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

Закінчення. Початок у № 5–6 (151) 2024

Транскрипційні модифікатори експресії рецепторів 5-HT1A за тривожних розладів та депресії

Зважаючи на роль зміненої регуляції серотоніну в описаних генетичних моделях поведінки тварин, P.R. Albert et al. зосереджують увагу на основних ідеях, які можна використовувати з огляду на можливості більш ефективного лікування пацієнтів із депресією та тривожними розладами, впливаючи на різні популяції рецепторів 5-HT1A. Як один із можливих підходів було запропоновано «перезавантаження» транскрипційної регуляції гена рецептора 5-HT1A (Albert, 2012). Регуляція активності гена рецептора 5-HT1A відбувається за низки ідентифікованих транскрипційних чинників, деякі з яких є клітинноспецифічними. Наприклад, PET-1 необхідний для експресії рецептора 5-HT1A безпосередньо в серотонінових нейронах і експресується виключно в цих клітинах до періоду набуття ними зрілості (Liu et al., 2010). Серед інших чинників транскрипції з функціями динамічної регуляції 5-HT1A рецепторів мозку виділяють білки-репресори Deaf1 і Freud-1/Freud-2.

Поліморфізм гена 5-HT1A C(-1019) G та Deaf1

За даними проведених досліджень, поліморфізм гена 5-HT1A C(-1019) G людини (ідентифікаційний номер rs6295 G/C) було визначено в ділянці вище базального промотора в паліндромному елементі ДНК, який ідентифікується на C-алелі транскрипційними чинниками Deaf1 і Hes1/5 (Lemonde et al., 2003; Jacobsen et al., 2008).

Експресія Hes1/5 у мозку обмежена нейронними попередниками на ранніх стадіях розвитку і блокується на момент їх диференціювання в зрілі нейрони. Hes1 забезпечує виразнішу репресію, ніж Hes5, і нокаут гена Hes1 у мишей призводить до передчасної ембріональної суперекспресії рецепторів 5-HT1A в середньому та задньому мозку (Jacobsen et al., 2008). Deaf1 експресується в мозку протягом усього періоду розвитку та у дорослих тварин. Він пригнічує експресію рецептора 5-HT1A в клітинах ядер шва, але активує його транскрипцію в деяких несеротонінергічних клітинах (Lemonde et al., 2003; Czesak et al., 2006). Значна експресія Deaf1 спостерігається в ділянках, насичених 5-HT1A рецепторами – особливо в ядрах шва, ПФК і пірамідальних нейронах зони CA1 гіпокампа (Lemonde et al., 2003; Szewczyk et al., 2009).

У мишей із генотипом Deaf1-/- дослідники спостерігали посилення регуляції ауторецепторів 5-HT1A на 50 %, зниження експресії 5-HT1A на 30 % у ПФК, але не виявили змін у гіпокампі, що підтверджувало уявлення про нейрон-специфічну регуляцію за допомогою Deaf1 (Czesak et al., 2012).

Автори огляду відзначають позитивні ефекти, які може мати активація Deaf1: зменшення експресії ауторецепторів 5-HT1A для посилення серотонінергічної активності за одночасного збільшення гетерорецепторів 5-HT1A в ПФК. Однак залишається невизначеним, чи чинить вплив Deaf1 на рецептори 5-HT1A префронтальних пірамідальних нейронів, проміжних клітин або на кожен із цих типів клітин. Також невідомо, чи експресується Deaf1 також в інтернейронах. У клітинах септальних ядер SN-48, які експресують рецептори 5-HT1A і є ГАМК-ергічними, Deaf1 посилює транскрипцію рецепторів 5-HT1A, що дає змогу передбачати його підсилювальний вплив на рецептори 5-HT1A в інтернейронах, але це потребує уточнення (Charest et al., 1993; Czesak et al., 2006).

У людини Deaf1 експресується в 5-HT1A+ пірамідальних нейронах ПФК, зокрема на рівні її II/III шарів (Szewczyk et al., 2009). Так, у жінок із депресією, які не приймали антидепресанти, рівень білків Deaf1 та 5-HT1A був знижений. Це узгоджується з пригніченим 5-HT1A-опосередкованим гальмуванням пірамідальних нейронів за депресії, що може пояснюватись зниженою експресією Deaf1 (Szewczyk et al., 2009).

Дані дослідження із застосуванням культури нейронів продемонстрували індукувальний вплив естрогенів щодо рівня білка Deaf1, який може зумовлювати помітнішу роль вказаних гормонів у розвитку депресії в жінок (Adeosun et al., 2012).

Активація Deaf1 може підвищувати ефективність лікування пацієнтів із депресією і тривожними розладами, визначати позитивний імунологічний ефект, зокрема посилення реакції на антигени периферичних тканин та вірусні антигени (Yip et al., 2009; Ordureau et al., 2013).

