

УДК 616.8-008.64-008.6+612.8:54

АБРАМЕЦ И.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕПРЕССИВНОГО СИНДРОМА

**Резюме.** Сложность понимания патогенеза депрессии обусловлена коморбидностью депрессивного синдрома с другими психиатрическими синдромами и полифункциональностью структур мозга — префронтальной коры, миндалевидного комплекса и пр., вовлеченных в развитие депрессии. На основании анализа экспериментальных и клинических наблюдений предлагается гипотеза патогенеза депрессии. Иницирующие данное заболевание факторы — стресс, воспаление и эндогенная интоксикация — повышают функциональную активность глутаматных НМДА-рецепторов в мембранах нейронов лимбических структур. Это приводит к системному нарушению возбуждающей глутаматергической передачи в мозге и вторичному дефициту активности модулирующих моноаминергических систем мозга. Помимо этого, нарушаются нейропластичность и синаптическая пластичность в лимбических структурах мозга. Наблюдаемое при активации внесинаптических НМДА-рецепторов накопление  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме нейронов и апрегуляция нейрональной синтетазы оксида азота вызывают дегенеративные и атрофические повреждения нейронов. В результате этих процессов происходит нарушение когнитивных, эмоциональных и мотивационных реакций головного мозга.

Анализ депрессии как отдельной нозологической единицы неотвратно ведет к появлению новых диагнозов в связи с коморбидностью и увеличением количества субсиндромов. Более того, отдельная область нейронаук — биологическая психиатрия — из-за невероятной сложности заболевания вместо поиска ключевых, центральных коррелятов депрессии в большей степени фиксирует внимание на коррелятах специфических компонентов отдельных синдромов депрессии. Это лишний раз подчеркивает, что депрессия — комплексное расстройство и многомерный феномен. Очевидно, что определенная степень депрессивности присуща многим индивидуумам, которые тем не менее не достигают необходимого набора диагностических критериев. Считают, что нет естественной и четкой границы между дистимией, большим, малым и остаточным субсиндромами депрессивного уровня [1]. Все это части психопатологического континуума с общими депрессивными чертами. Однако отдельные части этого континуума могут быть синдромами недепрессивной природы. Это подтверждается и тем, что антидепрессанты проявляют свою терапевтическую активность не только при депрессии, но и при дистимии, тревожно-фобических расстройствах, при панических, обсессивно-компульсивных и посттравматических стресс-индуцируемых

расстройствах. Становится все более очевидным, что по сравнению с близкой психопатологией долгосрочный прогноз депрессии неблагоприятный. Чем интенсивнее первые острые эпизоды депрессии, тем больше вероятность рецидивирующего течения и хронизации заболевания. Предрасполагающие к хронизации депрессии факторы — длительность эпизодов перед началом специфического лечения; индуцибельность депрессии: вначале она вызывается стрессогенными событиями, а затем возникает без негативных жизненных ситуаций, т.е. без видимых причин. Каждый новый эпизод усиливает болезнь и ухудшает качество жизни [2].

Главный клинический симптом депрессии — снижение настроения — все слои населения ассоциируют именно с депрессией. В то же время отсутствуют достаточно убедительные доказательства того, что первичный нейрофизиологический дефект при этом заболевании локализован именно в тех структурах головного мозга, которые формируют ощущения и мотивации. С другой стороны, назначение антидепрессантов здоровым людям не оказывает выраженного влияния на их настроение. Исследования уровня метаболизма в мозге по степени захвата 2-дезоксид-Д-глюкозы показывает, что усиление метаболизма, а следовательно, возбуждение имеют место в миндалевидном комплексе. Наблюдаемое

усиление утилизации глюкозы параллельно выраженности отрицательных эмоций и стойкости фиксации негативных сторон жизни в памяти [3]. Тем не менее остается не ясным, носит ли наблюдаемое возбуждение миндалевидного комплекса тонический или фазический характер. Кстати, точно такая же амигдаларная фазическая реакция наблюдается и у здоровых людей, когда они сталкиваются с неразрешимыми задачами [4].

При электроэнцефалографических исследованиях в префронтальной коре больных депрессией выявлены отклонения от нормы, а магнитная стимуляция мозга вызывает нормализацию нейронной активности в этой области и улучшение настроения [5]. Эффективность психотерапии депрессивных больных косвенно свидетельствует о возможном нарушении корковых процессов при данном заболевании. В то же время трудно представить себе, что корковые процессы являются объектом первичного действия антидепрессантов, тем более что префронтальная кора ответственна за исполнительные процессы высшего порядка, необходимые для произвольного целенаправленного поведения, и повреждения префронтальной коры вызывают нарушение внимания, краткосрочной памяти, планирования и тормозного контроля. То есть создается впечатление, что эта область мозга не имеет непосредственного отношения к формированию эмоций и, следовательно, настроения. Тем не менее в последнее время получены данные, указывающие на то, что фронтальные отделы коры участвуют в регуляции настроения у здоровых людей. С помощью метода функциональной магнитно-резонансной спектроскопии установлено, что предъявление человеку приятных и неприятных запахов, вызывающих соответствующие изменения настроения, индуцирует повышение активности нейронов миндалевидного комплекса и передних отделов фронтальной коры, причем степень возбуждения амигдалы параллельна интенсивности воздействия раздражителя независимо от его характера, в то время как вызывающие сдвиг настроения в положительную сторону приятные запахи возбуждают преимущественно левые отделы фронтальной коры, а ухудшающие настроение неприятные запахи возбуждают, соответственно, правую фронтальную кору [6]. Следовательно, выявленные отклонения функциональной активности в префронтальной коре в какой-то степени могут быть связаны с ухудшением настроения. В дальнейшем было установлено, что в условиях даун-регуляции негативных эмоциональных реакций (ослабление или переоценка отрицательных событий или сторон жизни) происходит активация левых отделов вентролатеральной префронтальной коры; у больных же депрессией в этих условиях наблюдается билатеральная активация префронтальной коры [7]. Кроме того, имеются данные, согласно которым презентация субъекту печальных событий или психотравматизирующих воспоминаний вызывает усиление гемодинамики, т.е. возбуждение нейронов субгенуального отдела передней

поясной извилины; подобная реакция отсутствует при презентации позитивных и нейтральных стимулов. Более дорсальные отделы передней поясной извилины реагируют не только на эмоциональные стимулы, но и на стимулы иной валентности. У больных различными формами депрессии выявлено увеличение кровотока и метаболической активности субгенуального отдела передней поясной извилины, и эта реакция ослаблялась на фоне электросудорожной терапии и при использовании антидепрессантов [8].

Процедуры, которые человек обычно выполняет не задумываясь, автоматически, практически не нарушены у больных депрессией, но процессы, требующие воспоминания и распознавания, выполняются значительно хуже. На электроэнцефалограммах больных депрессией выявлено снижение уровня тех микросостояний, которые соответствуют процессам поддержания внимания во время спонтанного мышления [9]. Степень недовольства состоянием когнитивных процессов у данного индивидуума коррелирует с тяжестью депрессии, а антидепрессанты уменьшают это недовольство [10]. Однако высшая когнитивная активность человека понижена не на всех, а преимущественно на поздних стадиях депрессии.

