

Новые перспективы в патофизиологии и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина

New perspectives in the pathophysiology and treatment of affective disorders: the role of melatonin and serotonin

Michel HAMON, Pierre-Alain BOYER, Elisabeth MOCAER

Michel HAMON, PhD, UMR 677 INSERM-UMPC, Faculte de Medecine Pitie-Salpetriere Paris, FRANCE

Pierre-Alain BOYER, PhD, Elisabeth MOCAER, PhD, IRIS, 6 place des Pleiades Courbevoie, FRANCE
Medicographia. 2005; 27: 3: 228-235.

Резюме

Более 40 лет в области исследований патогенеза депрессии и разработки адекватных препаратов для эффективной терапии этого расстройства доминировала моноаминовая гипотеза, предполагающая в основе депрессии дисбаланс функции серотонина, норадреналина и, возможно, дофамина. Хотя эти моноаминовые нейротрансмиттеры, роль которых обсуждается в данной публикации, несомненно, участвуют в патогенезе депрессии, их дефицит — лишь часть истории, так как для полного объяснения механизмов депрессии необходимо также учитывать другие нарушения вне рамок дисбаланса моноаминов. Существует явная потребность в более эффективных препаратах с улучшенной переносимостью и более быстрым действием. Разработка новых антидепрессантов на основании механизмов, не связанных с моноаминовой гипотезой, представляется более перспективной. Сегодня повышенное внимание уделяется связи аффективных расстройств, включая и депрессию, с аномальными изменениями в циркадианных ритмах. В этой публикации рассматривается роль мелатонина и его рецепторов при депрессии, а также данные по недавно разработанному антидепрессанту с подтвержденной клинической эффективностью — Вальдоксану. Этот препарат, обладающий свойствами агониста мелатонина и антагониста 5-HT_{2C}-рецепторов, является предвестником нового концептуального подхода к терапии депрессии.

Ключевые слова: депрессия; моноаминовая гипотеза; нейротрансмиттер; циркадианный ритм; мелатонин; серотонин; Вальдоксан.

Уже почти 50 лет, со времени эмпирического открытия антидепрессивных свойств ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклов, моноаминовая гипотеза, в соответствии с которой депрессия рассматривается как результат дисбаланса серотонинергической, норадренергической и, возможно, дофаминергической функции, занимает доминирующее положение среди концепций и теорий, объясняющих патофизиологию депрессии. Однако в последнее время появились новые подходы к пониманию центральных механизмов действия антидепрессантов и были вскрыты важные нейробиологические изменения в ответ на регуляторную терапию этими препаратами.

Избранные сокращения

5-HT — 5-гидрокситриптамин (серотонин).

BDNF — выделенный из головного мозга нейротрофический фактор.

CREB — элемент связывания (протеин) циклической (аденозин монофосфат) реакции.

CRF — кортикотропин-релизинг фактор.

ЭСТ — электросудорожная терапия.

ГГН — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (система).

ИМАО — ингибитор моноаминоксидазы.

MT — мелатонин (рецептор).

NE — норадреналин.

NK — нейрокинин (рецептор).

NMDA — N-метил-D-аспартат.

СХЯ — супрахиазматические ядра.

СИОЗН — селективный ингибитор обратного захвата норадреналина.

СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Моноаминовая гипотеза

Моноаминергические пути играют ключевую роль в регуляции настроения и когнитив-

ных функций, а также эндокринной секреции и хронобиотических ритмов, которые нарушаются при депрессивных расстройствах. Поэтому представляется логичным утверждать участие нарушений моноаминергической трансмиссии в этиологии депрессивных расстройств. В основе этих выводов лежат данные исследований дефицита моноаминов у пациентов, которые подтвердили важность нормализации функций моноаминергических путей для успешной терапии депрессивных расстройств, а также доказательства клинической эффективности доступных средств терапии депрессии в коррекции нарушений активности кортиколимбических моноаминергических путей. Препараты, усиливающие нейротрансмиссию, которая происходит при участии моноаминовых нейротрансмиттеров, особенно серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) и норадреналина (NE), в целом оказывают положительное влияние на настроение. Блокаторы основного фермента катаболизма 5-НТ и NE, ИМАО, повышают концентрации этих нейротрансмиттеров в синаптической щели на уровне серотонинергических и норадренергических рецепторов.

В отличие от ИМАО механизм действия трициклических антидепрессантов, которые также повышают концентрации моноаминов на рецепторном уровне, определяется блокадой обратного захвата этих нейротрансмиттеров из внеклеточного пространства. Получен целый ряд ключевых доказательств того, что повышение внеклеточной концентрации 5-НТ и NE является неотъемлемым компонентом антидепрессивного эффекта трициклов. В соответствии с этими данными в последующее были разработаны препараты, имитирующие ингибирующее действие трициклов на переносчик 5-НТ (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, или СИОЗС) или переносчик NE (селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, или СИОЗН), либо на обоих переносчиков одновременно. Эти препараты, повышающие внеклеточные концентрации 5-НТ, NE или обоих нейротрансмиттеров, обладают выраженной антидепрессивной активностью и в настоящее время широко используются в терапии основных аффективных расстройств.

