ВЗАЄМОДІЯ СЕРОТОНІНУ і нейромереж префронтальної кори у формуванні фенотипів депресії і тривожних розладів

Зниження рівня серотонінергічної активності пов'язують із розвитком тривожних розладів і депресії. Препарати групи антидепресантів прямо чи опосередковано підвищують тривалу активність серотонінової системи. Центральною ланкою цієї нейромережі є ауторецептори 5-HT1A, що чинять негативну регуляцію на функціональність серотонінової системи, тоді як гетерорецептори 5-HT1A, які широко представлені в постсинаптичних нейронах префронтальної кори, мигдалини та гіпокампа, забезпечують вплив серотоніну в розвитку відчуття страху, тривоги, відповіді на стрес та процесах пізнання. До вашої уваги представлено огляд статті P.R. Albert et al. «Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression» видання *Front Behav Neurosci* (2014 Jun; 8: 199), присвяченої взаємодії серотоніну і нейромереж префронтальної кори за генетичного моделювання фенотипів тривожних розладів і депресії.

Депресія і тривожні розлади: роль серотоніну та префронтальної кори

Тривожні розлади і депресія є складними гетерогенними станами, глобальний тягар яких постійно зростає, перевищуючи вплив більшості інших серйозних захворювань (Whiteford et al., 2013). Маніфестуючи в дитячому та підлітковому віці, симптоми згаданих розладів можуть спостерігатися (проявлятися) протягом усього життя. Нерідко вони є супутніми станами з рецидивним і ремітуючим перебігом та можливою фармакотерапевтичною резистентністю (Gorwood, 2004; Trivedi et al., 2006; Krishnan and Nestler, 2008; Rush et al., 2009).

Частково складність депресії пояснюється тим, що діагностичні критерії не дають змоги виокремлювати різні поведінкові ознаки цього стану. Це зумовлює об'єднання різних підгруп осіб з епізодами депресії без врахування широти індивідуальної варіабельності за поведінковими критеріями (Krishnan and Nestler, 2008). Зокрема, дані дослідження близнюків демонструють чіткий вплив генетичної складової, а значна кількість спостережень вказує на взаємодію генетичних передумов і чинників довкілля як ключової детермінанти маніфестації депресії у приматів (Caspi et al., 2010).

P.R. Albert et al. зазначають, що явно несприятливе та стресове середовище в ранньому постнатальному або підлітковому віці збільшує ймовірність розвитку депресії та силу її асоціації з генетичними варіантами.

Результати низки досліджень свідчать про зниження серотонінергічної активності на тлі ознак тривожних розладів та великого депресивного розладу (ВДР), але значення цих змін в етіології і тяжкості перебігу вказаних порушень залишається нез'ясованим (Millan, 2004; Wong et al., 2005; Jans et al., 2007; aan het Rot et al., 2009; Booij et al., 2010).

У клінічних спостереженнях на тлі гострого дефіциту триптофану було підтверджено роль зниженого рівня серотоніну в розвитку депресії (або принаймні рецидиву депресивного розладу) (Barnes and Sharp, 1999; Young and Leyton, 2002; Jans et al., 2007; Lanfumey et al., 2008; aan het Rot et al., 2009).

За даними візуалізаційних і патолоанатомічних досліджень, змінена активність окремих ділянок префронтальної кори (ПФК) та їх атрофія може бути пов'язана з розвитком епізодів депресії (Rajkowska et al., 2005; Ressler and Mayberg, 2007).

Водночас було продемонстровано, що поліморфізми генів системи серотоніну (як-от гена транспортера 5-HT [5-HTT], рецептора 5-HT1A) пов'язані з розвитком епізодів депресії. Проте така асоціація є слабкою і не завжди відтворюваною, що уможливило авторам досліджень позиціонувати зміни експресії цих генів радше як чинник, що має вплив на розвиток епізодів депресії або тривожних розладів, проте не є їх безпосередньою причиною (Karg et al., 2011; Kishi et al., 2013).

P.R. Albert et al. зазначають, що одним з основних напрямів медикаментозного лікування пацієнтів із депресією є вплив на серотонінові та/або інші моноамінові системи, але такий підхід забезпечує досить обмежені терапевтичні результати, а початкова монотерапія селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у більшості пацієнтів є неефективною для досягнення стійкої ремісії (Trivedi et al., 2006; Rush et al., 2009). Призначення кетаміну може сприяти швидкому антидепресивному ефекту в поєднанні з ремоделюванням і синаптогенезом у ПФК, що підтверджує ключову роль ПФК у патогенезі депресії та її лікуванні (Aan Het Rot et al., 2012; Duman and Li, 2012).

У деяких пацієнтів із депресією глибока стимуляція окремих ділянок мозку в межах ПФК сприяла значущому клінічному поліпшенню стану, що додатково обґрунтовує важливе значення гіпо- / гіперактивності різних зон ПФК у його розвитку (Ressler and Mayberg, 2007; Holtzheimer and Mayberg, 2011).

Крім того, дані доклінічних досліджень щодо впливу глибокої стимуляції мозку в тварин із модельованою депресією засвідчили, що ефекти залежать від 5-НТ-систем. Це демонструє першочергову роль взаємодії серотоніну та нейромереж префронтальної кори в лікуванні осіб із депресією (Hamani and Nobrega, 2012).

Тож P.R. Albert et al. зосередили увагу на вивченні ролі пре- і постсинаптичних рецепторів 5-HT1A в регулюванні активності вказаної схеми, а також на поведінкових наслідках її функціональної модифікації.

Серотонінова система: роль пре- та постсинаптичних рецепторів

Серотонінова система мозку представлена невеликою групою нейронів ядер шва середнього мозку, унікальна функція яких полягає в експресії триптофангідроксилази-2 (TPH2) — специфічної для мозку ізоформи ферменту, який обмежує швидкість синтезу серотоніну (Walther et al., 2003; Lenicov et al., 2007). Диференціація попередників нейронів для експресії серотонінергічних маркерів, зокрема TPH2, відбувається під впливом транскрипційного фактора Pet-1, який безпосередньо активує ген TPH2 (Hendricks et al., 2003). Власне, 5-НТ-нейрони рострального ядер шва, зокрема дорсальні та медіальні ядра, широко представлені в тканинах головного мозку та іннервують ключові ділянки, залучені до формування станів тривоги та депресії. Активація серотонінових нейронів індукує вивільнення серотоніну в нейронах-мішенях, а через відповідні колатералі — у межах ядер шва, звідки він швидко виводиться за допомогою транспортера 5-НТТ (який є мішенню дії антидепресантів групи СІЗЗС) (Kocsis et al., 2006; Bang et al., 2012).