Поліморфізм гена 5-HT1A C(-1019) G (rs6295) у людини змінює експресію рецептора 5-HT1A та асоціюється з розвитком ВДР, що передбачає можливу роль Deaf1 у розвитку депресії. У низці досліджень було встановлено зв'язок вказаного поліморфізму з ВДР (Lemonde et al., 2003; Kishi et al., 2013), депресією в межах

біполярного афективного розладу (Kishi et al., 2013), завершеним суїцидом (але не із суїцидальним мисленням чи спробами самогубства) (Wasserman et al., 2006) і тривожними розладами, а також зі зниженою відповіддю на терапію СІЗЗС та антипсихотичними препаратами, що чинять вплив на рецептори 5-HT1A (Le François et al., 2008; Newman-Tancredi and Albert, 2012). Найвиразніший зв'язок спостерігали у пацієнтів із депресією та коморбідним тривожним розладом (Molina et al., 2011).

Стрес у дорослих осіб, але не в ранньому віці, у поєднанні з ризиком наявності G-алеля поліморфізму посилює зв'язок із підвищеною реактивністю щодо стресу, депресії та суїциду (Wasserman et al., 2006; Benedetti et al., 2011; Mekli et al., 2011; Lebe et al., 2013). Однак у більш масштабному дослідженні за участю здорових добровольців таких зв'язків не виявлено (Chipman et al., 2010).

За висновками аналізу зображень позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) в осіб із депресією, які не отримували медикаментозної терапії, було визначено, що генотип G/G асоціюється зі збільшенням кількості рецепторів 5-HT1A в ядрах шва на тлі незначних змін у постсинаптичних ділянках (Hesselgrave and Parsey, 2013).

Результати інших спостережень підтвердили зменшення постсинаптичних 5-HT1A-рецепторів у корі головного мозку, гіпокампі та мигдалині за депресії або тривожного розладу (Akimova et al., 2009). Встановлено, що терапія антидепресантами супроводжується зниженням потенціалу зв'язування 5-HT1A-рецепторів у ядрах шва, а наявність G/G-генотипу асоціюється зі зниженою відповіддю або резистентністю до лікування вказаними препаратами (Gray et al., 2013).

На думку P.R. Albert et al., описані результати вказують на те, що порушення регуляції транскрипції гена 5-HT1A формує передумови схильності до розвитку депресії та пов'язаних із нею розладів, а також до зменшення терапевтичної відповіді на антидепресанти.

Freud-1 / Freud-2-опосередковане пригнічення промотора 5-HT1A

Білок Freud-1 ідентифікований як потужний репресор ауторецепторів 5-HT1A нейронів ядер шва зі здатністю пригнічувати рецептори несеротонінергічних клітин (Ou et al., 2003). Freud-1 широко представлений у ділянках шва, ПФК і гіпокампі та локалізується поруч із рецепторами 5-HT1A. Вважається, що репресор Freud-1 є чутливим до стресових впливів, оскільки в дослідженнях за умов хронічного стресу у тварин його рівень у зонах ПФК знижувався на тлі одночасного підвищення експресії рецепторів 5-HT1A як можливого прояву стресової адаптації (Iyo et al., 2009).

У клінічних спостереженнях встановлено зниження рівня Freud-1 і 5-HT1A в ПФК пацієнтів (переважно молодого віку) із депресією, що підтверджує значення цих рецепторів на ранніх етапах розвитку (Szewczyk et al., 2010). Активність Freud-1 пригнічується кальцій-залежною САМК із можливістю подальшого зниження експресії 5-HT1A-рецепторів у відповідь на зменшення вмісту кальцію (Ou et al., 2003). Оскільки САМКІІ експресується переважно в пірамідальних нейронах, кальцій-опосередкована інактивація Freud-1 може бути специфічнішою для вказаних клітин порівняно з інтернейронами, що призводить до кальцій-опосередкованого посилення регуляції гетерорецепторів 5-HT1A саме в пірамідальних нейронах. Білок Freud-2 є гомологом Freud-1 і зв'язується із сайтом, прилеглим до гена Freud-1, пригнічуючи експресію рецепторів 5-HT1A (Hadjighassem et al., 2009, 2011).

На відміну від Freud-1, друга ізоформа згаданого репресора обмежено представлена в ділянках шва, на відміну від ПФК, де Freud-2 поєднується за локалізацією з 5-HT1A-рецепторами. У пацієнтів із депресією виявлено тенденцію до зниження експресії Freud-2 в зонах ПФК (Hadjighassem et al., 2009). Зниження регуляції Freud-2 може бути важливим у пацієнтів із депресією для підвищення експресії 5-HT1A-рецепторів пірамідальних нейронів і посилення їхньої активності.