Антидепрессанты второго поколения более безопасны, чем препараты первого поколения, так как СИОЗС и СИОЗН не взаимодействуют с рецепторами других типов (гистаминергическими, холинергическими, α -адренергическими и пр.), антагонистами которых являются трициклические антидепрессанты. Однако антидепрессанты второго поколения обеспечили лишь небольшой прогресс в эффективности лечения, что определяет необходимость раз-

работки новых антидепрессантов, которым не потребуется нескольких недель после начала терапии для реализации клинического эффекта [1, 2]. Более того, также сохраняется потребность в снижении нежелательных побочных эффектов, таких как половые дисфункции, инсомния и прибавка в весе, которые затрудняют применение некоторых препаратов, так как приводят к ухудшению комплаентности пациентов и снижают эффективность терапии [3].

Сегодня не вызывает сомнений, что синаптическое усиление и повышение эффектов и концентраций NE и 5-НТ позволяет лишь частично объяснить механизмы действия антидепрессантов. Чистая моноаминовая гипотеза устанавливает слишком узкие рамки для понимания депрессии, которую не удается полностью объяснить только дисфункцией моноаминергических систем. Скорее всего, при депрессии имеют место комплексные нарушения, не только моноаминергических, но и других нейрональных путей. Прежде всего моноаминовая гипотеза не способна объяснить 3-4-недельную отсрочку терапевтического эффекта ИМАО, трициклов, СИОЗС и СИОЗН. Значительный интервал времени между быстрым повышением внеклеточных концентраций моноаминов после начала приема антидепрессантов и началом собственно терапевтического эффекта отражает вмешательство адаптивных механизмов, включая вторичные и даже третичные изменения в плотности рецепторов, внутриклеточных сигнальных системах, синаптической передаче, нейрональной архитектуре и нейрогенезе [4].

Упомянутые адаптивные изменения в моноаминергических рецепторах сначала рассматривались как терапевтически важные нейробиологические изменения, связанные с длительной терапией антидепрессантами.

Снижение активности корковых β_1 -адренергических и 5-НТ_{2A} серотонинергических рецепторов длительное время расценивалось как биологический маркер эффективности терапии трициклами. Это предположение подтверждалось данными посмертных исследований о повышении активности этих рецепторов у больных депрессией, совершивших самоубийство [5]. Однако результаты других исследований свидетельствуют, что электросудорожная терапия (ЭСТ) связана с повышением активности 5-НТ_{2A}-рецепторов, а регулярная терапия большинством антидепрессантов класса СИ-ОЗС не способна подавлять активность корковых β_1 -рецепторов. Более того, функциональные изменения после регулярной терапии некоторыми классами антидепрессантов выявляются и в рецепторах других типов, особенно в 5-НТ_{1A}-ре-

цепторах. Прежде всего следует указать на сообщения о десенситизации 5-НТ_{1А}-ауто-рецепторов в дорсальном ядре шва без признаков изменений в гетерорецепторах 5-НТ_{1А} гиппокампа после регулярной терапии ИМАО, СИОЗС или антагонистами рецепторов NK₁ [6, 7], а также после транскраниальной магнитной стимуляции [8] и ЭСТ [9]. При регулярном применении трициклических антидепрессантов, напротив, отмечается гиперчувствительность 5-НТ_{1А}-рецепторов гиппокампа при отсутствии изменений в 5-НТ_{1А}-ауторецепторах [10, 11]. Тем не менее моноаминовая гипотеза оказалась не в состоянии полностью объяснить действие антидепрессантов, в связи с чем исследователи обратились к изучению других потенциальных механизмов действия.

Другие подходы к пониманию механизма действия антидепрессантов

Представляется важной концепция возможного участия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) стресс-системы: повышение активности глюкокортикоидных рецепторов, особенно в гиппокампе, выявляется при длительной терапии разными антидепрессантами. Весьма вероятно, что эти изменения связаны с терапевтическим действием препаратов, так как приводят к восстановлению нормального функционирования в условиях связанного с депрессией дефицита обратной связи в регуляции ГГН системы и, следовательно, коррекции повышенной секреции кортизола к нормальному уровню у больных депрессией. Высокие уровни глюкокортикоидов связаны с ухудшением настроения, а также с неблагоприятными структуральными изменениями в гиппокампе, возможно, в связи с редукцией синтеза выделенного из головного мозга нейротрофического фактора (BDNF), повышенным выбросом глутамата и/или снижением обратного нейронального захвата глюкозы [4]. В соответствии с этими данными сообщается об антидепрессивных свойствах ингибиторов синтеза глюкокортикоидов и антагонистов глюкокортикоидных рецепторов [12, 13].

Гипотеза о причинных связях между функциональными аномалиями в ГГН стресс-системе и аффективными расстройствами подтверждается данными нескольких исследований о повышенных уровнях кортикотропин-релизинг фактора (CRF) в спинномозговой жидкости пациентов с умеренными и тяжелыми депрессиями. Действительно, терапия антагонистами CRF-рецепторов способствует коррекции поведенческого дефицита на моделях депрессии у животных [14, 15] и улучшает настроение у больных депрессией.