Серотонін, що вивільняється в ядрах шва, активує ауторецептори 5-HT1A, забезпечуючи негативну регуляцію активності серотонінової системи. Вивільнення серотоніну в нейронах-мішенях активує 5-НТ-гетерорецептори, зокрема 5-HT1A, значна кількість яких експресується в нейронах гіпокампа, перегородки, мигдалини та ПФК (Albert et al, 1990).

Отже, саме в межах цих ділянок виявляються ефекти серотоніну в розвитку тривожних розладів, страху, реалізації стресової відповіді та когнітивних функцій (Barnes and Sharp, 1999; Gross and Hen, 2004; Savitz et al., 2009; Meltzer et al., 2012; Donaldson et al., 2013; Garcia-Garcia et al., 2013).

Зв'язуючись із білками-інгібіторами Gi/Go, рецептори 5-HT1A пригнічують збудження та активність нейронів-мішеней (Barnes and Sharp, 1999; Albert and Tiberi, 2001; Celada et al., 2004; Puig and Gulledge, 2011; Llado-Pelfort et al., 2012). Із-поміж інших основних серотонінових рецепторів (особливо в корі головного мозку) вирізняють Gq-зв'язані 5-HT2A-рецептори, які забезпечують активувальний вплив серотоніну на клітини-мішені (Celada et al., 2004; Puig and Gulledge, 2011; Llado-Pelfort et al., 2012).

На підставі концепції нейромереж P.R. Albert et al. визначають гальмівну властивість рецепторів 5-HT1A та стимулювальну здатність рецепторів 5-HT2A. Водночас згадані рецептори можуть бути залучені до протеїнкіназного шляху клітинно-специфічної регуляції, що може стимулювати транскрипцію генів і опосередковано посилювати функціональну здатність нейронів у довгостроковій перспективі (Kushwaha and Albert, 2005; Mogha et al., 2012).

Автори статті зосередилися на ролі 5-HT1A, основних гальмівних рецепторів, та 5-HT2A — стимулювальних рецепторів у ПФК, хоча активувальні властивості в межах ПФК натепер описано також і для рецепторів 5-HT3, 5-HT4 і 5-HT7 (Beique et al., 2004).

Спрямована генетична модифікація серотонінової системи та поведінкові ознаки

Трансгенні підходи та нокаутування

P.R. Albert et al. описали спрямований вплив на ген рецепторів 5-HT1A або гени, що визначають рівень серотоніну чи характер його нейротрансмісії в нейромережах мозку (табл. 1) (Jacobsen et al., 2012a; Lesch et al., 2012; Donaldson et al., 2013). Зокрема, наведено характеристики генетичних моделей, досліджуваних у тварин із різними варіантами нейротрансмісії серотоніну і поведінковими ознаками тривожних розладів, депресії та агресії, які оцінювали за допомогою стандартного набору тестів.

Окремо автори узагальнили результати досліджень, що передбачають підходи умовного та індукованого нокауту (інактивації) або супресії (табл. 2).

Методи на основі нокауту генів зумовлюють незворотну втрату функції гена, натомість підходи індукованої супресії або експресії дають змогу забезпечити зворотну експресію. Індукована експресія рекомбінази CRE (для індукованого нокауту) здійснюється переважно за допомогою конструкту CRE-ERT2, що активується під дією тамоксифену. Як відомо, індукована супресія реалізується на основі репресорного конструкту, пригнічуваного доксицикліном (Tanaka et al., 2010).

За допомогою тканиноспецифічних промоторів ці підходи можуть бути застосовані безпосередньо щодо серотонінових нейронів (промотори (Pet-1 або TPH2) або ділянок переднього мозку (зазвичай промотор кальцій-кальмодулін-залежної протеїнкінази II CAMKIIα). Промотори Pet-1 / TPH2 використовувались у керуванні

Таблиця 1. Серотонінові генетичні моделі

Генетична модель	Спрямування генетичної експресії			Вплив генотипу на поведінкові симптоми у дорослих осіб	Посилання
	Ембріональний період (%)	Ранній постнатальний (%)	Зрілий вік (%)		
Ген 5-HT1A-рецепторів					
5-HT1A–/–	–	–	–	Тривога, антидепресивний вплив	Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Ramboz et al., 1998
5-HT1A auto-iS (Pet1-tTX)	+	+	-30	Антидепресивний вплив, позитивна відповідь на СІЗЗС	Richardson-Jones et al., 2010
5-HT1A auto-iS (Pet1-tTX)	+	-40	+	Тривога, порушення соціальної взаємодії	Donaldson et al., 2014
5-HT1A auto-iS (Pet1-tTX)	-80	-80	-80	Тривога	Richardson-Jones et al., 2011
5-HT1A hetero-iS (CamKII-tTX)	-95	-95	-95	Депресія	Richardson-Jones et al., 2011
5-HT1A auto-siRNA	+	+	-80	Антидепресивний вплив, позитивна відповідь на СІЗЗС	Bortolozzi et al., 2012; Ferres-Coy et al., 2013
5-HT1A hetero-rescue (CaMKII-tTA iTg)	–	+	–	Протитривожний вплив	Gross et al., 2002
5-HT1A-heteroOE (5-HT1A-tg)	+	++	+	Протитривожний, антидепресивний вплив	Kusserow et al., 2004
5-HT1A-autoOE (Tph2-tg)	+300	+300	+300	Агресія, тривога	Audero et al., 2013; Piszczek et al., 2013
5-HT1A-auto rescue (Tph2-tg)	+300	+300	+300	Тривога, антидепресивний вплив	Audero et al., 2013; Piszczek et al., 2013
Гени, що чинять вплив на рівень 5-HT або нейротрансмісію 5-HT у мозку					
TPH2–/–	–	–	–	Протитривожний вплив, депресія, агресія	Mosienko et al., 2012
TPH2-R439H KI	-80	-80	-80	Тривога, депресія	Jacobsen et al., 2012b; Sachs et al., 2013
PET1–/–	-80	-80	-80	Агресія, тривога	Hendricks et al., 2003
Pet1-adult-iKO	+	+	-80	Тривога	Liu et al., 2010
En1/Pet1-TetTX IT	—*	—*	—*	Протитривожний; позитивний вплив на когнітивні функції	Kim et al., 2009
5-HTT					
5-HTT–/–	–	–	–	Тривога, депресія, пригнічення агресії	Holmes et al., 2002, 2003; Lira et al., 2003; Kalueff et al., 2006
5-HTT-FLX	+	–	+	Тривога	Ansorge et al., 2004
5-HTT-G56A KI	++-*	++-*	++-*	Порушення соціальної взаємодії, позитивна відповідь на СІЗЗС	Veenstra-Vanderweele et al., 2012
5-HTT-tg	+100	+100	+100	Протитривожний вплив	Jennings et al., 2006

