol. 127, № 1. – P. 49-58.
21. The glutamatergic synaptic transmission mediated by ionotropic glutamate receptors in cerebral cortex in behavioral depression / I.I. Abramets [et al.] // *Research in Neurology. An International Journal*. – V. 2013 (2013), Article ID 159123, DOI: 10.5171/2013.159123.
22. The role of GluN2A and GluN2B subunits on the effects of NMDA receptor antagonists in modeling Schizophrenia and treating refractory depression / L. Jimenez-Sanchez [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 39, № 11. – P. 2673-2680.

AN ANALYSIS OF PROBABLE MECHANISMS OF ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF NEURONAL N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR BLOCKERS

I.I. Abramets, D.V. Evdokimov

Slow appearance of therapeutic action and partial therapeutic efficiency of used today antidepressants demand otherwise approaches for creation on principle new antidepressants. One from prototypes such drugs is ketamine possessing by capacity fast to suppress the symptoms of refractory depression. However a nature of antidepressant activity did not ascertained decisively. The most popular hypotheses of antidepressant action of ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptors blockers were analyzed in this review.

Keywords: depression, glutamate receptors, blockers, mechanism of action.

Абрамец И.И. – д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И.В. Комиссарова Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.
E-mail: abrametz2009@yandex.ru

Евдокимов Д.В. – к.м.н, доц. кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И.В. Комиссарова Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.
E-mail: evdokimov.dmit@yandex.ru