Сообщается, что антагонисты рецепторов нейрокинина I типа (NK₁) обладают антидеп-

рессивными свойствами, которые реализуются независимо от функции моноаминов, что было показано у животных и людей.

Механизм антидепрессивного действия этих веществ связан с подавлением активности субстанции P, тахикининового нейропептида, который локализуется в отделах головного мозга, участвующих в регуляции реакций на стресс и эмоций [16].

Однако сохраняется вероятность того, что и антагонисты CRF, и антагонисты NK₁ также могут опосредованно действовать через моноаминергические механизмы. Действительно, антагонисты тахикининовых рецепторов NK₁ активируют норадренергические и дофаминергические пути иннервации гиппокампа и фронтальной коры, а длительная терапия этими веществами сопровождается рядом адаптивных изменений в 5-НТ нейротрансмиссии (в первую очередь функциональная десенситизация 5-НТ_{1А}-ауторецепторов, ответственная за повышение активности 5-НТ) — эффекты, наблюдающиеся при регулярной терапии ИМАО или СИОЗС [17]. Более того, в последних исследованиях получены явные доказательства способности антагонистов CRF опосредованно повышать активность серотонинергических путей [4, 18], хотя они, в отличие от антагонистов тахикининовых рецепторов NK₁, не активируют дофаминергические пути к коре и могут подавлять активность норадренергических нейронов [19, 20].

Обычно наблюдается повышение уровней BDNF при длительной терапии антидепрессантами. Возможно, это связано, как минимум частично, с негативным влиянием глюкокортикоидов на синтез BDNF [21, 22]. Действительно, регулярные интрацеребровентрикулярные инфузии BDNF сопровождаются антидепрессивным эффектом, который реализуется за счет активации рецепторов BDNF-TrkB [23]. Получены данные, предполагающие, что прогрессивная индукция BDNF и связанное с ней повышение уровня нейрогеназа могут иметь причинную связь с началом антидепрессивного эффекта [24]. Результаты выполненных недавно экспериментальных исследований стресса и терапии антидепрессантами также свидетельствуют о роли нейрогеназа в этиологии большого депрессивного расстройства [25, 26]. Показано, что доступные на сегодня методы регулярной терапии депрессии, включая ЭСТ, стимулируют пролиферацию клеток — предшественников гранулярных нейронов в зубчатой извилине гиппокампа [27]. Точное функциональное значение этих новых гранулированных нейронов в патофизиологии расстройств настроения пока неизвестно. Однако данные, полученные в недавнем исследовании

Santarelli et al [28], подтверждают предположение о том, что пролиферация гранулированных клеток напрямую связана с терапевтическим действием антидепрессантов, так как подавление этого процесса рентгеновским излучением приводит к утрате связанных с антидепрессантом поведенческих эффектов. Более того, установлено, что антидепрессанты модулируют экспрессию разных факторов, участвующих в процессах выживания и роста клеток, включая протеин элемента связывания циклической аденозин монофосфат реакции (CREB), bcl-2 и мутаген-активированные протеин (MAP) киназы [4, 29, 30].

Наконец, комплексные схемы взаимодействий между глутаматергическими и моноаминергическими системами играют ключевую роль в регуляции настроения и когнитивных функций [31, 32]. Чрезмерный кортиколимбический выброс глутамата под воздействием хронического стресса может участвовать в развитии депрессивных расстройств [33]. В этом направлении большинство исследований сосредоточено на изучении роли связанных с N-метил-D-аспартат рецептор (NMDA)-индуцированными структуральными нарушениями в нейронах гиппокампа [4, 31]. Множество антидепрессантов, а также ЭСТ, реализуют свое действие через NMDA рецепторный комплекс, а некоторые антагонисты NMDA рецепторов обладают антидепрессивной активностью [34].

Депрессия и аномальные циркадианные ритмы

У человека циркадианный водитель ритма, или биологические часы, является структурой, генерирующей и поддерживающей циркадианные ритмы. Он расположен в супрахиазматических ядрах (СХЯ) переднего гипоталамуса. Подавляющее большинство физиологических, метаболических и поведенческих функций контролируется циркадианным водителем ритма и часто используется в качестве маркеров циркадианной фазы. Циркадианный водитель ритма чувствителен к свету в пределах 24-часового цикла и к эффектам смещения фазы под влиянием различных химических и фармакологических компонентов, включая мелатонин, который действует на циркадианные часы через мелатониновые рецепторы, расположенные в СХЯ [35].

Широкий спектр аффективных расстройств, в том числе униполярная и биполярная депрессия, мания, сезонное аффективное расстройство и предменструальное дисфорическое расстройство, характеризуется дезорганизацией внутренних ритмов.