Примітки: генетичні моделі відповідають визначеним у таблиці 2, у дужках вказано використаний промотор; «rescue» — відновлення експресії на тлі нокауту; OE — «over-expression», суперекспресія, прояви у тварин дикого типу; auto — специфічний ауторецептор; «hetero» — специфічний гетерорецептор. Наведено відповідність між впливом розглянутих генотипів на експресію генів-мішеней («-» — немає; «+» — нормальний; «++» — посилений; «+X» — посилений на X%) у визначений період розвитку (ембріональний, ранній постанатальний період або зрілий вік) та поведінковими симптомами фенотипу або реакцією на призначення СІЗЗС у дорослих осіб; * втрата вивільнення серотоніну (5-HT) в осіб із підвищеною активністю транспортера серотоніну (5-HTT).

Адаптовано згідно з Albert P.R. et al. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 199.

Таблиця 2. Перелік впливів на гени, внаслідок яких відбувається зміна послідовності нуклеотидів

Генетична модель	Пояснення
Трансгенний тип (Tg)	Ген-промотор; промотор-залежна експресія гена; незворотний тип
Генетичний нокаут (KO, -/-)	Блокування експресії гена; тотальний; прижиттєвий; незворотний тип
Умовний нокаут (cKO)	flx-ген-flx X промотор-CRE (CRE-рекомбіназа) — ген «вимикається» лише в клітинах, які експресують CRE; початок дії залежить від промотора; незворотний тип
Умовна індукція	flx-STOP-flx-ген X промотор-CRE — ген індукується в клітинах, які експресують CRE; початок дії залежить від промотора; незворотний тип
Індуцибельний нокаут (iKO)	flx-ген-flx X промотор-CRE-ERT2 — порушення функцій гена після застосування специфічної сполуки (тамоксифен) лише в клітинах, що експресують CRE; вікова специфічність; незворотний тип
Індуцибельний трансгенний тип (iTg)	TetO-KI-ген X промотор-tTA; експресія гена регулюється промотором і доксицикліном; тканинно-специфічний; початок дії залежить від промотора; зворотний при застосуванні доксицикліну
Індуцибельна супресія (iS)	TetO-KI-genel X промотор-tetR-KRAB; пригнічення гена, регульоване промотором та доксицикліном; тканинно-специфічна; початок дії залежить від промотора; оборотна за використання доксицикліну
Knockin-тип (KI)	Рекомбінація мутантного гена дикого типу; нормальний тип експресії гена зберігається; незворотний характер
Міжсекційний трансгенний тип (IT)	flx-STOP-flx-flp-STOP2-flp-gen x промотор1-CRE x промотор2-FLP: експресія гена залежить від перетину 1 і 2-го промоторів; початок залежить від дії промотора; незворотний тип
Пригнічення міРНК (малі інтерферуючі РНК — siRNA)	міРНК виснажують цільовий ген; може бути спрямоване на серотонінові нейрони шляхом адитивної взаємодії з CI3ЗС; зворотний ефект протягом декількох діб

Адаптовано згідно з Albert P.R. et al. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci*. 2014. Vol. 8. P. 199.

експресією рекомбінази CRE у всіх серотонінових нейронах середнього мозку від початку їх диференціації, при цьому для TPH2 продемонстровано виразнішу активувальну здатність щодо експресії.

Тоді як промотор CAMKII чинить вплив на експресію вказаних мішеней, починаючи з раннього постнатального періоду, і широко представлений у глутаматергічних пірамідальних нейронах переднього мозку, але його немає в інтернейронах (Xu et al., 2000; Chen et al., 2010).

Ці підходи забезпечують фокусований вплив на гени, специфічні як для певного регіону головного мозку, так і для типу клітин, із можливістю індукції або припинення в різні періоди розвитку організму.

Поведінкові ознаки тривожних розладів, депресії та агресії в гризунів

Зазвичай ознаки підвищеного рівня тривоги у тварин аналізували на основі таких тестів, як «припіднятий хрестоподібний лабіринт», «світло-темна камера» та «відкрите поле», що допомагало оцінити поведінку, схожу на стан гострої реакції на стрес у людини (Lister, 1987; Bouwknecht et al., 2004; Crawley, 2008).

В окремих випадках використовували тест пригнічення новизни при годуванні, який має більшу валідність, оскільки є чутливішим за тривалого, а не початкового застосування CI3ЗС (Santarelli et al., 2003).

Поведінкові реакції, подібні до явищ депресії, вивчали переважно в гострих експериментальних умовах, на кшталт підвішування за хвіст або примусового плавання (Liu and Gershenfeld, 2003; Porsolt et al., 1977; Castagne et al., 2009).

Такі тести допомагають спостерігати розвиток гострої депресії або поведінкового відчаю в умовах неминучого стресу і використовуються в доклінічних експериментах для виявлення сполук з властивостями антидепресантів. У деяких випадках для оцінювання ангедонії використовували тест надання переваги сахарозі (Krishnan et al., 2008).