Наблюдаемая при депрессии мыслительная, речевая и двигательная скованность расценивается как вторичный синдром, но этот кардинальный маркер меланхолической депрессии обнаруживает высокую степень корреляции с ангедонией [11]. Существенное снижение уровня настроения может быть ведущим симптомом ряда психических расстройств, таких как тревожное состояние, обсессивно-компульсивный синдром, панические расстройства и др. Изменения настроения при депрессии не всегда являются следствием данного заболевания, а могут проявляться в силу коморбидности депрессии и тревожности, депрессии и обсессивно-компульсивных состояний и т.п. И поскольку антидепрессанты устраняют коморбидные состояния, это может привести к нормализации настроения при депрессии.

Накоплено достаточно большое количество данных о том, что в патогенезе депрессии существенную роль играет изменение плотности рецепторного аппарата как в самих моноаминергических нейронах, так и в их проекционных областях. Наиболее распространенное явление, наблюдаемое в экспериментальных и клинических условиях, — даун-регуляция постсинаптических бета- и альфа-2-адренорецепторов при хроническом введении антидепрессантов, которая не превышает 30–40 %. С другой стороны, уровень секретируемых из аксонных варикозитетов моноаминов во внеклеточных пространствах мозговых структур при хроническом введении антидепрессантов возрастает в 5–7 раз. Если учесть существующий резерв рецепторов моноаминов в мембранах нейронов и относительно низкие концентрации моноаминов ( $< 1$  мкМ) во внеклеточных пространствах мозга при объемном способе нейротрансмиссии, то в этой ситуации решающим будет повышение

концентрации моноаминов, а не даун-регуляция постсинаптических рецепторов. Считают, что наблюдаемая во многих случаях при моделировании депрессии апрегуляция постсинаптических рецепторов, а также усиление процессов трансдукции рецепторных сигналов обусловлены снижением доступности медиатора, а сами эти механизмы играют компенсационную роль, и очевидно, что вероятность полной компенсации весьма проблематична. В нейрохимических исследованиях при биполярной депрессии установлено, что в цитозоле, но не мембранной фракции многих областей мозга снижено специфическое связывание меченого цАМФ [12], т.е. это обусловлено апрегуляцией постсинаптических рецепторов и усилением функции сигнального пути цАМФ. Таким образом, в случае апрегуляции постсинаптического рецепторного аппарата или процессов трансдукции рецепторного стимула можно думать не об усилении, а лишь о частичной компенсации функций определенной нейромедиаторной/нейромодуляторной системы.

Понимание депрессии затруднено сложнейшей морфофункциональной организацией головного мозга. Одна и та же мозговая структура может одновременно участвовать в реализации множества психических и соматических процессов. Например, прилежащее ядро участвует в регуляции спонтанной двигательной активности, реакциях вознаграждения, формировании навыков обучения, развитии зависимости от фармакологических веществ и др. Миндалевидный комплекс участвует в формировании декларативной и эмоциональной памяти, эмоциональных состояний, приспособительного поведения, судорожной готовности и др. Проекционные нейроны любой структуры головного мозга могут быть отнесены к двум основным типам: глутаматергическим (кора, гиппокамп, перегородка, таламус и др.) или ГАМКергическим (стриатум, миндалевидный комплекс, гипоталамус, мозжечок и др.). Эти нейроны испытывают множественные модулирующие влияния со стороны моноаминергических, холинергических и пептидергических нейронов, продуктов метаболизма нервных и глиальных клеток (аденозин, серин, полиамины и др.), гормонов и других химических биорегуляторов. Столь сложная биохимическая система регуляции деятельности нейронов создает оптимальные условия для интегративной деятельности нейронных ансамблей. Эта система является весьма динамичной, и в ней наблюдаются флуктуации активностей составляющих ее компонентов в физиологических границах. С другой стороны, изменение уровня модулирующих влияний, выходящее за пределы физиологических границ, приводит к нарушению деятельности нейронных ансамблей, которое сказывается на общем функциональном состоянии головного мозга.

Многие исследователи, и в первую очередь клиницисты, считают, что центральное звено патогенеза депрессивного синдрома — ослабление модулирующих

моноаминергических влияний на переднемозговые лимбические структуры мозга. В связи с этим возникает резонный вопрос: первично или вторично нарушение функциональной активности моноаминергических структур головного мозга, которое приводит к угнетению настроения, когнитивным, эмоциональным и вегетативным проявлениям депрессивного синдрома? Вероятный ответ на этот вопрос — вторая альтернатива. В самом деле системное введение ингибитора биосинтеза норадреналина — альфа-метил-паратирозина — не оказывало влияния на настроение у здоровых испытуемых [13]. Подобным образом систематическое использование для лечения гипертонической болезни бета-адреноблокаторов и резерпина, которые ослабляют влияние норадренергических нейронов на переднемозговые структуры, не выявляло депрессогенного действия. С другой стороны, снижение биодоступности аминокислоты триптофана, которое приводит к понижению уровня серотонина в мозге и дефициту серотонинергических влияний, также не изменяет уровень настроения у здоровых субъектов [14–16]. Эти лежащие на поверхности факты бросают тень на гипотезу, согласно которой основа депрессивного синдрома — первичное нарушение функциональной активности моноаминергических нейронов головного мозга.

Более чем у половины больных монополярной депрессией выявлены отчетливые нарушения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). В гипоталамусе больных выявлено увеличение количества нейронов, продуцирующих кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), и экспансия проекций этих нейронов к структурам ствола мозга, где локализованы норадренергические нейроны [17]. Поскольку указанный пептид посредством КРФ1-рецепторов оказывает выраженное возбуждающее действие на чувствительные к нему нейроны, это может усиливать эксайтотоксические повреждения моноаминергических нейронов, что ведет к уменьшению их количества при депрессии [18]. Хроническое повышение уровня глюкокортикоидов в плазме крови и мозге при стрессе и депрессии оказывает влияние и на серотонинергическую систему мозга. Кортикостероиды посредством минералокортикоидных рецепторов усиливают синтез и высвобождение серотонина, но ослабляют эффекты, связанные с активацией серотониновых 1A-рецепторов в нейронах гиппокампа и коры [19]. Но угнетающее влияние минералокортикоидных рецепторов ослабляется при активации глюкокортикоидных рецепторов. В условиях постоянного повышения уровня кортикостероидов происходят десенситизация глюкокортикоидных рецепторов и снижение реактивности нейронов гиппокампа и коры к действию серотонина, опосредуемого активацией серотониновых 1A-рецепторов [20].

С другой стороны, повышение активности и нарушение регуляции ГГНС при стрессе и депрессии вызывают негативные изменения памяти, поведенче-

ской гибкости, способности к обучению. Но весьма проблематично, что избыточная активность системы КРФ и кортикостероидов нарушает когнитивные и эмоциональные процессы именно благодаря изменению моноаминергических влияний на кортикальные и подкорковые структуры мозга.