Нарушения циркадианной системы могут иметь несколько проявлений. Возможно изме-

нение амплитуды колебаний, особенно с изменениями в: (1) количестве нейронов СХЯ или их связей с другими областями головного мозга или периферическими мишенями; или (2) нейрональном потоке сигналов к эфферентным системам. Также могут выявляться фазные нарушения ритмов либо полная или частичная утрата способности к регуляции в соответствии с доминирующим циклом свет/темнота вследствие нарушений в нейрональных афферентных путях, которые передают 24-часовую ритмичность в структуры СХЯ, имеющие собственную ритмичность, отличную от 24-часового цикла. В литературе приводится огромное количество физиологических показателей, отражающих циркадианные аномалии у больных депрессией. Отклонения в циркадианных ритмах температуры тела, секреции гормонов и состояния бодрствования часто сопутствуют эндогенной депрессии [36-39], а неблагоприятные изменения в нормальных циркадианных ритмах могут провоцировать депрессивные эпизоды у человека [40]. Большинство ритмов смещаются по фазе на более раннее время по отношению к циклу сон/бодрствование, обнаруживают снижение амплитуды и/или ежедневную вариабельность. Хотя нарушения ритмичности в равной степени могут быть как причиной, так и следствием аффективного состояния, высокая распространенность циркадианных дисфункций при аффективных расстройствах свидетельствует о важности роли циркадианной системы в этиологии и терапии аффективных расстройств.

В сравнении с нарушениями фазности или периодичности намного меньше внимания уделяется изменениям амплитуды циркадианных ритмов. Однако накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что уплощение циркадианной амплитуды может быть одной из основных хронобиологических аномалий при депрессии [38, 40, 41]. Соответственно предполагается, что новые средства терапии, способные корректировать подобные нарушения, будут потенциально полезными в терапии депрессии, а мелатонин представляет из себя одну из перспективных мишеней для антидепрессантов.

Мелатонин: мишень для терапии антидепрессантами

Мелатонин (N-ацетил-5-гидрокситриптамин) является эндогенным нейрого르몬ом, который вырабатывается в эпифизе. Циркадианная и ночная секреция мелатонина регулируются СХЯ через β -адренергические рецепторы. Мелатонин выполняет роль эндогенного синхронизатора биологических ритмов у млекопитающих, а его секреция и механизм дей-

ствия тесно связаны с сезонностью и циклом свет/темнота [42, 44].

Способность мелатонина регулировать синхронизацию циркадианного ритма изучалась во многих исследованиях, направленных на определение роли мелатонина в патогенезе различных психических расстройств, включая депрессию [45, 46].

Учитывая выраженные изменения циркадиантных ритмов при депрессивных расстройствах, с одной стороны, и хронобиотические свойства мелатонина — с другой, обоснованно предположить, что мелатонин может обладать потенциально ценными клиническими свойствами. Это в определенной степени подтверждается сообщениями о нарушениях регулярности секреции мелатонина при различных психических расстройствах [46]. У пациентов с депрессией установлено как снижение [36, 47, 48], так и повышение [37, 39, 49–51] плазменных концентраций мелатонина. Предполагается семейная слабость сигналов эндогенного мелатонина у лиц, предрасположенных к депрессии, и аномальные изменения в продолжительности сигналов мелатонина у пациентов с текущей большой депрессией [52].

В преклинических исследованиях активность мелатонина показана на нескольких моделях, реагирующих на терапию антидепрессантами (таблица) [53]. Антидепрессивный эффект мелатонина подтвержден, в первую очередь, результатами повторных ночных назначений этого препарата на модели хронического легкого стресса с нарушениями суточного ритма и ритма сна у СЗН/Не мышей [54] и крыс [37, 55]. Более того, мелатонин, как и эффективные антидепрессанты, был фармакологически активным в условиях теста насильственного плавания [37, 56, 57], а у мышей с мутацией C57BL/6J N-цетилтрансферазного «разрушения» обнаруживалось более длительное время обездвиженности, независимо от циркадианного ритма [58].

Хотя результаты большинства исследований подтверждают нарушения секреции мелатонина у больных депрессией, связь между мелатонином и депрессивными расстройствами пока не установлена. Тем не менее в работе Souetre et al [38] выявлены корреляции между низкими концентрациями циркулирующего мелатонина и баллами Шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) в выборке пациентов с большой депрессией и другой выборке пациентов в ремиссии. Krahn et al [59] также сообщают, что успешная ЭСТ у пациентов с большой депрессией связана со снижением уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой.

Однако другим авторам [47, 49] не удалось подтвердить корреляции между клиничес-

кими проявлениями депрессии, тяжестью симптомов и течением заболевания, с одной стороны, и нарушениями секреции мелатонина — с другой. Недавно в исследовании Szymanska et al [51] было показано, что концентрации мелатонина в плазме не позволяют ограничивать пациентов с разной степенью тяжести депрессивных симптомов, а также дифференцировать их от пациентов в ремиссии. Тем не менее сообщается о различиях в экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой между респондерами и нон-респондерами при терапии антидепрессантами [60].

Другие авторы, напротив, предполагают связь эффективности антидепрессантов разных классов (дезипрамин, флувоксамин, миансерин, венлафаксин) с повышением секреции мелатонина (что может предусматривать участие моноаминергических механизмов действия на эпифиз [61–63]) и/или подавлением процессов разрушения мелатонина [64].