Глюкокортикоїд-опосередкована репресія промотора рецептора 5-HT1A

Пригнічення гена рецептора 5-HT1A під впливом глюкокортикоїдів відбувається, зокрема, в гіпокампі, де представлено як високо-, так і низькоафінні глюкокортикоїдні рецептори (MR і GR відповідно). Комплекс MR/GR блокує промотор 5-HT1A на негативних послідовностях ДНК елемента глюкокортикоїдної відповіді (GRE), а також опосередковано через репресію Sp1-індукованої активності промотора (Meijer et al., 2000; Ou et al., 2001).

За даними досліджень на лабораторних гризунах, постсинаптичні 5-HT1A-рецептори реагують на стресові впливи або дію кортикостероїдів. Так, після хронічного стресу або введення кортикостерону в гіпокампі гризунів та базолатеральних передніх, базолатеральних вентральних і базомедіальних ядрах мигдалини, а також гіпоталамусі відбувається десентизація або зниження активності рецепторів 5-HT1A (Chalmers et al., 1994; Lopez et al., 1998; van Riel et al., 2003, 2004; Vicentic et al., 2006).

В інших експериментальних дослідженнях зі спостереженням за деревними землерийками у стані моделюваного соціального стресу встановлено зниження рівня експресії рецепторів 5-HT1A в задній частині поясної звивини, тім'яній корі, гіпокампі та ПФК. Проте, за висновками D.T. Chalmers et al. (1994), згаданим стрес-індукованим ефектам можна запобігти, якщо здійснити адреналектомію. Це свідчить про важливе значення стресу в порушенні регуляції 5-HT1A-рецепторів. Індуковане СІЗЗС знижене зв'язування 5-HT1A-ауторецепторів спостерігали також у тварин в умовах моделі хронічного стресу, але не у тих, які не зазнавали подібних впливів раніше (Rainer et al., 2012). Також виявлено, що в осіб із розладом соціальної тривоги спостерігається кількісне зменшення 5-HT1A рецепторів у мигдалині та корі поясної звивини, що негативно корелює з рівнем кортизолу в плазмі крові. Це узгоджується з даними щодо індукованого глюкокортикоїдами зниження рецепторної активності в ділянках мозку, асоційованих із тривожними розладами (Lanzenberger et al., 2007, 2010).

Спрямований вплив на підвищену активність гіпоталамо-гіпофізарної осі або глюкокортикоїдну регуляцію за тривожного розладу та депресії може мати декілька

позитивних ефектів завдяки змінам у серотоніновій системі через посилення регуляції гетерорецепторів 5-НТ1А. Вона має полягати переважно у впливі на активацію 5-НТ1А-рецепторів гіпокампа, найчутливіших до впливу глюкокортикоїдів (Meijer and de Kloet, 1998).

У тварин із модельованим хронічним підвищенням рівня глюкокортикоїдів блокування їх впливу зумовлює посилення регуляції гетерорецепторів 5-НТ1А у головному мозку загалом. Отже, специфічність залучення рецепторів 5-НТ1А пірамідальних і проміжних нейронів потребує додаткового вивчення.

Висновки

Підсумовуючи, P.R. Albert et al. наголошують на важливості розробки складних генетичних моделей у тварин, що допоможуть точніше проаналізувати значення серотонінової активності та роль ауторецепторів 5-НТ1А щодо гетерорецепторів у поведінкових проявах, подібних до ознак тривожного розладу та депресії.

Згадані моделі було досліджено, зважаючи на їхній взаємозв'язок із формуванням відповідних поведінкових фенотипів, що узагальнюють такі положення:

- Зміни в генах системи серотоніну (5-НТ1А, 5-НТТ, ТРН2) зумовлюють формування фенотипу депресії та/або тривожних розладів.
- Рання постнатальна модуляція системи 5-НТ може спричинити довічні зміни реактивності щодо тривоги / стресу.
- Пре- та постсинаптичні рецептори 5-НТ1А залучені до формування фенотипів депресії та тривожних розладів, але часто в протилежний спосіб.
- Підвищений або знижений рівень серотонінової нейротрансмісії може створювати передумови для розвитку фенотипу тривожного розладу; наднизький рівень серотоніну зумовлює прояви тривоги та агресивну поведінку.
- Пригнічення регуляції ауторецепторів 5-НТ1А прискорює та посилює антидепресивну дію СІЗЗС.
- Активність рецепторів 5-НТ1А є необхідною умовою нейрогенної та протитривожної дії за тривалого застосування СІЗЗС (Richardson-Jones et al., 2010; Bortolozzi et al., 2012; Santarelli et al., 2003).