Помимо того, что повышение активности ГГНС при стрессе и депрессии может угнетать активность норадренергической и серотонинергической систем мозга, в последнее время рассматриваются и другие возможности снижения функциональной активности моноаминергических систем мозга. Установлено, что активация иммунной системы организма вызывает депрессогенный и анксиогенный эффекты. Впервые эти эффекты были описаны в процессе наблюдения за больными рассеянным склерозом, которых лечили препаратами интерферонов [21]. Иммунный ответ организма определяется преимущественной активацией регуляторных Т-лимфоцитов. При активации Т-хелперов-1 (Тх-1) клетки продуцируют интерферон-гамма, фактор некроза опухолей альфа (ФНО) и провоспалительные интерлейкины 1 и 2 (ИЛ-1 и ИЛ-2), которые активируют макрофаги. С другой стороны, активированные Тх-2 продуцируют противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10, которые подавляют Тх-1-ответ и способствуют продукции иммуноглобулинов G и E. У здоровых людей ответы Тх-1 и Тх-2 сбалансированы, что препятствует возможности перехода иммунных ответов в неуправляемые реакции. У больных депрессией выявлено повышение в крови и ликворе уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и С-реактивного белка [22]. Эндотоксины бактерий являются мощными стимуляторами иммунных ответов. Введение крысам эндотоксина грамотрицательных бактерий вызывало развитие депрессивноподобного поведения, что проявлялось ангедонией, снижением исследования новых объектов и социальной активности. У людей введение эндотоксина в дозе 2–4 нг/кг вызывало лихорадку, озноб, головную боль и миалгии. Меньшие дозы эндотоксина (0,8 нг/кг) не вызывали симптомов недомогания, но способствовали развитию симптомов депрессии.

Далее было установлено, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО влияют на метаболический оборот серотонина. В исследованиях на эмбриональных серотонинергических нейронах линии RN 46A и синапсомах стриатума и продолговатого мозга было выяснено, что провоспалительные цитокины стимулируют зависимым от концентрации и времени способом обратный захват серотонина: ИЛ-1 повышал сродство и не влиял на скорость поглощения серотонина серотониновой транслоказой (SERT); ФНО увеличивал оба параметра. Эффекты цитокинов ослаблялись блокатором рецепторов ИЛ-1 — IL-1ra и ингибитором митогенактивируемой протеинкиназы (МАПК) p38 — SB 230 580 [23]. Эти данные указывают на то, что провоспалительные цитокины посредством МАПК p38 фосфорилируют

остатки тирозина в структуре транслоказы серотонина, усиливают аптейк моноамина и создают его дефицит в проекционных зонах серотонинергических нейронов.

Но и в этом случае возникает вопрос: связано ли влияние провоспалительных цитокинов на когнитивные, эмоциональные и мотивационные процессы с ослаблением влияний серотонинергической системы или активацией МАПК p38? Эта протеинкиназа активируется не только цитокинами, ее мощным стимулятором является также стресс, особенно хронический. В исследованиях на мышах установлено, что повторные стрессогенные воздействия вызывают активацию данной протеинкиназы в нейронах прилежащего ядра, коры и гиппокампа; параллельно с этим усиливалась активация к-опиоидных рецепторов в указанных нейронах. Более того, выявлено, что активация МАПК p38 является зависимой от к-опиоидных рецепторов, поскольку у мышей с делецией этих рецепторов стресс не вызывает активации МАПК p38. На поведенческом уровне активация МАПК p38 проявляется увеличением времени иммобилизации в тесте форсированного плавания (повышением уровня депрессивности) и негативной условной реакцией избегания места в экспериментальной камере, в котором животным вводили агонисты к-опиоидных рецепторов [24]. Следовательно, можно думать, что активация МАПК p38 может быть одним из источников негативных аффективных состояний при депрессии.

С другой стороны, провоспалительные цитокины — интерлейкины, ФНО-альфа и интерферон-гамма — помимо влияния на транслоказу серотонина также повышают активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы, который обеспечивает катаболизм триптофана и серотонина. При воспалительных соматических заболеваниях повышаются и активность данного фермента, и уровень депрессивности больных. Усиление катаболизма триптофана и серотонина, вызываемое индоламин-2,3-диоксигеназой, приводит к ослаблению активности серотонинергической системы мозга в связи со снижением биосинтеза и депонирования серотонина, а также усилением его реаптейка в проекционных зонах. Помимо этого, снижение биодоступности триптофана может вызывать угнетение биосинтеза гормона эпифиза мелатонина и нарушение циркадианных ритмов, что наблюдается при действии хронического стресса и в моделях депрессии. В этих же условиях усиливается экспрессия фермента монооксигеназы кинуренина, что сопровождается возрастанием образования и тканевого уровня хинолиновой кислоты — мощного агониста глутаматных НМДА-рецепторов. Помимо того, что хинолиновая кислота активирует нейрональные НМДА-рецепторы, она вызывает высвобождение глутамата из нервных и глиальных клеток. Так, провоспалительные цитокины могут вызывать повышение внеклеточного уровня глутамата и эксайтотоксическое действие. Взаимодействие между провоспалительными цитокинами и глутаматом может иметь два направления. С одной



стороны, глутаматмиметики усиливают продукцию ФНО в ответ на введение эндотоксинов. Блокатор НМДА-рецепторов кетамин подавляет продукцию ФНО микроглией, а мемантин угнетает реакцию активации микроглии эндотоксинами. С другой стороны, цитокины повышают уровень хинолиновой кислоты и глутамата в тканях мозга. Таким образом, создается порочный круг, функциональная активность которого устраняется астроглией. При воспалительных заболеваниях ЦНС активность индоламин-2,3-диоксигеназы возрастает в микроглиальных клетках, но астроциты противодействуют этому из-за отсутствия в них вышеупомянутого фермента. Дисбаланс в системе «микроглия — астроциты» ведет к серотонинергическому дефициту и накоплению в тканях мозга хинолиновой кислоты. Астроциты, с другой стороны, осуществляют поглощение из внеклеточных пространств мозга и метаболическую конверсию глутамата в глутамин. Следовательно, снижение количества астроцитов способствует повышению глутаматергической активности [25].

Апрегуляция МАРК р38 при стрессе и депрессии, помимо развития серотонинергического дефицита, может вызывать опосредуемую возбуждающими аминокислотами недостаточность дофаминергической системы, и это может быть одной из составляющих патогенеза депрессивного синдрома. В исследованиях на крысах установлено, что повреждение дофаминергической иннервации стриатума нейротоксином МФТП приводит к развитию выраженного поведенческого депрессивного синдрома. Более того, у больных паркинсонизмом в результате нарушения дофаминергических влияний на стриатум, помимо двигательных расстройств, наблюдается также и депрессивный синдром [26, 27]. Стриатум, как обширное подкорковое образование, участвует в контроле двигательных функций, а также в реализации мотивационного и вознаграждающего поведения. Эта структура получает массивные глутаматергические входы со стороны многих участков коры и таламуса и плотную дофаминергическую иннервацию со стороны черной субстанции. Дофаминовые и ионоформные глутаматные рецепторы НМДА-типа играют ключевую роль в обеспечении синаптической передачи и ее пластических изменений в стриатуме [28].

Установлено, что воздействие на срезы стриатума 25 мкМ НМДА в течение 4 мин вызывало депрессию базальной глутаматергической передачи в кортикостриатных синапсах. Указанный эффект сохранялся при воздействии на срезы мозга блокаторов, содержащих NR2B-субъединицу НМДА-рецепторов, — ифенпродила и Ro 25-6981, но полностью подавлялся блокатором, содержащим NR2A-субъединицу НМДА-рецепторов, — NVP-AAM077. Блокатор ГАМК-А-рецепторов бикуккуллин не влиял на вызываемую НМДА депрессию базальной глутаматергической синаптической передачи в стриатуме. Установлено также, что НМДА угнетал вызванное высвобождение дофамина из терминальных

варикозитетов дофаминергических нейронов в стриатуме [29]. Считают, что вызываемое НМДА угнетение пресинаптического высвобождения глутамата и дофамина в стриатуме не связано с влиянием аминокислоты на пресинаптические НМДА-рецепторы, а обусловлено активацией НМДА-рецепторов композиции NR1/NR2A в постсинаптических среднешипиковых нейронах стриатума, образованием ретроградных посредников — аденозина и перекиси водорода, которые угнетают пресинаптическое высвобождение глутамата и дофамина [30]. Следовательно, стрессогенные воздействия или иммунные реакции организма нарушают функцию моноаминергических систем головного мозга. Однако указанные факторы затрагивают также функциональную активность глутамат- и ГАМКергических систем.