Агресивність оцінювали за допомогою тесту «резидент-чужак», а соціальну взаємодію тварини з об'єктом або іншою твариною аналізували кількісно. Втім, як зауважують P.R. Albert et al., вказані інструменти оцінюють лише обмежений діапазон фенотипів порівняно зі складнішими поведінковими явищами на тлі тривожних розладів або ВДР у людей.

Тому автори огляду проаналізували наведені нижче моделі нейротрансмісії в контексті поведінки за тривожних розладів або епізодів депресії, що може відповідати дискретним ендофенотипам.

Взаємодії «серотонін–нейромережі префронтальної кори» в моделях тривожних розладів і депресії в гризунів

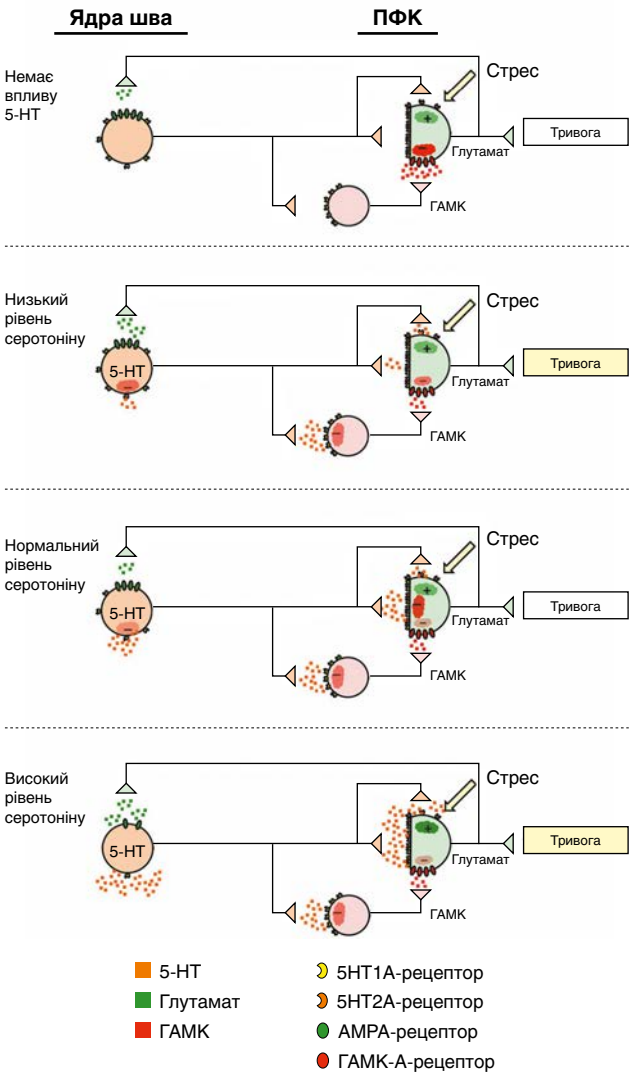
Фенотип тривожних розладів

Порівнюючи різні генетичні моделі, ефекти модифікацій серотонінової системи на тривожну поведінку часто можуть здаватися парадоксальними або суперечливими, але частково це пояснюються за допомогою моделі взаємодії 5-HT-ПФК (табл. 1).

На рисунку 1 представлено елементи нейронного ланцюга взаємодії серотоніну та префронтальних нейромереж на рівні ядер шва у тварин у період раннього постнатального розвитку за низького, нормального або високого рівня нейротрансмісії серотоніну (5-HT).

Дані, отримані на генетичних моделях гризунів, підтверджують важливість змін у період раннього постнатального розвитку у формуванні фенотипу тривожності в дорослих осіб. Модель демонструє взаємодію 5-HT-нейронів із γ-аміномасляно(ГАМК)-ергічними проміжними клітинами префронтальної кори і глутаматергічними пірамідальними нейронами. Серотонінові нейрони відокремлено від глутаматергічних або ГАМК-ергічних клітин ПФК для демонстрації різниці активності цих шляхів: один і той самий 5-HT-нейрон може іннервувати обидві клітини з різною ефективністю синапсів або розгалужень зв'язків (Bang et al., 2012).

Зокрема, показано наявність рецепторів 5-HT1A, 5-HT2A і ГАМК-А, відповідь у нейронах-мішенях (стимулювальну або гальмівну), а також вплив хронічного



Примітки: 5-НТ – серотонін; ПФК – префронтальна кора; ГАМК – γ-аміномасляна кислота; АМРА – α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота. Модель демонструє 5-НТ-нейрони (помаранчеві), які взаємодіють з ГАМК-ергічними проміжними клітинами префронтальної кори (червоні) і глутаматергічними пірамідальними нейронами (зелені) з вивільненням трансмітерів, позначених аналогічними кольорами. Показано наявність рецепторів – 5-НТ1А (жовтий), 5-НТ2А (помаранчевий) і ГАМК-А (червоний), – а також відповідь у нейронах-мішенях (стимулювальна (+) або гальмівна (–)).

Рисунок 1. Рання постнатальна схема взаємодії серотоніну та нейромереж префронтальної кори у моделях тривоги

Адаптовано згідно з Albert P.R. et al. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci*. 2014. Vol. 8. P. 199.

стресу на стимуляцію активності пірамідальних нейронів. Мережа взаємодії «серотонін — нейромережі префронтальної кори» у моделях тривожних розладів пояснює гіпотезу про те, що 5-НТ1А-опосередковане гальмування в ранньому постнатальному періоді і, можливо, у дорослих осіб є виразнішим саме на рівні інтернейронів, ніж пірамідальних нейронів.

При цьому підвищена активність пірамідальних нейронів ініціює формування фенотипу тривожних розладів, особливо в ранньому постнатальному періоді.

Модель постнатальної взаємодії враховує наявність у межах ПФК двох основних субпопуляцій гетерорецепторів, зокрема 5-НТ1А-рецептори пірамідальних глутаматергічних нейронів, які пригнічують їх активність, та 5-НТ1А-рецептори інтернейронів, що зменшують гальмівний вплив, посилюючи активність пірамідальних клітин (Amargos-Bosch et al., 2004; Santana et al., 2004).