Поскольку мелатонин оказывает ресинхронизирующее действие при дезорганизации циркадиантных ритмов у животных и человека, возникает интригующая вероятность того, что препарат, имитирующий эффекты этого нейрогормона и легко проникающий через гематоэнцефалический барьер, будет эффективным средством терапии депрессии. Эта гипотеза и легла в основу разработки Вальдоксана.

Вальдоксан: новый антидепрессант с уникальным механизмом действия

Вальдоксан (агомелатин) является мощным лигандом мелатониновых рецепторов со свойствами агониста к мелатонинергическим рецепторам MT₁ и MT₂. Дополнительно Вальдоксан является антагонистом рецепторов 5-HT_{2C}.

– *Вальдоксан: свойства агониста мелатонина.*

– *Действие на циркадиантные ритмы.*

В поведенческих исследованиях на грызунах показано, что регулярное введение Вальдоксана сопровождается дозозависимым влиянием на функцию циркадиантных часов. Хронобиотические свойства Вальдоксана впервые были подтверждены его способностью имитировать эффекты мелатонина в синхронизации циркадиантных ритмов локомоторной активности, активности в колесе вращения и температуры тела у грызунов [65, 66]. Вальдоксан в дозозависимой Мане ре управляет ритмами, устанавливая циркадианную схему у свободно бегающих животных. Эта способность синхронизировать ритмы отдыха/активности у свободно бегающих животных требует целостности СХЯ, что дополнительно подтверждает действие Вальдоксана на мелатониновые рецепторы. Дополнительно Вальдоксан

способен восстанавливать исходный циркадианный ритм после смещения фазы, так как ускоряет нормализацию ритма у крыс при 8-часовом смещении фазы цикла свет/темнота *in vivo*. Эти эффекты являются дозозависимыми и достигают максимальной выраженности при пероральном назначении Вальдоксана грызунам в дозах от 8 до 10 мг/кг [67].

Сходным образом у старых животных длительная терапия Вальдоксаном способствует сокращению времени, необходимого для восстановления внутренних ритмов после смещения фазы цикла свет/темнота [68].

Наконец, у старых животных со сниженной реактивностью на *zeitgeber*'ы Вальдоксан способен восстанавливать чувствительность циркадианных часов к синхронизаторам окружающей среды [69].

– *Эффективность Вальдоксана на моделях депрессии у животных*

Недавно интерес к Вальдоксану увеличился в связи с возможностью его применения в качестве нового антидепрессанта, как было показано во многих исследованиях с хорошо валидизированными моделями депрессии у животных (таблица) [52]. Эти данные свидетельствуют о потенциале Вальдоксана в аспекте его применения в качестве антидепрессанта у человека, причем уже получены подтверждения его клинической эффективности у больных депрессией [70, 71].

Антидепрессивный эффект Вальдоксана впервые изучался в условиях теста насильственного плавания. Как однократное, так и повторные введения Вальдоксана (2, 10 и 50 мг/кг) сопровождалось антидепрессивным эффектом у крыс и мышей, что подтверждено достоверной редукцией длительности периода неподвижности на всех тестированных дозах. Результаты применения Вальдоксана были сопоставимы с эффектами имипрамина и флуоксетина, тогда как введение мелатонина не сопровождалось подобным действием [72].

В последующем было проведено множество других экспериментальных исследований

антидепрессивной эффективности Вальдоксана. Результаты оценки на модели депрессии с обученной беспомощностью также подтверждают эффективность Вальдоксана как антидепрессанта. В этом исследовании Вальдоксан (10, 50 мг/кг *per os*) был эквивалентен имипрамину по степени редукции обученного дефицита, вызванного воздействием негативных стимулов. Однократное суточное назначение было эффективнее двукратного суточного приема Вальдоксана, а наиболее выраженный антидепрессивный эффект наблюдался при использовании дозы 10 мг/кг [73]. Эффекты Вальдоксана также изучались на модели ольфакторной бульбэктомии у крыс: показатели активности были одинаковыми в группах Вальдоксана (10 или 50 мг/кг) и имипрамина (10 мг/кг). Оба препарата обеспечивали эффективную редукцию локомоторной гиперактивности, вызванной бульбэктомией [74].

