

Рецепторы и нейротрансмиттеры

Мы решили начать эту главу с фундаментальных данных, без знания которых вряд ли можно со всей ответственностью подходить к лечению аффективной патологии. Практикующий врач должен владеть базовыми знаниями в области нейрофизиологии, поскольку именно нарушения обмена нейромедиаторов лежат в основе патогенеза различных депрессивных состояний, а данные о разнообразии рецепторов и их физиологической и патофизиологической роли могут улучшить понимание врачом возможностей имеющегося в его руках терапевтического арсенала. Поэтому кратко вспомним нейротрансмиттеры и их основные рецепторы.

Рецепторы – структурные внутри- и внеклеточные элементы, принимающие сигналы от нейротрансмиттеров. Помимо рецепторов, интересны еще и их лиганды (агенты, соединяющиеся с рецепторами).

Нейротрансмиттеры (нейромедиаторы). Биологически активные вещества, которые осуществляют передачу импульса между нейронами, который в свою очередь вызывает высвобождение медиатора. Молекулы медиаторов, связываясь со специфическими нейрорецепторами, дают запуск биохимических реакций. Для упрощения подачи материала, в табл. 1 нами суммированы основные нейротрансмиттеры и их основные физиологические функции.

Таблица 1

Основные нейротрансмиттеры и их физиологические функции

| Нейротрансмиттеры | Функция |
|------------------------------------|--|
| | АМИНОКИСЛОТЫ |
| Глутаминовая кислота (глутамат) | Основной афферентный нейротрансмиттер, связан с процессами обучения и памяти |
| Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) | Основной ингибирующий медиатор ЦНС, вовлечен в торможение реакций страха и беспокойства, является "антистрессорным" нейротрансмиттером |
| Аспарагиновая кислота | Возбуждающий нейротрансмиттер |
| Аминокислота (глицин) | Ингибирующий медиатор. Понижает выделение глутамата и повышает содержание ГАМК |

(Продолжение на следующей странице)

Таблица 1
(продолжение)

| МОНОАМИНЫ | |
|------------------|--|
| Серотонин | Тормозящий нейротрансмиттер. Регулирует настроение, сон, память, чувства тревоги и навязчивости |
| Дофамин | Возбуждающий/тормозящий нейротрансмиттер. Влияет на чувство удовольствия, память и моторные функции |
| Норадреналин | Возбуждающий нейротрансмиттер. Концентрирует внимание и является стрессорным медиатором. |
| Адреналин | Возбуждающий нейротрансмиттер. Влияет на когнитивные процессы, мышление и внимательность |
| Мелатонин | Возбуждающий нейротрансмиттер. Регулирует циркадианные ритмы и сон |
| Триптамин | Предшественник серотонина. Обладает психоактивными свойствами |
| Тирамин | Тормозящий "ложный" нейромедиатор. Предшественник моноаминов |
| Октоламин | Норадренергическое и допаминергическое действие |
| Фенилэтиламин | Предшественник нейротрансмиттеров, оказывающих галлюциногенное/психостимулирующее действие |
| Гистамин | Участвует в регуляции аппетита, сна и бодрствования |
| ПЕПТИДЫ | |
| β-эндорфин | Участвует в регуляции полового поведения, сна, аппетита, болевой чувствительности, стрессорных реакций и др. Является эндогенным лигандом опиоидных рецепторов |
| Вазопрессин | Участвует в регуляции агрессивности, привязанности, родительского поведения и др.; кроме того, регулирует водно-солевой гомеостаз, артериальное давление, повышается при стрессе, боли, депрессиях |
| Окситоцин | Участвует в реализации либидо, чувств привязанности и любви, различных форм полового поведения, оргазма, чувств удовольствия и удовлетворения, социальных взаимодействий; регулирует тонус матки, запускает процесс родов, усиливает лактацию, обладает анксиолитическими свойствами |
| Соматостатин | Тормозит выделение гипофизом соматотропина/АКТГ |
| Инсулин | Участвует в регуляции углеводного обмена и обмена калия, в регуляции аппетита, оказывает анаболическое действие (повышает биосинтез белков и уменьшает их распад), необходим для нормального протекания процессов запоминания и усвоения информации |
| Соматотропин | Гормон роста, повышает интенсивность анаболических процессов в тканях, биосинтез белка, аппетит, усиливает линейный рост костей при незакрытых зонах роста, повышает их минеральную плотность; в мозгу является нейропептидом, повышает устойчивость нейронов к неблагоприятным воздействиям, улучшает память, когнитивные способности |

Таблица 1
(окончание)

| ИНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ | |
|--|---|
| Глюкокортикоиды | Основные медиаторы стресса, реакции на воспаление, боль, инфекцию и другие неблагоприятные факторы; оказывают сильное противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее (в малых дозах иммуностимулирующее, в больших иммуносупрессивное) действие, регулируют углеводный, жировой и белковый обмен |
| Минералокортикоиды | Активизируют "ренин-ангиотензин-альдостероновую систему", что может быть задействовано в развитии депрессий. Могут влиять на выработку 5-ОТ |
| Тестостерон | Обладает самостоятельной антидепрессивной активностью, четкий генез которого пока неизвестен |
| Трийодтиронин | Влияет на высвобождение 5-ОТ в корковых структурах. Может выступать сотрансмиттером НА в адренергических структурах |
| Эстрогены | Имеют взаимодействие с ГАВА, серотонинергической и адренергической системами |
| ИНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ | |
| Ацетилхолин | Вовлечен в процессы внимания и памяти. Участвует в патофизиологии аффективных нарушений |
| Амиды жирных кислот | Влияют на сон, настроение, аппетит, либидо, обучение и память |
| Эйкозаноиды | Влияют на обмен 5-ОТ. Обладают про- и противовоспалительными свойствами |
| Таурин | Тормозит синаптическую передачу. Улучшает энергетическую передачу |

Основные гипотезы развития депрессивных состояний

Депрессия как мультисистемное расстройство. В связи с тем что многие патофизиологические аспекты депрессивных расстройств на сегодняшний день до конца не изучены, есть предположение, что патологическое состояние, собирательно обозначаемое как депрессия, на самом деле включает в себя много разнообразных патологических состояний с различной этиологией и патогенезом, но со сходной клинической картиной [A.J. Rush, 2007]. Например, считается, что в патогенезе депрессивных расстройств может играть роль микст из стрессорных факторов и нарушений иммунитета [S.M. O'Brien, 2007; R. Dantzer et al, 2008]. Причины депрессий вообще весьма многообразны: ими могут быть и эндокринные нарушения

(эндокринно обусловленные депрессии), и аутоиммунные и воспалительные расстройства (иммунно обусловленные депрессии), и экзогенно-органические повреждения ЦНС (ЧМТ, ОНМК, последствия интоксикаций и т.п.), а также эндогенно-органические заболевания (первично-дегенеративные деменции, генуинная эпилепсия), или психогенные факторы (психогенные или "невротические", реактивные депрессии). Кроме того, существуют депрессии, аутохтонно возникающие по неизвестным причинам, например, нейрофизиологические и нейрохимические нарушения с генетической предрасположенностью (истинно эндогенные депрессии), или в связи с соматическими заболеваниями (соматогенные депрессии), или связанные с врачебными вмешательствами и назначением лекарственных препаратов (ятрогенные или фармакогенные депрессии). В большинстве случаев у одного и того же больного в патогенезе депрессии играет роль не один какой-либо патогенный фактор, а та или иная совокупность патогенных факторов. Например, представляет интерес вопрос о том, почему при одной и той же силе стрессорного воздействия у одного больного развивается реактивная депрессия, а у другого нет – ясно, что, хотя депрессия и считается в данном случае психогенной, реактивной, в ее патогенезе может играть роль некая конституциональная, "эндогенная" предрасположенность. С другой стороны, из практики известно, что у больных с БАР или РДР (т.е. заболеваниями, классифицируемыми как "эндогенные") нередко первые в жизни аффективные фазы развиваются при воздействии очевидных и достаточно сильных психогенных провоцирующих факторов, но в дальнейшем подобные состояния нередко возникают при воздействии все меньших по силе и все менее очевидных стрессорных факторов, в конце концов приводя к видимо аутохтонному, эндогенному возникновению очередных аффективных фаз без очевидных провоцирующих факторов, а также к учащению, утяжелению и удлинению фаз по мере развития болезни. Чтобы объяснить этот феномен, Robert M. Post в 1980 году предложил своеобразное расширение концепции "раскачки маятника" (kindling theory), впервые предложенной Graham Goddard в 1967 году применительно к патогенезу эпилептических приступов, на патогенез БАР и РДР [J. C. Ballenger, R. M. Post, 1980]. Другие авторы подчеркивали значение накопления множества мелких, казалось бы, незначительных стрессов или воздействия длительного хронического (нередко неосоз-