Методом імунозабарвлювання було виявлено рецептори 5-НТ1А на початковому сегменті аксонів пірамідальних нейронів і парвальбумін-позитивних канделяберних клітинах (chandelier cells) II/III шару кори мозку в людини, а також у II шарі пірамідальних нейронів у тварин (деревних землерийок — tree shrew) (DeFelipe et al., 2001; Palchaudhuri and Flugge, 2005). Встановлено наявність РНК гена рецепторів 5-НТ1А у 80 % глутаматергічних нейронів зовнішніх ділянок II шару, верхніх меж III шару і майже 50 % нейронів VI шару кори мозку (de Almeida and Mengod, 2008). Дані електрофізіологічних досліджень підтвердили наявність 5-НТ1А-рецепторів у пірамідальних клітинах та інтернейронах (останні забезпечують пригнічення активності пірамідної системи) (Amargos-Bosch et al., 2004; Santana et al., 2004).

Власне, як зазначають дослідники, у кортикальних нейронах збудження 5-НТ1А-рецепторів інгібує передачу імпульсів, індукованих N-метил-D-аспартатом (NMDA) та зменшує своєю чергою індуковане CAMKII фосфорилювання іонотропного рецептора глутамата (AMPA), що призводить до пригнічення нейрональної активності (Yuen et al., 2008; Cai et al., 2002).

Узагальнюючи критично важливі аспекти моделі серотонінового контуру нейромереж у фенотипі тривожності, P.R. Albert et al. зазначають, що:

- Потенційно вищою є чутливість 5-НТ1А-рецепторів інтернейронів порівняно з відносно меншою чутливістю 5-НТ1А рецепторів глутаматергічних пірамідальних нейронів, які опосередковують формування фенотипу тривоги.
- Для раннього постнатального періоду, порівняно з дорослими особами, характерна більша активність 5-НТ2А підтипу рецепторів відносно 5-НТ1А-рецепторів пірамідальних клітин, тому після активації 5-НТ2А рецепторів спостерігається антагонізм щодо сигнальних шляхів 5-НТ1А і стимуляція глутаматергічної імпульсації (Beique et al., 2004) Celada et al., 2004; Puig and Gulledge, 2011; Llado-Pelfort et al., 2012).
- Підвищення рівня активності вказаного пірамідного контуру регуляції посилює поведінкові ознаки тривоги (рис. 1).

Доказові дані щодо ролі 5-НТ1А-рецепторів інтернейронів отримано переважно в дослідженнях із застосуванням системного агоніста дипропіламінотетрагідронафталену (8-OH-DPAT) у гризунів на тлі впливу анестезії. Було встановлено, що він пригнічує збудження проміжних клітин, посилюючи активацію пірамідальних нейронів, блоковану ГАМК (Llado-Pelfort et al., 2012).

Також виявлено, що фармакологічне виснаження ендогенного серотоніну в ПФК до 5 % норми знижує активність пірамідної системи майже до 1 Гц із 2 Гц. Це може означати, що пригнічення функцій 5-НТ1А-рецепторів інтернейронів відіграє домінувальну роль в активності пірамідної системи в умовах базальної анестезії. Однак принципи взаємодії 5-НТ1А-рецепторів пірамідальних і проміжних клітин потребували додаткового вивчення в умовах неспання з використанням специфічної

блокади чи нокауту вказаних рецепторів. Зокрема, доведено, що в пірамідальних нейронах відбувається перемикання сигнальних шляхів серотонін-індукованих відповідей (Beique et al., 2004).

Як зазначають P.R. Albert et al., 5-HT2A-рецептори мають у 10 разів нижчу афінність до серотоніну. Однак на початку постнатального розвитку 5-HT збуджує пірамідальні клітини ПФК через активацію 5-HT2A- і 5-HT7-рецепторів, які превалюють у цих ділянках мозку, тоді як 5-HT1A-рецептори мають низький афінітет. Від раннього постнатального періоду до досягнення зрілого віку тварин інгібування рецепторів 5-HT1A переважає над функціональною активністю 5-HT2A, які стають нечутливими.

У моделі тривожних розладів за нормальних умов задіяні обидва гетерорецептори 5-HT1A пірамідальних і проміжних клітин, що забезпечує рівновагу між 5-HT1A-опосередкованим пригніченням і порушенням гальмування пірамідальних вихідних нейронів (рис. 1).

Передбачається, що у тварин із повною або майже повною втратою чутливості до серотоніну (через недостатність впливу серотоніну або подвійний нокаут TPH2 або TPH1/2 не буде інгібування 5-HT1A-рецепторів як пірамідальних, так і проміжних нейронів. Натомість превалюватиме тонічне міжнейронне гальмування пірамідальних клітин, яке забезпечує зниження виразності тривоги. Зокрема, подібне явище зі зменшенням ознак тривожної поведінки спостерігають у мишей на тлі впливу на серотонінові нейрони правцевого токсину (що має потужну нейротоксичну дію), який перешкоджає вивільненню 5-HT, імітуючи нестачу серотоніну.

Для моделей зі зниженою, але збереженою чутливістю до 5-HT (низький рівень 5-HT; Pet-1-/-, заміна TPH-R439H), передбачається залучення переважно високоафінних 5-HT1A-рецепторів проміжних нейронів, а не рецепторів пірамідальних клітин (рис. 1, табл. 1).

Це послаблює ГАМК-опосередковане інгібування останніх у ланцюзі тривожного імпульсу, що призводить до надмірної активації навіть за умов незначних стресових впливів і формування фенотипу підвищеного рівня тривоги (Holmes, 2008).

У подібний спосіб надмірна експресія ауторецепторів 5-HT1A знижує активність серотоніну, створюючи передумови гіперактивності ланцюга тривожних розладів в умовах переважно послабленого гальмування пірамідальних нейронів. З іншого боку, як зазначають P.R. Albert et al., тотальний нокаут усіх 5-HT1A-рецепторів призвів би до гіперактивації клітин ядер шва (через недостатній рівень 5-HT1A-ауторецепторів) та до активації 5-HT2A-рецепторів пірамідальних клітин, функціонування яких не врівноважується антагонізмом 5-HT1A-рецепторів через їх гомологічну та гетерологічну (5-HT2A-опосередковану) десенсибілізацію. Наслідком цього є посилення поведінкових ознак тривоги.