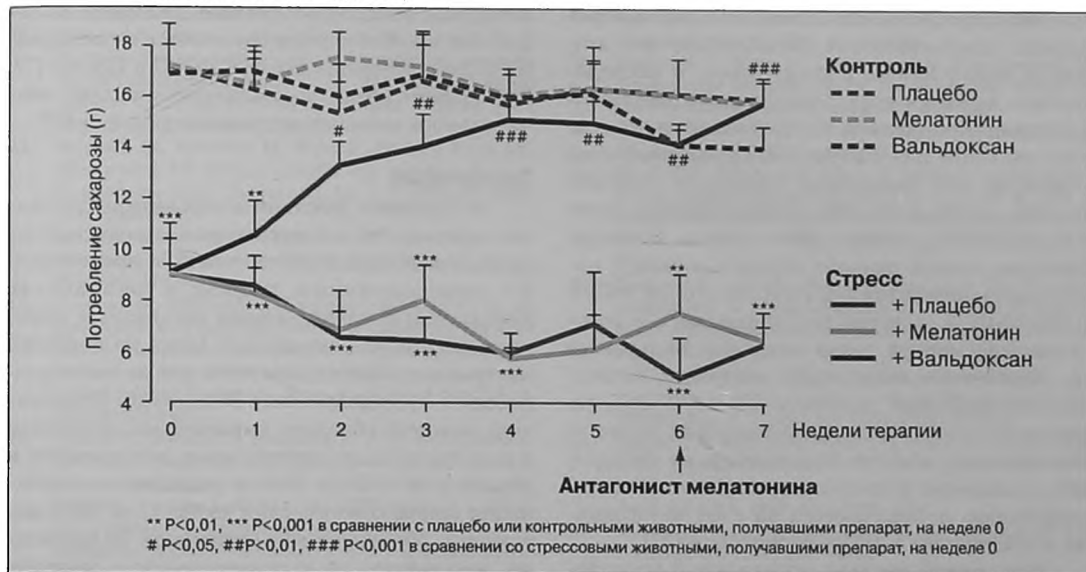
На сегодня модель хронического легкого стресса считается наиболее надежной моделью для доказательства антидепрессивной активности препаратов, так как основана на формировании ангедонии — одного из ключевых симптомов депрессии. Более того, в условиях этой модели требуется регулярное применение антидепрессантов для коррекции вызванных экспериментом поведенческих дефицитов, учитывая задержку начала действия антидепрессантов. В условиях этой модели крысы в течение нескольких недель подвергаются сериям неожиданных легких стрессовых воздействий, которые вызывают нарушения поведения, сильно напоминающие симптомы у больных депрессией. В первую очередь развивается ангедония, которая проявляется снижением добровольного потребления раствора сахарозы. В условиях этой модели эффекты регулярного в/б введения Вальдоксана (10 и 50 мг/кг в сутки) сравнивались с эффектами терапии мелатонином (10 и 50 мг в сутки) или стандартными антидепрессантами, такими как имипрамин (10 мг/кг в сутки) и флуоксетин (10 мг/кг в сутки). Вальдоксан способствовал редукции связанной

Таблица Антидепрессивная активность мелатонина: 5-HT_{2C}-антагонистов и Вальдоксана

Параметр	Мелатонин	5-HT _{2C} -антагонист	Вальдоксан	Модели
Тест отчаяния	-	-	+	Типичные модели антидепрессантов
Обученная беспомощность	-	-	+	
Бульбэктомия	-	?	+	
Хронический легкий стресс	+	?	+	Модели циркадианного ритма
Трансгенная модель	+	?	+	
Изолированная агрессивная мышь	+/-	+	+	Модели стресса и тревоги
Тест закапывания мрамора	+/-	+	+	

Примечание. Воспроизводится из источника 53: Lanfumey L, Boyer PA, Hamon M, Mocaer E. Antidepressant profile of the melatonin agonist and 5-HT_{2C} antagonist melatonin (S 20098). Preclinical studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13(suppl 4): S274. Copyright © 2003, Elsevier B. V.

Рисунок Вальдоксан (утренняя терапия 50 мк/кг в/б) на модели хронического легкого стресса (влияние на ангедонию)



Примечание. Воспроизводится из источника 55: Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 694-703. Copyright © 2003, Nature Publishing Group.

с хроническим легким стрессом ангедонии также эффективно, как и другие антидепрессанты (рисунок). На этой модели показано, что Вальдоксан является мощным и быстро действующим антидепрессантом. После развития эффект Вальдоксана стойко сохраняется, а отмена препарата не сопровождается рецидивом расстройства на первой неделе после прекращения его приема [55]. Представляется интересным тот факт, что эффективность Вальдоксана в аспекте воздействия на ангедонию (восстановление предпочтений крыс в отношении сахарозы) не зависела от того, в какое время суток назначался Вальдоксан — утром, т.е. в начале светлого периода времени, или поздним вечером, т.е. в начале темного периода. Эти данные позволяют предположить, что антидепрессивный эффект Вальдоксана включает механизмы, не связанные с циркадианными ритмами. В свою очередь, мелатонин при сходных условиях, напротив, обнаруживал способность частично восстанавливать потребление сахарозы только в тех случаях, когда инъекции этого нейrogормона назначались непосредственно перед началом темной фазы (рисунок).

Эти различия достоверно подтверждают, что нейробиологические механизмы, лежащие в основе антидепрессивного действия Вальдоксана, не свойственны мелатонину. Действительно, блокада мелатониновых рецепторов антагонистом MT₁/MT₂-рецепторов S 22153 не сопровождалась редукцией антидепрессивного

эффекта Вальдоксана при его утренних инъекциях [55].