При депрессии различного генеза наблюдаются сдвиги метаболических процессов в виде синдрома эндогенной метаболической интоксикации (СЭМИ) и снижения энергетического потенциала клеток. В крови больных с депрессивными расстройствами выявлено повышение уровня пептидов с молекулярной массой 0,5–5 кДа, которые обладают резко выраженными токсическими свойствами. Эти пептиды, помимо токсических воздействий на мозг, оказывают отрицательное влияние на мозговое кровообращение. Расстройства микрогемодинамики мозга проявляются спазмированием артериол, парезом и расширением венул, уменьшением в 5–10 раз количества функционирующих капилляров, но увеличением количества артериовенозных шунтов и, наконец, изменением формы капилляров. Перечисленные изменения приводят к ухудшению условий доставки кислорода и питательных веществ к клеткам. Последнее, в свою очередь, сопровождается угнетением процессов окислительного фосфорилирования и возникновением дефицита макроэргических фосфатов — АТФ и фосфокреатина (ФК). Развитие гипознергетического состояния клеток, помимо гемодинамических причин, связывают также с дисфункцией митохондрий, хотя очевидно, что депрессивный синдром не является классическим митохондриальным заболеванием. Одним из косвенных показателей активности митохондрий считают уровень N-ацетил-аспартата (НАА), который синтезируется в митохондриях зрелых нейронов. Угнетение активности дыхательных цепей митохондрий, сопровождающееся снижением концентрации НАА, хорошо коррелирует с угнетением образования АТФ и уменьшением потребления кислорода. У больных маниакально-депрессивным психозом, независимо от уровня настроения, с помощью магнитно-резонансной спектроскопии выявлено снижение уровня НАА в гиппокампе, дорсолатеральной префронтальной коре и стриатуме, а также снижение уровней АТФ и ФК в лимбических структурах мозга при болезнях настроения [31–33]. В генетических исследованиях при депрессивном синдроме выявлено угнетение экспрессии генов, кодирующих НАДФ-дегидрогеназу, цитохром С-оксидазу, АТФ-синтетазу [34]. Несомнен-

но, что и СЭМИ, и общее снижение энергопродукции в нервных клетках также ухудшают функциональное состояние и моноаминергических, и глутамат-, и ГАМКергических систем головного мозга. Однако СЭМИ и снижение энергетического потенциала нейронов не являются строго специфичными для депрессивного синдрома. Эти нарушения характерны и для других психических заболеваний, в частности для острого алкогольного психоза и некоторых форм шизофрении.

Тем не менее мы по-прежнему не приблизились к решению вопроса: что более важно для развития депрессивного синдрома — моноаминергический или аминокислотергический (либо глутаматный, либо ГАМКергический) дефицит? Понимание последнего осложняется еще и тем обстоятельством, что блокаторы НМДА-рецепторов, которые по логике вещей вызывают глутаматергический дефицит, не только не способствуют развитию депрессии, но, напротив, обладают анти-депрессивной активностью как в экспериментальных, так и клинических условиях [35]. С другой стороны, ГАМКергический дефицит в большей степени присущ бредово-галлюцинаторным формам шизофрении.

Установлено, что ГАМКергическое торможение в структурах мозга является двухкомпонентным: синаптическое фазное и внесинаптическое тоническое торможение. В определенной степени подобная ситуация характерна и для возбуждающей глутаматергической передачи. Фазная возбуждающая глутаматергическая передача реализуется в условиях активации глутаматом постсинаптических AMPA- и НМДА-рецепторов. Наряду с этим в срезах гиппокампа выявлен возбуждающий тонический ток (~ 54 пА при поддерживаемом потенциале +40 мВ) в пирамидных нейронах области CA1, который устранялся блокаторами НМДА, но не AMPA- и метаботропных глутаматных рецепторов, был высоко чувствителен к агонистам глицинсвязывающих сайтов, существенно усиливался ингибиторами глиального захвата глутамата. Этот возбуждающий тонический ток не изменялся в условиях угнетения пресинаптического везикулярного высвобождения глутамата из аксонных терминалей, но возрастал при нарушении конверсии глутамата в глутамин [36]. Таким образом, глутамат и глутаматмиметики неvesикулярного происхождения определяют тоническое возбуждение проекционных нейронов кортикальных и подкорковых структур. Можно думать, что в нормальных условиях это тоническое возбуждение обеспечивает синхронное повышение активности больших популяций проекционных нейронов, но его влияние ограничивается тоническим ГАМКергическим торможением. Ослабление последнего имеет негативные последствия для нейронных ансамблей. Поскольку НМДА-рецепторы являются ключевыми регуляторами пластичности глутаматергических синапсов центральных нейронов, усиление тонического возбуждения может приводить к нарушениям нейропластичности, следствием чего

является угнетение базальной глутаматергической синаптической передачи. Наконец, поскольку глутаматергические входы определяют фазное возбуждение моноаминергических нейронов, дисбаланс тонического возбуждения и торможения может вызвать вторичный дефицит функциональной активности моноаминергических нейронов.

Моделировать усиление тонического возбуждения можно не только ослаблением тонического торможения, но и другими путями. В частности, в исследованиях на трансгенных мышцах с ослабленной экспрессией глицинового транспортера-1 и повышением концентрации глицина во внеклеточных пространствах установлено изменение субъединичной композиции НМДА-рецепторов с преобладанием NR1/NR2A-рецепторов, о чем свидетельствуют укорочение спада синаптических токов, снижение их чувствительности к ифенпродилу, но усиление блокирующего действия  $Zn^{2+}$ . Но самое существенное — это уменьшение амплитуды быстрых возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ) в пирамидных нейронах области CA1 в связи с уменьшением количества постсинаптических глутаматных рецепторов AMPA-типа [37]. Таким образом, повышение уровня глицина во внеклеточных пространствах гиппокампа облегчает тоническую активацию имеющих внесинаптическую локализацию антагонист-предпочитающих NR1/NR2A НМДА-рецепторов и десенситизацию агонист-предпочитающих NR1/NR2B НМДА-рецепторов. Это приводит к усилению эндоцитоза AMPA-рецепторов и уменьшению их количества в постсинаптических уплотнениях.