Отже, активність 5-HT2A-рецепторів пірамідальних клітин також може суттєво пригнічувати міжнейронне ГАМК-опосередковане гальмування, зумовлене активацією протеїнкінази C (Bright and Smart, 2013). Тварини, у яких немає 5-HT2A-рецепторів, демонструють знижений рівень тривоги, ознаки якої відновлюються після кортикальної реекспресії 5-HT2A-рецепторів, керованої білком Emx1 (Weisstaub et al., 2006).

На думку P.R. Albert et al., це акцентує на ролі вказаних рецепторів у формуванні ознак тривожної поведінки. За висновками M. Benekareddy et al. (2010), рівень експресії 5-HT2A-рецепторів зростає в умовах стресу протягом раннього періоду розвитку, що сприяє гіперактивації ПФК і маніфестації поведінкових ознак тривожних розладів. Відповідно до цієї моделі, блокада 5-HT2A-рецепторів знижує рівень тривоги на тлі застосування СІЗЗС у постнатальному періоді. Натомість постнатальна блокада 5-HT1A-рецепторів ініціює розвиток ознак тривожних розладів (Sarkar et al., 2013).

І навпаки, раннє постнатальне CaMKIIα-опосередковане відновлення функцій гетерорецепторів 5-HT1A пірамідальних нейронів у клітинах із генотипом 5-HT1A-/- запобігає формуванню фенотипу тривоги (Gross et al., 2002). Рання постнатальна гіперекспресія гена 5-HT1A-рецепторів у тварин дикого типу (носіїв алелів, найпоширеніших у популяції) також сприяє зниженню передбачуваних ознак тривожних розладів (Kusserow et al., 2004).

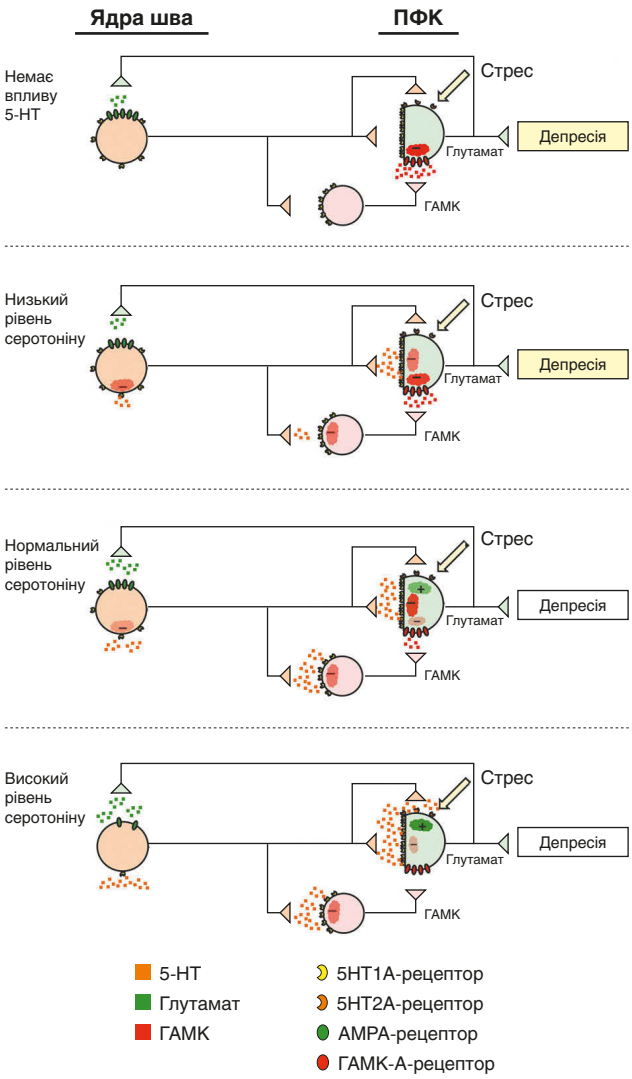
За висновками J.W. Richardson-Jones et al. (2011), пригнічення промотора гена 5-HT1A-рецепторів пірамідальних нейронів під впливом CaMKIIα може чинити незначний ефект на рівень тривоги через збереження гальмівного впливу з боку ГАМК-ергічних нейронів.

Отже, передбачається, що за гіперактивації серотонінової системи (високий рівень 5-HT) проміжні нейрони будуть пригнічені завдяки міжнейрональній активації 5-HT1A (рис. 1). При цьому 5-HT2A-рецептори, імовірно, будуть реагувати на високий рівень серотоніну з подальшою активацією пірамідальних нейронів і зниженням чутливості 5-HT1A- та ГАМК-рецепторів цих клітин через індукцію протеїнкінази C (Lembo and Albert, 1995; Wu et al., 2002). Усе це призводить до гіперактивації пірамідної системи та формування фенотипу тривоги.

Обговорюючи роль 5-HT1A-рецепторів, P.R. Albert et al. вказують на її важливість у формуванні фенотипу тривоги в ранньому постнатальному періоді. Доказом може слугувати те, що відновлення експресії гена 5-HT1A-рецепторів за допомогою CaMKIIα-промотора у дорослих мишей із генотипом 5-HT1A-/- не сприяло зменшенню ознак тривоги (Gross et al., 2002).

Пригнічення експресії ауторецепторів 5-HT1A в ранньому постнатальному періоді, але не в дорослих особин, призводило до формуванню фенотипу тривожного розладу (Richardson-Jones et al., 2010; Donaldson et al., 2014).