Наконец, наряду со специфическими свойствами Вальдоксана, сопряженными с его принципиально новым профилем антидепрессивного действия, Вальдоксан также оказывает стимулирующее действие на пролиферацию клеток в субгранулярном слое зубчатой извилины у крыс. Регулярное назначение Вальдоксана (40 мг/кг в/б в сутки в течение 21 дней) способствовало достоверному повышению числа клеток, меченных BrdU (аналог тимидина, который участвует в синтезе DNA в течение митоза), в головном мозге взрослых крыс в пределах ограниченной области гиппокампа — вентральной части субгранулярного слоя [75]. На фоне 3-недельной терапии Вальдоксаном (10 или 50 мг/кг в/б в сутки) также наблюдалось восстановление дефицита пролиферации гранулированных клеток, вызванного у взрослых крыс под влиянием матери, которая подвергалась повторным стрессовым воздействиям во время беременности [76]. Таким образом, в аспекте клеточной пролиферации в зубчатой извилине Вальдоксан действует как и другие антидепрессанты, тестирувавшиеся до настоящего времени.

– Вальдоксан: свойства антагониста 5-HT_{2C}-рецепторов

Как уже отмечалось выше, свойства Вальдоксана не ограничиваются простой имитацией действия мелатонина. Предполагается, что мелатонинового агонизма Вальдоксана недоста-

точно для свойственного этому препарату стойкого и явного антидепрессивного эффекта.

Наряду с этим свойством, которое и определило классификацию Вальдоксана как агониста мелатониновых рецепторов, в исследованиях выявлен еще один важный механизм действия Вальдоксана. С применением классического теста для оценки 5-HT_{2C}-антагонистов показано, что Вальдоксан блокирует эрекцию пениса, которая обычно стимулируется активацией 5-HT_{2C}-рецепторов у крыс Уистара. Эрекция пениса сначала стимулировалась назначением агонистов 5-HT_{2C}-рецепторов, mCPP и Ro-60-0175, а затем редуцировалась в дозозависимой манере после введения Вальдоксана. Назначение мелатонина, напротив, не оказывало никакого эффекта на этой модели. Соответственно, был сформулирован вывод о том, что этот эффект Вальдоксана не связан с его агонизмом в отношении мелатониновых рецепторов, а реализуется за счет антагонизма в отношении 5-HT_{2C}-рецепторов [77].

Результаты недавно проведенных исследований связывания с рецепторами и сигнальных путей послужили еще одним доказательством гипотезы о дополнительном механизме действия Вальдоксана. Данные анализа связывания с рецепторами в клетках трансфектированных яичников китайского хомяка (СНО) свидетельствуют, что Вальдоксан действует как антагонист 5-HT_{2C}-рецепторов. Следовательно, Вальдоксан обладает уникальным фармакологическим профилем — стимулирует рецепторы MT₁ и MT₂ и блокирует рецепторы 5-HT_{2C} [78]. В эксперименте *in vivo* с использованием надежных моделей у животных (см. выше) достоверно показана значимая блокада 5-HT_{2C}-рецепторов Вальдоксаном в дозах, которые используются для реализации антидепрессивного эффекта.

Механизмы действия всех новых антидепрессантов основаны на взаимодействиях с моноаминергическими системами, поскольку вряд ли можно добиться антидепрессивного эффекта без участия моноаминергических механизмов, прямых или опосредованных (воздействие на восходящие или нисходящие моноаминергические нейрональные пути). Благодаря свойствам антагониста 5-HT_{2C}-рецепторов, как при однократном, так и регулярном назначении, Вальдоксан (10–40 мг/кг в/б) обеспечивает повышение активности дофамина и NE во фронтальной коре [78]. Можно предположить, что стимулирующее действие Вальдоксана на эти моноаминергические системы также вносит вклад в реализацию его антидепрессивного эффекта, так как эти нейротрансмиттеры участвуют в регуляции когнитивной функции внимания и настроения во фронтальной коре. С

другой стороны, концентрации 5-НТ остаются неизменными при терапии Вальдоксаном, т.е. механизм антидепрессивного действия Вальдоксана принципиально отличается от механизма действия трицикликов, СИОЗС и ИМАО [78, 79], эффект которых реализуется за счет значительного повышения концентраций 5-НТ.

Заключение

Механизмы действия новых антидепрессантов отличаются от механизмов, предусматриваемых моноаминовой гипотезой, и представляют перспективный подход к разработке препаратов с улучшенными профилями переносимости и эффективности. Один из наиболее интересных новых препаратов для лечения депрессии — антидепрессант Вальдоксан (агомелатин), который обладает выраженным агонизмом к мелатониновым рецепторам и антагонизмом к рецепторам 5-HT_{2C}. Такая уникальная комбинация фармакологических свойств, по всей видимости, объясняет эффективность Вальдоксана, показанную на валидизированных моделях депрессии у животных. Таким образом, Вальдоксан открывает новый подход к терапии депрессии и является серьезным стимулом для разработки антидепрессантов со смешанными механизмами действия с сочетанным влиянием на моноаминергические и другие системы.