Регуляция количества синаптических AMPA-рецепторов, которые и определяют межнейронную возбуждающую синаптическую передачу, заслуживает специального рассмотрения. Создается впечатление, что повышение активности НМДА-рецепторов в лимбических структурах вызывает ослабление быстрой глутаматергической синаптической передачи. Ряд экспериментальных фактов указывает на такую возможность. В исследованиях на верхнем двухолмьи крыс было установлено, что имплантация в эту структуру пластика, который медленно высвобождал НМДА, сопровождалась снижением амплитуды и частоты спонтанных возбуждающих постсинаптических токов и уменьшением отношения амплитуд AMPA/НМДА постсинаптических токов, т.е. уменьшением количества AMPA-рецепторов. С другой стороны, в исследованиях на культивируемых нейронах гиппокампа показано, что воздействие конкурентного блокатора НМДА-рецепторов D-2-амино-5-фосфоновалериановой кислоты в течение 16 дней вызывало увеличение амплитуды мВПСТ ~ на 25 % и это связано с увеличением в постсинаптических уплотнениях количества содержащих ГлурP2-субъединицу AMPA-рецепторов [38, 39]. Вероятно, амплитуда синаптических ВПСТ, как вызванных, так и миниатюрных (спонтанных), регулируется степенью активации

НМДА-рецепторов, может быть одним из вариантов гомеостатической пластичности, хотя ее основная разновидность НМДА-независима, и связана с активацией проницаемых для  $\text{Ca}^{2+}$ , лишенных Глур2-субъединицы AMPA-рецепторов [40].

AMPA-рецепторы в постсинаптических уплотнениях дендритных шипиков являются тетрамерами, состоящими из 4 субъединиц Глур1-Глур4. Хотя эти белки высокоомологичны, субъединичная композиция рецепторов определяет их функциональные свойства и транспорт. В нейронах гиппокампа зрелых грызунов преобладают две разновидности AMPA-рецепторов — Глур1/Глур2 и Глур2/Глур3, т.е. Глур2-субъединица является доминирующей. В условиях базального уровня синаптической передачи перемещение содержащих Глур1-субъединицу AMPA-рецепторов из экstrasинаптического пула в постсинаптическое уплотнение относительно медленное, но оно существенно возрастает при развитии НМДА-зависимой формы длительной потенциации — основной формы синаптической пластичности, в то время как перемещение AMPA-рецепторов композиции Глур2/Глур3 в том и другом случае осуществляется с постоянной скоростью [41]. Таким образом, НМДА-зависимое пластическое повышение эффективности глутаматергической синаптической передачи связано с усилением транспорта в постсинаптическое уплотнение содержащих Глур1-субъединицу AMPA-рецепторов. В то же время остается неясным, какая из субъединиц AMPA-рецепторов вовлечена в развитие другой формы синаптической пластичности — длительной депрессии. Наиболее вероятно, что в развитие длительной депрессии вовлечены AMPA-рецепторы, содержащие преимущественно Глур2-, но в какой-то степени — и Глур1-субъединицы [42–44].

Недавно установлено, что НМДА-рецепторы, активируемые во время спонтанных синаптических процессов, тонически угнетают в дендритах нейронов биосинтез Глур1-субъединицы; с другой стороны, блокада НМДА-рецепторов как минимум в течение 1 часа увеличивает биосинтез Глур1-субъединиц и инкорпорацию в постсинаптическое уплотнение гомомерных (Глур1) AMPA-рецепторов; при продолжении блокады через 12–24 часа гомомерные AMPA-рецепторы замещаются гетеромерными (Глур1/Глур2) рецепторами [45]. Представляют интерес и данные о том, что избыточная экспрессия Глур2-субъединиц увеличивает плотность дендритных шипиков, а генетическая делеция данной субъединицы сопровождается уменьшением количества дендритных шипиков и возбуждающих глутаматергических синапсов [46]. Следовательно, содержащие Глур2-субъединицу AMPA-рецепторы контролируют количество возбуждающих синапсов в нейронах. О вовлечении AMPA-рецепторов в развитие депрессивного синдрома, помимо нейрохимических данных, свидетельствуют также данные, согласно которым антиманиакальные препараты литий и вальпроат при хроническом введении

уменьшают, а антиконвульсанты с антидепрессивным действием ламотригин и рилузол — увеличивают плотность содержащих Глур1- и Глур2-субъединицы AMPA-рецепторов в глутаматергических синапсах [47].

Следовательно, можно признать, что существуют по крайней мере два критерия поведенческого депрессивного фенотипа. Это изменение соотношения в мембранах нейронов лимбических и стволовых структур головного мозга НМДА-рецепторов, содержащих NR2A- либо NR2B-субъединицы, в пользу первых. Помимо этого, другим критерием является снижение количества AMPA-рецепторов в постсинаптических уплотнениях нейронов. Если первое положение справедливо, то генетические и фармакологические манипуляции с НМДА-рецепторами различной субъединичной композиции должны разнонаправленно изменять уровень депрессивности. Однако сведения о фармакологической активности веществ, влияющих на НМДА-рецепторы NR1/NR2B, неоднородны. С одной стороны, имеются данные об антидепрессивной активности ифенпродила, но, с другой стороны, позитивные модуляторы этого подтипа НМДА-рецепторов — полиамины — не влияют на уровень депрессивности животных [48, 49]. Тем не менее у мышей с генетической делецией NR2A-субъединицы выявлено снижение уровня тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте и тесте исследования темных и светлых помещений, увеличение двигательной активности в тесте открытого поля, а также снижение времени иммобилизации в тестах форсированного плавания и подвешивания за хвост. Установлено также повышение порога индукции длительной потенциации синаптической передачи в гиппокампе и нарушение некоторых форм пространственного обучения. Помимо поведенческих изменений, у мышей данного генотипа выявлено уменьшение специфического связывания неконкурентного блокатора НМДА-рецепторов МК-801, хотя поглощение  $\text{Ca}^{2+}$  нейронами уменьшалось незначительно. Ослабление базальной глутаматергической синаптической передачи в гиппокампе и коре за счет уменьшения AMPA-компонента пВПСР, а также относительное увеличение количества НМДА-рецепторов субъединичной композиции NR1/NR2A наблюдали в нашей лаборатории при поведенческой депрессии у крыс [50, 51]. Наконец, в посмертных исследованиях мозга больных униполярной депрессией выявлено снижение количества Глур1- и Глур3-субъединиц AMPA-рецепторов и NR2B-субъединиц НМДА-рецепторов [52]. В коре и стриатуме выявлено усиление вызванного НМДА высвобождения дофамина и серотонина, но угнетение высвобождения ГАМК, причем у трансгенных мышей с делецией гена, кодирующего NR2A-субъединицу, в отличие от контрольных, блокатор ГАМК-A-рецепторов бикикуллин не усиливал влияние НМДА на высвобождение моноаминов [53]. Таким образом, совокупность этих фактов указывает на то, что глутаматергическая система мозга посредством

НМДА-рецепторов и ГАМКергических нейронов является мощным регулятором функциональной активности моноаминергических нейронов головного мозга.

Функциональные нарушения глутаматергической системы мозга, помимо влияния на моноаминергические нейроны, сказываются на состоянии проекционных нейронов кортикальных и лимбических структур. Действительно, накопление во внеклеточных пространствах коры, лимбических и стволовых структур глутамата и хинолиновой кислоты способствует повреждению нейронов этих структур. Поскольку глутаматергические синапсы защищены от избытка глутамата его нейрональными и глиальными транслоказами, более вероятная мишень действия глутамата и хинолиновой кислоты — высокоаффинные экstrasинаптические НМДА-рецепторы. Активация этих рецепторов приводит к повышению внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  преимущественно в соме и дендритах нейронов, а не в цитоплазме шипиков. Это сопровождается непосредственной активацией кальпаинов, и через кальмодулин повышается активность нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) [54, 55]. В случае эксайтотоксичности кальциевые транзисты обусловлены активацией НМДА-рецепторов, но не потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, и это объясняется тем, что ответственные за кальцийзависимую эксайтотоксичность субстраты расположены вблизи НМДА-рецепторов. Так, цитоплазматические домены NR2-субъединиц НМДА-рецепторов

посредством белка постсинаптического уплотнения PSD-95 связаны с nNOS в окрестностях нейрональной цитоплазматической мембраны [56]. Помимо nNOS, вблизи цитоплазматической мембраны располагаются также митохондрии. Митохондрии с помощью потенциалзависимого унипортера осуществляют захват избыточного количества  $\text{Ca}^{2+}$ , в результате чего происходят деполяризация их мембран, активация каспаз и высвобождение цитохрома С [57]. Нарушение функций митохондрий при депрессивном синдроме обсуждалось ранее.

Специального обсуждения требует участие nNOS в нейроатрофических и апоптотических процессах. В исследованиях на мышах установлено, что хроническое введение блокатора серотониновых 1A-рецепторов NAN-190 вызывало апрегуляцию nNOS в гиппокампе и увеличение уровней депрессивности и тревожности, причем указанные поведенческие эффекты не наблюдались у мышей с генетической делецией nNOS, а также у интактных мышей, которым NAN-190 вводили на фоне ингибитора синтазы 7-нитроиндазола [58]. В исследованиях на крысах установлено, что индукция *de novo* синтеза nNOS вызывает потерю синапсов в стволовых мотонейронах как новорожденных, так и зрелых животных. Этот эффект связывают с активацией сигнального пути «гуанилатциклаза — цГМФ — протеинкиназа G — RhoA/Rho-киназа». Существенную роль в потере синапсов играют фосфорилирование легких цепей

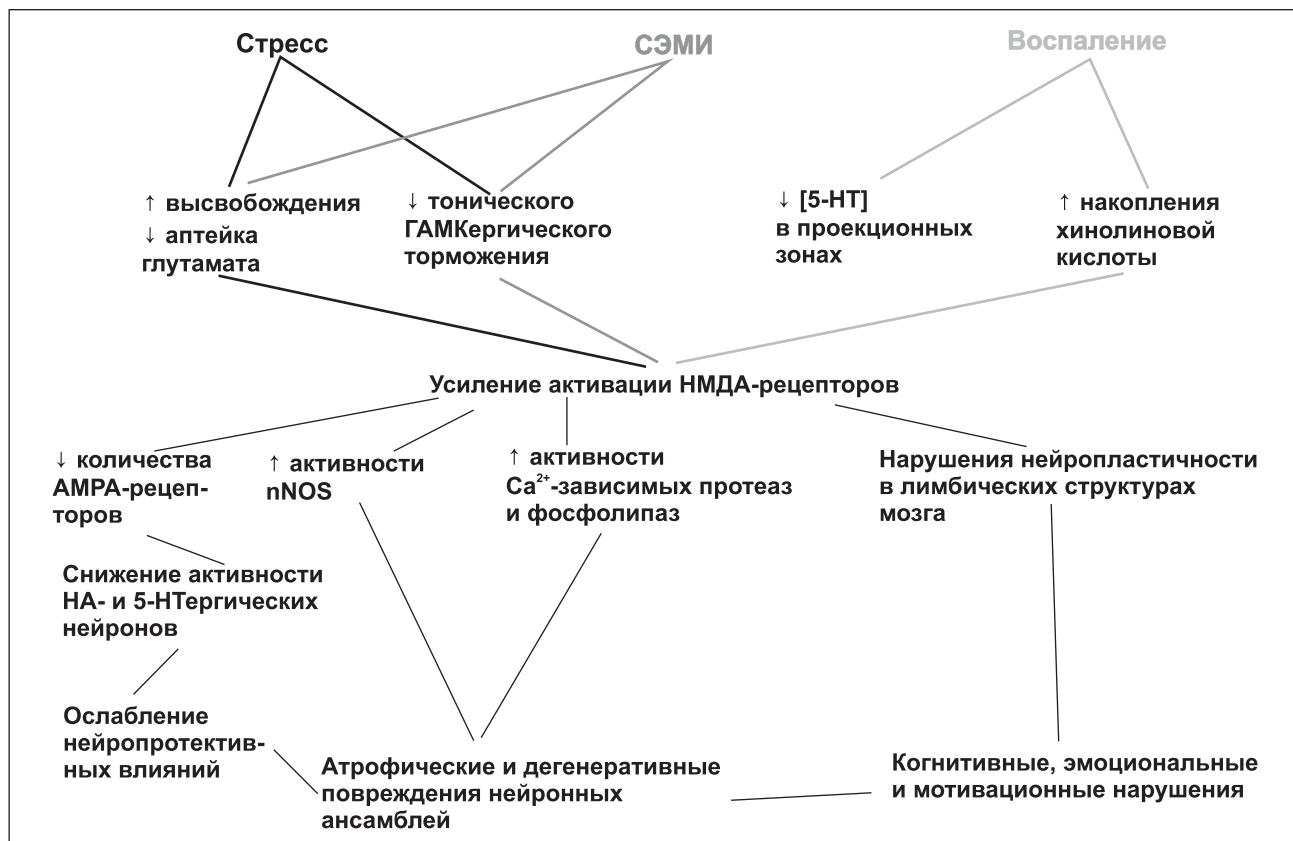


Рисунок 1. Нейрофизиологические и нейрохимические механизмы депрессивного синдрома



миозина, взаимодействие и сокращение актомиозинового комплекса и ретракция дендритов [59]. Наконец, кальцийзависимая активация nNOS сопровождается угнетением нейрогенеза в зубчатой извилине [60].

Таким образом, если отвлечься от ряда деталей, хотя и очень важных, то «сердцевина» депрессивного синдрома представляется как вызываемая избыточной активацией НМДА-рецепторов недостаточность возбуждающей глутаматергической синаптической передачи в кортикальных, лимбических и стволовых структурах головного мозга. Основные причины избыточной активации НМДА-рецепторов: во-первых, стресс-индуцируемое усиление пресинаптического высвобождения и ослабление нейронального и глиального клиренса глутамата; во-вторых, ослабление фазического, но главным образом — тонического ГАМКергического торможения; в-третьих, обусловленное лимфокинами нарушение обмена серотонина и накопление хинолиновой кислоты. Чрезмерная активация НМДА-рецепторов, особенно внесинаптических, при вероятном участии кальпаинов, митохондрий, nNOS и ряда других факторов запускает нейроатрофические процессы в нейронах. С другой стороны, не менее важным является и то, что гипер-активность НМДА-рецепторов угнетает экспрессию AMPA-рецепторов в синапсах и уменьшает количество возбуждающих глутаматергических синапсов, т.е. ослабляет глутаматергическую синаптическую передачу.