Цей критичний період розвитку вчені пов'язують із підвищеною активністю 5-HT1A-рецепторів пірамідальних нейронів (Beique et al., 2004). Пригнічення сигнальних шляхів 5-HT1A-рецепторів пірамідальних нейронів завдяки гіперстимуляції 5-HT2A-рецепторів або частковому зниженню активності серотоніну призводило до гіперактивації пірамідальних нейронів, що, на думку P.R. Albert et al., є передумовою маніфестації фенотипу тривожного розладу. Власне, у тварин із нокаутом за 5-HT1A ознаки підвищеної тривоги виявляються стійкими за умов надмірної експресії 5-HT1A-рецепторів у пірамідальних клітинах дорослих осіб.



Примітки: 5-НТ — серотонін; ПФК — префронтальна кора; ГАМК – γ-аміномасляна кислота; АМРА — α-аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота. Модель демонструє 5-НТ-нейрони (помаранчеві) у взаємодії з ГАМК-ергічними інтернейронами префронтальної кори (червоні) і глутаматергічними пірамідальними клітинами (зелені) з вивільненням відповідних медіаторів. Позначено 5-НТ1А (жовтий), 5-НТ2А (помаранчевий), АМРА-глутаматні (зелений) і ГАМК-А рецептори (червоний), а також відповідь у нейронах-мішенях — стимулювальна (+) або гальмівна (–).

Рисунок 2. Схема взаємодії серотоніну та нейромереж префронтальної кори в моделях депресії в дорослих особин

Адаптовано згідно з Albert P.R. et al. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci*. 2014. Vol. 8. P. 199.

Зважаючи на це, автори огляду припускають, що переважання сигнальних шляхів 5-НТ2А-рецепторів перешкоджає гальмівній функції 5-НТ1А-рецепторів. Стресові впливи в ранньому віці сприяють збільшенню рівня РНК гена 5-НТ1А-рецептора, а також посилюють індукований 5-НТ1А калієвий потік у ПФК, що може бути адаптивною реакцією, яка з часом нівелюється у дорослих осіб (Goodfellow et al., 2009). Крім того, посилюється роль сигнальних шляхів рецепторів 5-НТ2А, що призводить до підвищеної чутливості до серотоніну (Benekareddy et al., 2010).

Фенотип депресії

Дані візуалізаційних досліджень пацієнтів свідчать, що взаємодії субпопуляцій нейронів ПФК із різними мішенями опосередковують поведінкові ознаки тривожних розладів і депресії (Ressler and Mayberg, 2007; Krishnan and Nestler, 2008; Savitz et al., 2009). При цьому P.R. Albert et al. зазначають, що ранній постнатальний розвиток виявляється більш важливим періодом у формуванні фенотипу тривожних розладів порівняно з поведінковим профілем депресії. Зважаючи на ці відмінності, модель схеми взаємодії серотоніну та нейронів у розвитку депресії охоплює подібні компоненти, але дещо відрізняється від моделі розвитку тривожних розладів.

На рисунку 2 представлено компоненти схеми взаємодії серотоніну та нейромереж префронтальної кори у ядрах шва дорослих тварин із різними рівнями нейротрансмісії серотоніну (низьким, нормальним або високим). Зокрема, проілюстровано вплив хронічного стресу на стимуляцію активності пірамідної системи. Передбачається, що 5-НТ1А-опосередковане гальмування у дорослих осіб стає домінантним у пірамідальних нейронах на противагу інтернейронам, а зниження активності пірамідальних клітин-мішеней призводить до розвитку епізодів депресії.

На відміну від фенотипу тривоги, активація пірамідальних нейронів може бути пов'язана зі зменшенням рівня виразності депресії та підвищенням життєстійкості. Крім того, є припущення, що рецептор 5-НТ2А має слабку активність у зрілих пірамідальних нейронах, залучених до формування симптомів депресії (Beique et al., 2004).

Тобто основний серотонінергічний контроль функцій пірамідальних клітин забезпечується їхніми 5-НТ1А-рецепторами, активація яких зменшує функціональність цих клітин. За нормального рівня серотоніну ці рецептори майже повністю залучені (стан насиченості). Натомість за високих рівнів серотоніну 5-НТ2А- або інші рецептори збудження (5-НТ4, 5-НТ7) залучаються до активації пірамідальних нейронів і гальмування сигнальних шляхів 5-НТ1А-рецепторів (Hedlund et al., 2005; Lucas et al., 2007). В обговорюваній моделі міжнейронний рецептор 5-НТ1А виявляє слабку активність за нормального рівня 5-НТ, отже, є мішенню для СІЗЗС. Дія останніх посилює гальмування проміжних нейронів і в такий спосіб додатково активує пірамідальні клітини.

За висновком P.R. Albert et al., окреслена схема міжнейронних взаємодій узгоджується з генетичними моделями, які передбачають виснаження або підвищення рівня серотоніну, а також із моделями пригнічення рівня ауторецепторів 5-НТ1А у дорослих особин. Так, у мутантів із генотипами TPH2-/- і TPH2-R439H та зниженим або виснаженим рівнем серотоніну простежуються ознаки поведінкових симптомів депресії (Jacobsen et al., 2012b; Mosienko et al., 2012; Sachs et al., 2013). І навпаки, пригнічення 5-НТ1А-ауторецепторів у дорослих особин для підвищення активності 5-НТ зменшує поведінкові ознаки депресії (Richardson-Jones et al., 2010; Bortolozzi et al., 2012; Ferres-Coy et al., 2013) (табл. 1).

Зменшення кількості ауторецепторів 5-НТ1А у дорослих пацієнтів прискорює і посилює вивільнення серотоніну в цільових ділянках і поліпшує клінічний стан на тлі застосування СІЗЗС за тривожних розладів та депресії (Richardson-Jones et al., 2010; Bortolozzi et al., 2012; Ferres-Coy et al., 2013).

Це узгоджується з концепцією негативного зворотного зв'язку ауторецепторів 5-НТ1А з регуляцією серотонінергічної активності та необхідністю зниження їх експресії для антидепресивного ефекту препаратів групи СІЗЗС (Albert and Francois, 2010).

Водночас автори огляду зазначають, що така модель не передбачає відсутність впливу на ознаки депресії пригнічення або надмірної експресії ауторецепторів 5-НТ1А упродовж життя (Richardson-Jones et al., 2011; Audero et al., 2013).