Для інтеграції результатів, отриманих у дослідженнях, P.R. Albert et al. запропонували модель взаємодії серотоніну з нейронами префронтальної кори, яка враховує наявність гетерорецепторів 5-НТ1А у складі інтернейронів та пірамідальних клітин. Модель формування тривожного розладу передбачає вирішальне значення ранніх постнатальних (кортикальних) схем взаємодії, натомість модель поведінкових ознак депресії розглядає роль іншої популяції нейронів ПФК протягом більш пізнього періоду розвитку. За представленою авторами концепцією, поведінковий фенотип змінюється зі збільшенням рівня активності серотоніну:

- Недостатність або дуже низький рівень серотоніну відповідає за поведінкові ознаки депресії та агресії з високим ризиком суїцидальної поведінки.
- Низький рівень серотоніну пов'язаний із тривогою (у ранньому постнатальному періоді) та депресією (у підлітків і дорослих).
- Фізіологічний рівень серотоніну не асоціюється з тривогою, агресією та депресією.
- Високий рівень серотоніну корелює з ознаками фенотипу тривожного розладу (у ранньому постнатальному періоді розвитку).

Прогнози на підставі представленої P.R. Albert et al. Моделі передбачають: коморбідність тривожного розладу і депресії (за низького рівня серотоніну); чергування станів депресії й тривоги (за низького й дуже низького рівня серотоніну); передбачувану ефективність застосування СІЗЗС за тривожних розладів та депресії (завдяки підвищенню рівня серотоніну від дуже низького або низького до фізіологічно необхідного).

Крім того, 5-НТ1А-опосередковане пригнічення сигнальних шляхів інтернейронів відіграє ключову роль в активації рівня пірамідальних нейронів ПФК, що може призводити до розвитку тривожного розладу (у ранньому постнатальному періоді) або зменшувати ознаки депресії в дорослих осіб.

Важливість цього ланцюга у формуванні поведінкових патернів залишається недостатньо зрозумілою — частково через те, що селективної модуляції 5-НТ1А-рецепторів в інтернейронах ПФК не було досягнуто.

P.R. Albert et al. зауважують, що специфічну роль 5-НТ1А-рецепторів інтернейронів у регуляції активності пірамідальних клітин вивчали на електрофізіологічному рівні, проте їх значення у формуванні поведінкових проявів окремо не розглядали.

Розуміння ролі 5-НТ1А-гетерорецепторів пірамідальних нейронів і проміжних клітин у формуванні поведінки, а також того, як їх експресія змінюватиметься за тривожних розладів і депресії, може розширити можливості впливу на окремі популяції 5-НТ1А-гетерорецепторів за допомогою транскрипційних модифікаторів.

Уявлення про специфічність експресії CRE-рекомбінази за умовного нокауту обмежені впливом на певні підтипи інтернейронів, але не на специфічні ділянки мозку. Системне введення агоністів 5-НТ1А, як-от DPAT, активує переважно пірамідальну імпульсацію завдяки міжнейронній взаємодії, але також пригнічує серотонінові нейрони через активацію 5-НТ1А-ауторецепторів (Llado-Pelfort et al., 2012).

Однак перспективним щодо спрямованого впливу на постсинаптичні 5-НТ1А-рецептори може бути застосування 5-НТ1А-агоністів нового покоління, які здатні виявляти селективність щодо інтернейронів, а також виразнішу антидепресивну дію, ніж менш селективні агоністи 5-НТ1А, як-от буспірон (Llado-Pelfort et al., 2010; Rush et al., 2009).

З іншого боку, фармакологічна модифікація транскрипційних чинників, які демонструють специфічну активність щодо транскрипції гена 5-НТ1А-рецептора (зокрема Deaf1 або MR), потенційно може запропонувати нові підходи до лікування пацієнтів із депресією або посилити антидепресивну активність препаратів такого профілю.

Підготувала ***Наталія Савельєва-Кулик***

СПІТОМІН®

життя без тривоги

буспірон

- Зменшення симптомів тривоги
- Додаткова антидепресивна дія
- Відсутність залежності[1]

[1] **Інструкція з медичного застосування.**

Показання. Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність, внутрішній неспокій, стан напруження. **Фармакотерапевтична група.** Анксіолітики. **Фармакологічні властивості.** Механізм анксіолітичного ефекту буспірону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксіолітиків та антидепресантів. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не викликає толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. **Спосіб застосування та дози.** Дози визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2–3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20–30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз. Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг. Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг. **Протипоказання.** Тяжкі захворювання печінки, тяжка ниркова недостатність, епілепсія, підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Запаморочення, безсоння, головний біль, підвищена втомлюваність. Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA/5603/01/01, № UA/5603/01/02.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Для отримання більш детальної інформації, будь ласка, ознайомтесь з інструкцією з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

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

EGIS