Литература

1. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13: 57–66.
2. Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL et al. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. *Biol Psychiatry.* 2002; 52: 589–609.
3. Vida S, Looper K. Precision and comparability of adverse event rates of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 1999; 19: 416–426.
4. Manji HK, Gottesman II, Gould TD. Signal transduction and genes-to-behaviors pathways in psychiatric diseases. *Sci STKE* 2003. 2003(207): e49.
5. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *JPsychiatr Res.* 2003; 37: 357–373.
6. Hensler JG. Differential regulation of 5-HT_{1A} receptor-G protein interactions in brain following chronic antidepressant administration. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 26: 565–573.
7. Le Poul E, Boni C, Hanoun N, et al. Differential adaptation of brain 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors and 5-HT transporter in rats treated chronically with fluoxetine. *Neuropharmacology.* 2000; 39: 110–122.
8. Gur E, Lerer B, Dremencov E, Newman ME. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain. *Neuroreport.* 2000; 11: 2925–2929.
9. Ishihara K, Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Jpn J Pharmacol.* 1999; 80: 185–189.
10. Chaput Y, De Montigny C, Blier P. Presynaptic and postsynaptic modifications of the serotonin system by

- long-term administration of antidepressant treatments. An in vivo electrophysiological study in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 1991; 5: 219-229.
11. Tokarski K, Czyrak A, Mackowiak M, Wedzony K, Bijkak M. Prolonged treatment with antidepressants increases the 5HT_{1A}-mediated inhibition of hippocampal neurons without changing the 5HT_{1A} receptor binding. *Acta Physiol Hung*. 1996; 84: 343-344.
 12. Belanoff JK, Kalehan M, Sund B, Fleming Ficek SK, Schatz-berg AF. Cortisol activity and cognitive changes in psychotic major depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1612-1616.
 13. Reus VI, Wolkowitz OM. Antigluco-corticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10: 1789-1796.
 14. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le-Gal C, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin Vib receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2002;99:6370-6375.
 15. Griebel G, Simiand J, Steinberg R, et al. 4-(2-Chloro-4-methoxy-5-methylphenyl)-A-/(1S)-2-cyclopropyl-1-(3-fluoro-4-methylphenyl)ethyl]-5-methyl-AM2-propynyl)-1, 3-thiazol-2-amine hydrochloride (SSR125543A), a potent and selective cor-ticotrophin-releasing factor(1) receptor antagonist. II. Characterization in rodent models of stress-related disorders. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301: 333-345.
 16. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998; 281: 1640-1645.
 17. Froger N, Gardier AM, Moratalla R, et al. 5-hydroxytryptamine 5-HT₂ autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization. *J Neurosci*. 2001; 21: 8188-8197.
 18. Reul JM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr Opin Pharmacol*. 2002; 2: 23-33.
 19. Lejeune F, Gobert A, Millan MJ. The selective neurokinin (NK) (1) antagonist, GR205,171, stereospecifically enhances mesocor-tical dopaminergic transmission in the rat: a combined dialysis and electrophysiological study. *Brain Res*. 2002; 935: 134-139.
 20. Millan MJ, Lejeune F, De Nanteuil G, Gobert A. Selective blockade of neurokinin (NK)(1) receptors facilitates the activity of adrenergic pathways projecting to frontal cortex and dorsal hippocampus in rats. *J Neurochem*. 2001; 76: 1949-1954.
 21. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*. 1995; 15: 1768-1777.
 22. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995; 15: 7539-7547.
 23. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56: 131-137.
 24. Malberg JE, Duman RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28: 1562-1571.
 25. Jacobs BL, Van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry*. 2000; 5: 262-269.
 26. Kempermann G, Kronenberg G. Depressed new neurons-adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 499-503.
 27. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 836-844.
 28. Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003; 301: 805-809.
 29. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord*. 2002; 4: 183-194.
 30. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cy-toprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(suppl 9): 82-96.
 31. Skolnick P, Legutko B, Li X, Bymaster FP. Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res*. 2001; 43: 411-423.
 32. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J, et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 1003: 273-291.
 33. Reagan LP, Rosell DR, Wood GE, et al. Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 2179-2184.
 34. Skolnick P. Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol*. 1999; 375: 31-40.
 35. Reppert SM, Weaver DR. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63: 647-676.
 36. Brown R, Kocsis JH, Caroff S, et al. Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry*. 1985; 142: 811-816.
 37. Claustrat B, Chazot G, Brun J, Jordan D, Sassolas G. A chrono-biological study of melatonin and Cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression. *Biol Psychiatry*. 1984; 19: 1215-1228.
 38. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chromobiological abnormality. *Psychiatry Res*. 1989; 28: 263-278.
 39. Thompson C, Franey C, Arendt J, Checkley SA. A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects. *Br J Psychiatry*. 1988; 152: 260-265.
 40. Wehr TA, Wirz-Justice A. Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Pharmacopsychiatria*. 1982; 15: 31-39.
 41. Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom FF, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York, NY: Raven Press; 1995; 999-1017.
 42. Borjigin J, Li X, Snyder SH. The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999; 39: 53-65.
 43. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*. 1991; 12: 151-180.
 44. Sack RL, Lewy AJ, Hughes RJ. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Ann Med*. 1998; 30: 115-121.
 45. Brown GM. Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *J Psychiatry Neurosci*. 1994; 19: 345-353.
 46. Pacchierotti C, Lapichino S, Bossini L, Pieraccini F, Castro-giovanni P. Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*. 2001; 22: 18-32.
 47. Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psy-chiatrScand*. 1985; 71: 319-330.