В среднемозговых и стволовых структурах уменьшение возбуждающего глутаматергического драйва приводит к ослаблению функциональной активности норадрен- и серотонинергических нейронов, т.е. развивается вторичный дефицит моноаминергических влияний на переднемозговые структуры, который в проекционных зонах серотонинергических нейронов усиливается провоспалительными лимфокинами. Дефицит моноаминергических влияний в переднемозговых структурах сопровождается ослаблением сигнального пути «аденилатциклаза — цАМФ — протеинкиназа А». Это, в свою очередь, приводит к уменьшению фосфорилирования субъединиц, образующих AMPA-рецепторы, и углублению недостаточности возбуждающей глутаматергической нейротрансмиссии. Так формируется порочный нейрохимический круг (рис. 1). В соответствии с рассматриваемой схемой становятся более понятными две группы факторов. Во-первых, это метапластические изменения в глутаматергических синапсах, а именно — угнетение развития длительной потенциации, но усиление экспрессии длительной депрессии, что обусловлено угнетением биосинтеза GluR1-субъединицы и снижением уровня фосфорилирования AMPA-рецепторов. Во-вторых, антидепрессанты, которые уменьшают дефицит моноаминергических влияний частично (~ на 70 %), эффективны при депрессивном синдроме. В то же время модулирующие глутаматергическую систему средства эффективны и при резистентных к антидепрессантам формах депрессивного синдрома.

## Список литературы

1. Judd L.L., Akiskal H.S. Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds // *Pharmacopsychiatry*. — 2000. — 33. — P. 3-7.
2. Harro J., Orelund L. Depression as a spreading adjustment disorder of monoaminergic neurons: a case for primary implications of the locus coeruleus // *Brain Res. Rev.* — 2001. — 38. — P. 79-128.
3. Drevets W.C., Videen T.O., Price J.L. et al. A functional anatomical study of unipolar depression // *J. Neurosci.* — 1992. — 12. — P. 3628-3641.
4. Schneider F., Gur R.E., Alavi A. et al. Cerebral blood flow changes in limbic regions induced by unsolvable anagram tasks // *Am. J. Psychiatry*. — 1996. — 153. — P. 206-212.
5. George M.S., Wassermann E.M., Willms W.A. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression // *Neuroreport*. — 1995. — 6. — P. 1853-1856.
6. Hamann S. Nosing in on emotional brain // *Nat. Neurosci.* — 2003. — 6. — P. 106-108.
7. Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L. et al. Failure to regulate: counter-productive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression // *J. Neurosci.* — 2007. — 27. — P. 8887-8884.
8. Price J.L., Drevets W.C. Neurocircuitry of mood disorders // *Neuropsychopharmacol.* — 2010. — 35. — P. 192-216.
9. Strik W.K., Dierks T., Becker T. et al. Larger topographical variance and decreased duration of brain electric microstates in depression // *J. Neural. Transm. (Gen. Sect.)*. — 1995. — 99. — P. 213-222.
10. Claypoole K.H., Elliot A.J., Uldall K.K. et al. Cognitive functions and complaints in HIV-1 individuals treated for depression // *Appl. Neuropsychol.* — 1998. — 5. — P. 74-84.
11. Lemke M.R., Puhl P., Koete N. et al. Psychomotor retardation and anhedonia in depression // *Acta Psychiatr. Scand.* — 1999. — 99. — P. 252-256.
12. Rahman S., Li P.P., Young T. et al. Reduced [3H]cyclic AMP binding in postmortem brain from subjects with bipolar affective disorder // *J. Neurochem.* — 1997. — 68. — P. 297-304.
13. Engelman K., Horwitz D., Jequier E. et al. Biochemical and pharmacological effects of alpha-methyltyrosine in man // *J. Clin. Invest.* — 1968. — 47. — P. 577-594. HO
14. Rispoli V., Lopilato R., Priolo E. et al. Electroconvulsive synchronization after microinfusion of kainic acid into the locus coeruleus of rats // *Funct. Neurol.* — 1994. — 9. — P. 203-208.
15. Delgado P.L., Miller H.M., Salomon R.M. et al. Monoamines and mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine and serotonin depletion on mood in patients treated with antidepressants // *Psychopharmacol. Bull.* — 1993. — 29. — P. 389-396. HO 113
16. Roose S.P., Glassman A.H., Attia E. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia // *Am. J. Psychiatry*. — 1994. — 151. — P. 1735-1739. HO 452
17. Raadsheer F.C., Hoogendijk W.J., Stam F.C. et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients // *Neuroendocrinol.* — 1994. — 60. — P. 436-444. HO 430
18. Holsboer F. The rationale of corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety // *J. Psychiatr. Res.* — 1999. — 33. — P. 477-501. HO 233

19. Joels M., Heslen W., De Kloet E.R. Mineralocorticoid hormones suppress serotonin-induced hyperpolarization of rat hippocampal CA1 neurons // *J. Neurosci.* — 1991. — 11. — P. 2288-2294.
20. Karten Y.J., Nair S.N., Van Essen L. et al. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1999. — 93. — P. 13456-13461.
21. Capuron L., Miller A.H. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha // *Biol. Psychiatry.* — 2004. — 56. — P. 819-824.
22. Кутько И.И., Фролов В.М., Рачкаускас Г.С. Современная патогенетическая терапия депрессии // *Новости мед. и фарм.* — 2007. — № 3. — С. 9.
23. Miller A.H., Raison C.L. Cytokines, p38 MAPK kinase and pathophysiology of depression // *Neuropsychopharmacol.* — 2006. — 31. — P. 2089-2090.
24. Bruchas M.R., Land B.B., Aita M. et al. Stress-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation mediates k-opioid-dependent dysphoria // *J. Neurosci.* — 2007. — 27. — P. 11614-11623.
25. Muller N., Schwarz V.J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integration view of depression // *Mol. Psychiatry.* — 2007. — 12. — P. 988-1000.
26. Kapur S., Mann J.J. Role of the dopaminergic system in depression // *Biol. Psychiatry.* — 1992. — 32. — P. 1-17. HO 259
27. Tassin J.P., Darracq L., Blanc G. et al. Integration the monoamine systems // *Antidepressant Therapy at the dawn of the Third Millenium* / Ed. by M. Briley, S. Montgomery. — Martin Dunitz, 1998. — P. 1-18.
28. Calabresi P., Picconi B., Tozzi A. et al. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity // *Trends Neurosci.* — 2007. — 30. — P. 211-219.
29. Schotanus S.M., Chergui K. NR2A-containing NMDA receptors depress glutamatergic synaptic transmission and evoked-dopamine release in the mouse striatum // *J. Neurochem.* — 2008. — 106. — P. 1758-1765.
30. Avshalumov M.V., Chen B.T., Marshall S.P. et al. Glutamate-dependent inhibition of dopamine release in striatum is mediated by a new diffusible messenger, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> // *J. Neurosci.* — 2003. — 23. — 2744-2750.
31. Chang K., Adleman N., Dienes K.A. et al. Decreased N-acetylaspartate in children with familial bipolar disorder // *Biol. Psychiatry.* — 2003. — 53. — P. 1059-1065.
32. Hamakawa H., Kato T., Murashita J. et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1998. — 248. — P. 53-58.
33. Kato T., Murashita J., Kamiya A. et al. Decreased brain intracellular pH measured by 31P-MRS in bipolar disorder: a confirmation in drug-free patients and correlation with white matter hyperintensity // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1998. — 248. — P. 301-306.
34. Konradi C., Eaton N., MacDonald M.L. et al. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2004. — 61. — 300-308.
35. Skolnick Ph. Antidepressants for a new millennium // *Eur. J. Pharmacol.* — 1999.
36. Le Meur K., Galante M., Angulo M.C. et al. Tonic activation of NMDA receptors by ambient glutamate of non-synaptic origin in the rat hippocampus // *J. Physiol.* — 2007. — 580. — P. 373-383.
37. Martina M., Turcotte M.E., Halman S. et al. Reduced glycine transporter type 1 leads to major changes in glutamatergic neurotransmission of CA1 hippocampal neurones in mice // *J. Physiol.* — 2005. — 563. — P. 777-793.
38. Shi J., Aamodt S.M., Townsend M. et al. Developmental depression of glutamate neurotransmission by chronic low-level activation of NMDA receptors // *J. Neurosci.* — 2001. — 21. — P. 6233-6244.
39. Kato K., Sekino Y., Takahashi H. et al. Increase in AMPA receptor-mediated miniature EPSC amplitude after chronic NMDA receptor blockade in cultured hippocampal neurons // *Neurosci. Lett.* — 2007. — 418. — P. 4-8.
40. Hou K., Zhang D., Jarzylo L. et al. Homeostatic regulation of AMPA receptor expression at single hippocampal synapses // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 2004. — 105. — P. 775-779.
41. Collingridge G.L., Isaac J.T., Wang Y.T. Receptor trafficking and synaptic plasticity // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2004. — 5. — P. 952-962.
42. Lee S.H., Liu L., Wang Y.T. et al. Clathrin adaptor AP2 and NSF interact with overlapping sites of GluR2 and play distinct roles in AMPA receptor trafficking and hippocampal LTD // *Neuron.* — 2002. — 36. — P. 661-674.
43. Meng Y., Zhang Y., Jia Z. Synaptic transmission and plasticity in the absence AMPA receptor GluR2 and GluR3 // *Neuron.* — 2003. — 39. — P. 163-176.
44. Brown T.C., Tran I.C., Backos D.S. et al. NMDA receptor-dependent activation of small GTPase Rab5 drives the removal of synaptic AMPA receptors during hippocampal LTD // *Neuron.* — 2005. — 45. — P. 81-94.
45. Sutton M.A., Ito H.T., Cressy P. et al. Miniature neurotransmission stabilizes synaptic function via tonic suppression of local dendritic protein synthesis // *Cell.* — 2006. — 125. — P. 785-799.
46. Passafaro M., Nakagawa T., Sala C. et al. Induction of dendritic spines by an extracellular domain of AMPA receptor subunit GluR2 // *Nature.* — 2003. — 424. — P. 677-681.
47. Du J., Katsuji S., Wei Y. et al. The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders // *Neuropsychopharmacol.* — 2007. — 32. — P. 793-802.
48. Зиньковская Л.Я., Кидин Ю.В., Комиссаров И.В. и др.
49. Fazer C.M., Coocke M.J., Fisher A. et al. Interaction between ifenprodil and dizocilpin on mouse behavior in models of anxiety and working memory // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 1996. — 6. — P. 311-316.
50. Абрамец И.И., Талалаенко А.Н., Евдокимов Д.В. и др. Центральная глутаматергическая синаптическая передача при поведенческой депрессии у крыс // *Нейронауки: теор. клн. аспекты.* — 2005. — 1. — С. 22-32.
51. Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., Талалаенко А.Н. Изменения пластических свойств и метапластичности глутаматергических синапсов коры и гиппокампа при резерпиновой поведенческой депрессии у крыс // *Нейрофизиология.* — 2007. — 39. — С. 221-229.
52. Beneyto M., Kristiansen L.V., Oni-Orisan A. et al. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders // *Neuropsychopharmacol.* — 2007. — 32. — P. 1888-1902.

53. Sakimura K., Kutsuwada T., Ito I. et al. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit // *Nature*. — 1995. — 373. — P. 151-155.

54. Xu J., Kurup P., Zhang Y. et al. Extrasynaptic NMDA receptors couple preferentially to excitotoxicity via calpain-mediated cleavage of STEP // *J. Neurosci.* — 2009. — 29. — P. 9330-9343.

55. Rameau G.A., Tukey D.S., Garcin-Hosfield E.D. et al. Biphasic coupling of neuronal nitric oxide synthase phosphorylation to the NMDA receptor regulates AMPA receptor trafficking and neuronal cell death // *J. Neurosci.* — 2007. — 27. — P. 3445-3455.

56. Aarts M., Liu Y., Liu L. et al. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor – PSD-95 protein interaction // *Science*. — 2002. — 298. — P. 846-850.

57. Stout A.K., Raphael H.M., Kanterewicz B.I. et al. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake // *Nat. Neurosci.* — 1998. — 1. — P. 366-373.

58. Zhang J., Huang X.-Y., Ye M.-L. et al. Neuronal nitric oxide synthase alteration accounts for the role of 5-HT1A receptor in modulating anxiety-related behaviors // *J. Neurosci.* — 2010. — 30. — P. 531-539.

59. Sunico C.R., Gonzalez D., Dominguez G. et al. Nitric oxide induces pathological synapse loss by a protein kinase G-, Rho kinase-dependent mechanism preceded by myosin light chain phosphorylation // *J. Neurosci.* — 2010. — 30. — 973-984.

60. Paul I.A. Antidepressant activity and calcium signaling cascades // *Human Psychopharmacol.* — 2001. — 16. — P. 71-80.

Получено 30.01.12 □

Абрамець І.І.

Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького

### НЕЙРОХІМІЧНІ Й НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ДЕПРЕСИВНОГО СИНДРОМУ

**Резюме.** Складність розуміння патогенезу депресії обумовлена коморбідністю депресивного синдрому з іншими психіатричними синдромами й поліфункціональністю структур мозку — префронтальної кори, мигдалеподібного комплексу й ін., залучених у розвиток депресії. На підставі аналізу експериментальних і клінічних спостережень пропонується гіпотеза патогенезу депресії. Ініціюючі дане захворювання фактори — стрес, запалення й ендогенна інтоксикація — підвищують функціональну активність глутаматних НМДА-рецепторів у мембранах нейронів лімбічних структур. Це призводить до системного порушення збудливої глутаматергічної передачі в мозку й вторинного дефіциту активності модулюючих моноамінергічних систем мозку. Крім цього, порушуються нейропластичність і синаптична пластичність у лімбічних структурах мозку. Накопичення  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі нейронів, що спостерігається при активації поза-синаптичних НМДА-рецепторів, і апрегуляція нейрональної синтетази оксиду азоту викликають дегенеративні й атрофічні ушкодження нейронів. У результаті цих процесів відбувається порушення когнітивних, емоційних і мотиваційних реакцій головного мозку.

Abramets I.I.

Donetsk National Medical University  
named after M. Gorky, Ukraine

### NEUROCHEMICAL AND NEUROPHYSIOLOGIC MECHANISMS OF DEPRESSIVE SYNDROME

**Summary.** Comorbidity of depressive syndrome with other psychiatric syndromes and multifunctionality of brain structures — prefrontal cortex, corpus amygdaloideum and others involved into the depression development cause the difficulties in comprehension of depression pathogenesis. There is offered the hypothesis of depression pathogenesis based on the analysis of experimental and clinical observations. The factors provoking this disease are stress, inflammation and endogenous intoxication which enhance functional activity of glutamate NMDA receptors in limbic-system neurons membranes. That results in systemic impairment of excitatory glutamatergic signaling in brain and secondary deficiency of brain modulating monoaminergic systems. Besides, neuroplasticity and synaptic plasticity in limbic brain is impaired.  $\text{Ca}^{2+}$  neuroplasm accumulation induced by extrasynaptic NMDA receptors activation and up-regulation of NO neuronal synthetase lead to the degenerative and atrophic impairments of neurons. All these processes result in disorders of cognitive, emotional and motivational brain reactions.