Це дозволяє припустити, що в ранньому віці формується адаптація, яка компенсує надмірну або недостатню експресію 5-НТ1А-ауторецепторів. Згідно із запропонованою моделлю, пригнічення експресії гетерорецепторів 5-НТ1А (із залученням промотора CAMKIIα у пірамідальних нейронах), імовірно, може підвищувати активність пірамідальних нейронів, що призводить до ознак фенотипу тривожних розладів, але не депресії.

Результати ауторадіографії мозку гризунів із модельованим пригніченням гетерорецепторів продемонстрували майже повну втрату кортикального зв'язування 5-НТ1А, що свідчить про активність промотора CAMKIIα в інтернейронах (а також пірамідальних клітинах), можливо, внаслідок ініційованої ембріональної супресії (Richardson-Jones et al., 2011).

Зменшення активності рецепторів 5-НТ1А в інтернейронах посилює імпульсацію в проміжних клітинах, пригнічуючи активність пірамідальних, що формує основу для фенотипу депресії, подібного до стану з низьким рівнем або відсутністю серотоніну (рис. 2).

На думку P.R. Albert et al., описаний результат у мишей із супресованим Hetero-1A-рецептором свідчить про те, що збудження 5-НТ2А за втрати гетерорецепторів 5-НТ1А є недостатнім для формування фенотипу тривожних розладів або запобігання розвитку депресії за наявності активних ауторецепторів 5-НТ1А.

Хоча на користь розглянутої моделі депресії свідчать докази про зменшення ознак такого порушення на 50 % проти вихідного рівня у кальбіндин-позитивних проміжних клітинах (які є 5-НТ1А-позитивними за даними гібридизації *in situ*), але не у парвальбумін-позитивних інтернейронах (які не містять РНК гена 5-НТ1А рецепторів) (de Almeida and Mengod, 2008; Rajkowska et al., 2007).

В описаному випадку серотонінергічна активація не зменшує гальмівний зворотний зв'язок між інтернейронами і пірамідальними клітинами, що призводить до подальшого пригнічення останніх і може бути причиною терапевтично резистентної до лікування депресії.

Ознаки фенотипу агресивної поведінки спостерігали у тварин із модельованим генетичним нокаутом, що спричиняє надмірне зниження рівня серотоніну (наприклад, нокаут гена TPH2), але не виявляли у тварин із модуляціями 5-НТ1А рецепторів.

Зважаючи на це, було висунуто гіпотезу про можливість залучення до розвитку такого фенотипу також інших підтипів серотонінових рецепторів, зокрема рецептора 5-НТ1В (Saudou et al., 1994).

P.R. Albert et al. зазначають, що у людей ознаки агресивної поведінки більше, ніж симптоми депресії, пов'язані зі зниженням рівня метаболітів серотоніну в спинномозковій рідині, а в поєднанні із симптомами депресії є чинником ризику суїциду (Asberg, 1997).

Ба більше, опис агресивної або імпульсивної поведінки з ознаками депресії на тлі недостатності рівня серотоніну (або за умов дуже низького його рівня) узгоджується з даними про знижений синтез 5-НТ в осіб із явними ознаками агресії та підвищеним ризиком вчинення самогубства (Booij et al., 2010; Mann, 2013).

Дані оптогенетичних досліджень

Висновки оптогенетичних досліджень містять важливі дані для розробки моделей серотонін-префронтальної нейронної взаємодії у формуванні ознак тривожних розладів та депресії. Зокрема, на тлі поведінкових ознак депресії у гризунів специфічна оптогенетична стимуляція пірамідальних нейронів ПФК, які проєктуються на ядра шва, збільшувала частоту активних рухів під час виконання тесту примусового плавання (FST). Це свідчить про залучення пірамідальних нейронів до регуляції розвитку «антидепресивних» реакцій (Warden et al., 2012).

Такі нейрони є частиною розгалуженої системи негативного зворотного зв'язку, що охоплює рецептори 5-НТ1А пірамідальних нейронів, активність яких на основі описаної проєкції забезпечує гальмування функцій ядер шва (рис. 2).

На противагу цьому інша проєкція низки нейронів ПФК на ділянки латеральної вуздечки (lateral habenula) пригнічує реакцію активних рухів, зумовлюючи «продепресивний» стан. Тобто різні популяції нейронів ПФК можуть індукувати формування «про-» або «антидепресивних» фенотипів. Але залишається невизначеним питання подібності експресії рецепторів 5-НТ1А в нейронах, які проєктуються на латеральну габенулу та ядра шва. За наявності різниці, як зазначають P.R. Albert et al., модуляція активності 5-НТ1А-рецепторів у ПФК може у специфічний спосіб чинити вплив на характер антидепресивної відповіді.

Дані інших досліджень дають підстави для припущення, що схема, подібна до запропонованої щодо функціонування нейромереж ПФК, може існувати в зоні СА1 гіпокампа (Varga et al., 2009). Оптогенетична стимуляція проєкцій ядер шва пригнічує активність пірамідальних нейронів СА1 через рецептори 5-НТ1А цих клітин. Крім того, проєкції ядер шва іннервують проміжні нейрони, активуючи їх через рецептори 5-НТ3 і гальмуючи — через 5-НТ1А. P.R. Albert et al. наголошують на необхідності в подальших дослідженнях для вивчення безпосередньої ролі 5-НТ-нейронів у вказаних процесах.

Описані авторами огляду результати дають підстави припустити, що модель «серотонінової» схеми, запропонована для розгляду на рівні ПФК, може частково відтворюватись в інших ділянках мозку (наприклад, у гіпокампі), які опосередковано реалізують серотонін-регульовані поведінкові реакції та когнітивні процеси.

Підготувала ***Наталія Савельєва-Кулик***

Продовження статті читайте в наступному номері

> 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

НОРАДРЕНАЛІН
NA

> 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®

Венлафаксин XR

СЕРОТОНІН
5-HT

< 150 мг на добу

Подвійний антидепресивний ефект[1]

Пролонгована форма — 1 капсула на добу[2]

Більш ефективний ніж СІОЗС
при лікуванні депресії[3]

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин. 3. Bauer M, Tharmanathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01–03. **Виробник:** Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS