

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА: СТРЕСС, ДЕПРЕССИЯ, РАК (ЧАСТЬ 1)

О.А. Бочарова¹, Е.В. Бочаров¹, В.Г. Кучеряну², Р.В. Карпова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»;
Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8

Контакты: Ольга Алексеевна Бочарова imufarm@rambler.ru

В обзоре обсуждаются функциональные особенности дофаминергической системы. Синтез дофамина осуществляется как в центральной нервной системе, так и в желудочно-кишечном тракте. Первая часть обзора посвящена данным современной литературы о роли дофамина в механизмах старения. Вместе с тем описываются процессы, лежащие в основе депрессивного расстройства с точки зрения участия дофаминергической системы при интеграции моноаминергической, эпигенетической, воспалительной, нейротрофинной и антиапоптотической концепций.

Ключевые слова: дофаминергическая система, дофаминовый рецептор, старение, депрессивное расстройство, болезнь Паркинсона

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-3-6-14

DOPAMINERGIC SYSTEM: STRESS, DEPRESSION, CANCER (PART 1)

O.A. Bocharova¹, E.V. Bocharov¹, V.G. Kucheryanu², R.V. Karpova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Institute of general pathology and pathophysiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow 125315, Russia

The review discusses the functional features of the dopaminergic system. Dopamine synthesis is carried out both in the central nervous system and in the gastrointestinal tract. The first part of the review is devoted to the data of modern literature on the role of dopamine in the mechanisms of aging. At the same time, the processes underlying the depressive disorder in terms of the dopaminergic system participation integrating monoaminergic, epigenetic, inflammatory, neurotrophic and anti-apoptotic concepts are described.

Key words: dopaminergic system, dopamine receptor, aging, depressive disorder, Parkinson's disease

Введение

Во многих ситуациях в современном мире мы подвержены стрессу. И если острый стресс может иметь положительное воздействие на организм, то хроническое состояние стресса, как правило, наносит вред здоровью, приводя к серьезным заболеваниям, в том числе к раку, который считают болезнью старения. Принимая во внимание адгезионную концепцию возникновения новообразований, злокачественный рост можно расценивать как стремительное старение клеток органа [1]. По этой причине применение антидепрессантов и геропротекторов для онкологических больных может быть целесообразным. Из литературы известно, что дофамин, недостаток которого играет существенную роль при старении и стрессе, ограничивает развитие опухолей [2]. В связи с этим выдвигается гипотеза о роли центральных нейрональных процессов с участием дофаминергической системы в механизмах контроля злокачественного роста.

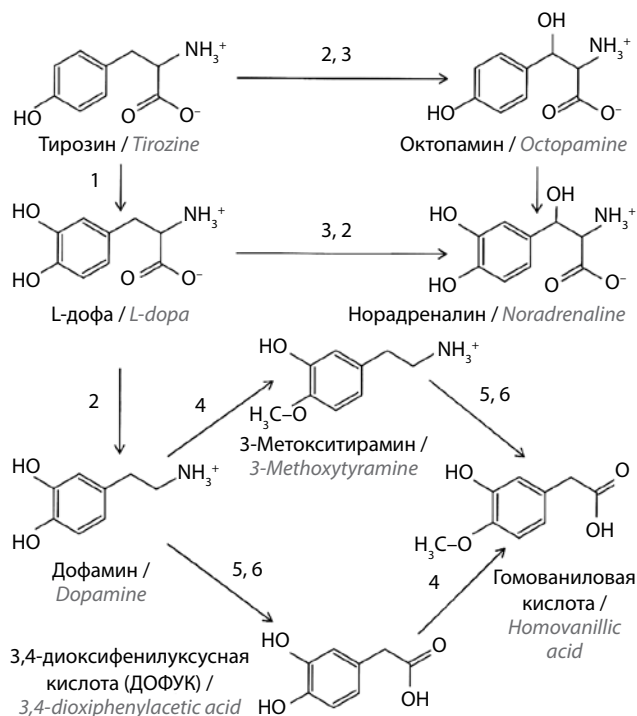
ческой системы в механизмах контроля злокачественного роста.

Роль дофамина в процессе старения

Дофамин является 2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламин и относится к основным нейромедиаторам головного мозга. Образуется он из аминокислоты тирозина. Основные пути метаболизма дофамина в организме показаны на рисунке [3].

С момента появления более чем 50 лет назад представления о том, что дофамин является не только предшественником норадреналина и адреналина, но и обладает самостоятельной регуляторной активностью в центральной нервной системе (ЦНС), он остается одним из наиболее изучаемых моноаминергических нейротрансмиттеров [4].

Несмотря на то что нейроны могут жить более 100 лет, а нейрогенез способен заменять погибшие



Основные пути образования и обмена дофамина: 1 – тирозингидроксилаза; 2 – дофа-декарбоксилаза; 3 – катехоламин-β-гидроксилаза; 4 – катехоламин-О-метилтрансфераза; 5 – моноаминоксидаза; 6 – альдегиддегидрогеназа

Main pathways of dopamine production and metabolism: 1 – tyrosine hydroxylase; 2 – dopa decarboxylase; 3 – catecholamine-β-hydroxylase; 4 – catecholamine-O-methyltransferase; 5 – monoamine oxidase; 6 – aldehyde dehydrogenase

нейроны, в течение жизни происходит функциональное угасание дофаминергической системы. Дофаминовые нейроны считаются центральными факторами старения, а функциональное подавление дофаминергической системы может быть одним из основных механизмов этого процесса [5–7].

Потерю дофаминовых нейронов в качестве ключевого фактора старения связывают с угасанием когнитивных и моторных функций. Снижение уровня нейронов с возрастом выявлено в нигростриатных и гиппокампальных участках головного мозга [8]. Стоит отметить, что участки мозга, вовлеченные в регуляцию когнитивных и двигательных функций, очень чувствительны к окислительному стрессу, который с возрастом усугубляется [9, 10].

Полифункциональность дофаминергической системы обусловлена ее широким распространением в структурах мозга. Среди дофаминергических путей обычно выделяют 4 основные системы: нигростриатную, мезолимбическую, мезокортикальную и тубероинфундибулярную [11].

Нигростриатная система формируется нейронами среднего мозга компактной зоны черной субстанции и заканчивается в полосатом теле. Являясь частью двигательной системы, она содержит около 80 % до-

фаминовых нейронов головного мозга. Поскольку повреждения в этой системе вызывают болезнь Паркинсона, она привлекает особое внимание исследователей. Нигростриатная система наиболее восприимчива к потере функции дофаминовых нейронов при старении [12, 13]. В молодом возрасте у людей обнаруживают чрезвычайно большое их количество в черной субстанции, а у новорожденных в этой части мозга насчитывается около 400 тыс. таких нервных клеток. К 60 годам их число уменьшается до 250 тыс. Пожилой возраст является основным фактором риска развития болезни Паркинсона, для которой характерна десятикратно ускоренная потеря нигральных дофаминовых нейронов, в результате чего их число колеблется между 60 и 120 тыс. [3, 11, 13].

Мезолимбическая система, включающая в себя структуры лимбической, иннервируется терминалями нейронов среднего мозга и вентральной тегментальной области. Дисфункция мезолимбической дофаминергической системы приводит к нарушениям когнитивных функций, психическим и эмоциональным расстройствам, таким как реактивные психозы, шизофрения, депрессия [11]. Мезолимбическая система, менее чувствительная к нарушениям, отвечает также за снижение мотивационных и эмоциональных функций.

Тубероинфундибулярная (аксоны в нейрогоипофизарном комплексе и промежуточной части аденогипофиза) и перивентрикулярная (в дорсальном и переднем гипоталамусе) дофаминергические системы участвуют в нейроэндокринной регуляции [11].

В процессе повреждения и гибели дофаминовых нейронов при старении участвуют механизмы, усиливающие развитие окислительного стресса:

- образование свободных радикалов с помощью моноаминоксидаз, что приводит к образованию токсичных продуктов дофаминового метаболизма;
- низкий уровень антиоксидантной защиты в мозге (особенно каталазы);
- низкая экспрессия нейротрофических факторов в области уязвимости дофаминовых нейронов (например, черная субстанция);
- высокий уровень ионов железа, связанный с возможным нарушением регуляции гема;
- обилие окисляемых ненасыщенных жирных кислот [14, 15].

Кроме того, фермент тирозингидроксилаза (ТГК), участвующий в образовании дофамина, может быть ингибирован окислением [16]. С увеличением возраста в дофаминовых нейронах черной субстанции также обнаружен высокий уровень мутаций в митохондриальной ДНК [17].

Уменьшение содержания дофамина и его предшественника тирозина обуславливает дегенеративные процессы аксонов, которые связывают с агрегацией фосфорилированной ТГК и альфа-синуклеина [18, 19].

Выявлено, что потеря дофаминовых нейронов опосредована воспалительными процессами в микроглии. Последняя может быть активирована нейротоксинами, патогенами, фрагментами белков и клетками с экспрессией маркеров апоптоза. Активированная микроглия элиминирует нейроны, в том числе с помощью продукции свободных радикалов и цитокинов [20, 21]. У пожилых людей (≈ 80 лет) выявлена значимая реактивность микроглии в черной субстанции головного мозга, что способствует гибели дофаминовых нейронов [22].

Синтез дофамина также с возрастом снижается. Вместе с тем падает активность ТГК, которая может быть и полностью утрачена. В результате в нейронах накапливается нейромеланин в качестве конечного продукта деградации дофамина. При этом работоспособность дофаминового транспортера с возрастом снижается более интенсивно, чем активность ТГК.

Первые морфологические признаки старения человеческого мозга наблюдают в белом веществе уже к 20–40 годам, а к 40–50 годам — и в сером веществе [23]. С увеличением возраста от 50 до 90 лет масса мозга снижается на 2–3 % за десятилетие. При оценке уровня пигментированных (нейромеланином) нейронов в зависимости от возраста установлено, что их потеря составляет примерно 10 % за десятилетие, что приводит к максимальному снижению в пожилом возрасте примерно на 80 %. Кроме того, наблюдается потеря маркеров дофамина (в том числе ТГК, дофаминового транспортера и дофаминовых рецепторов (ДР)), которая составляет 6–10 % за десятилетие с кульминацией 40–50 % потери в возрасте 88 лет [9, 22, 24]. Показано, что у людей от 44 до 88 лет происходит потеря ТГК-позитивных нейронов в черной субстанции. Однако выявлено существенно меньшее снижение уровня дофаминовых нейронов у лиц, переживших возраст 100 лет [25].

Применение физических упражнений, диетического ограничения, эстрогенов и пролактина приводит к увеличению активности ДР. В целом данные свидетельствуют о том, что меры, усиливающие передачу дофамина, предотвращают возрастное снижение двигательных и познавательных функций мозга [9].

Таким образом, все изложенное подтверждает мнение многих исследователей о том, что дофаминовые нейроны участвуют в «интриге», ограничивающей жизнь, в связи с чем они считаются главными биомаркерами старения [26].

Дофамин как эндогенный антидепрессант

Интерес к функционированию дофаминергической системы в последнее время связан также с ее вероятным участием в патогенезе депрессивных расстройств, которыми страдают 350 млн человек во всем мире или около 20 % населения земного шара.

Дофамин при этом характеризуется как эндогенный антидепрессант.

Потеря дофаминовых нейронов черной субстанции головного мозга была выявлена у пациентов при некоторых видах депрессии. А учитывая действие дофамина в качестве антидепрессанта при депрессивном синдроме (ДС), потерю данных нейронов классически связывают с расстройствами при психозах и токсикомании. Кроме того, получено подтверждение клинической эффективности терапии с использованием агонистов дофамина при депрессии. Возрастные депрессивные расстройства также можно объяснить с позиций гибели дофаминовых нейронов [26].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе ДС, можно рассматривать с точки зрения участия дофаминергической системы в плане объединения концепций ДС: моноаминергической, воспалительной, эпигенетической, нейротрофинной и антиапоптотической [27].

Моноаминергическая гипотеза полагает, что депрессия вызывается снижением моноаминергической функции головного мозга. Основными моноаминами мозга являются серотонин (5-НТ), дофамин и норадреналин. Взаимодействие 5-НТ и норадреналина способствует выделению дофамина. В частности, в ходе исследований, проведенных с участием животных, было выдвинуто предположение, что антидепрессанты изменяют активацию дофаминергической системы [28], т. е. можно допустить, что хорошее настроение требует соответствующего уровня дофамина. Очевидно, недостаток содержания дофамина сочетается с развитием ДС. Вызывает интерес мнение о том, что этот молекулярный механизм может обеспечивать ЦНС способностью развивать гибкое поведение в ответ на изменения окружающей обстановки [29]. Так, у мышей при нокаутированном транспортере дофамина выявлена неспособность приспосабливаться к окружающей среде (поведенческая негибкость), однако этот дефект уменьшился после введения галоперидола (блокатор ДР D2). С учетом того, что активация дофаминергической системы связана с мотивацией и жизнелюбием и что эти состояния утрачены при ДС, этот эффект может представлять лечебный потенциал антидепрессантных средств [30, 31].

Функции систем дофамина и норадреналина взаимодополняемы [32]. Транспортер норадреналина, который является мишенью для некоторых антидепрессантов, способен переносить и дофамин. С другой стороны, серотонинергическая и дофаминергическая системы взаимозаменяемы. Рецепторы 5-НТ экспрессируются дофаминовыми нейронами в среднем мозге, а окончания 5-НТ-нейронов способны выделять дофамин при активности интернейронов [27].

Различные изоформы 5-НТ-рецепторов образуют систему 5-НТ, которая необходима для регуляции выделения дофамина. В частности, блокировка 5-НТ_{1A} (метаболит серотонина) приводит к повышению уровня дофамина в структурах головного мозга и подавлению активности дофаминергической системы в префронтальной коре. Эти эффекты могут поддерживать гипотезу о том, что десенсибилизация 5-НТ_{1A} способна привести к активации в глубоких частях мозга дофаминергической системы, которая связана с хорошим настроением, чего не хватает пациентам с ДС.

С учетом взаимосвязи моноаминергических систем в настоящий период актуальным является создание антидепрессантов, нацеленных на дофаминергическую систему опосредованно через норадреналин и 5-НТ. Существуют свидетельства, что при наркозависимости антидепрессанты, включающие дофамины, действуют лучше по сравнению с другими. Например, дофамин-антидепрессант номифензин действует через модуляцию взаимодействий 5-НТ, норадреналина и дофамина, что считается ключевым моментом для лечебного эффекта. В результате последних исследований были предложены нейрорептики II поколения, препараты-модуляторы дофамина и 5-НТ в качестве потенциальных антидепрессантов быстрого действия [33, 34].

Таким образом, можно полагать, что события, управляемые дофаминовыми нейронами, лежат в основе эффекта антидепрессантов.

Нейротрофинная гипотеза. Нейротрофины являются широко распространенной группой молекул в ЦНС и периферической нервной системе, включая мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), фактор роста нервов, нейротрофин-3, -4, -5 и -6, глиальный нейротрофический фактор, фактор роста фибробластов нейрокин (нейропоэтин). Нейрональный рост регулируется сложной и плохо расшифрованной сетью событий, в которой нейротрофины играют свою роль [35].

Как один из самых распространенных нейротрофинов МНТФ действует на центральные и периферические нейроны, способствуя их выживанию, повышает численность, а также дифференцировку новых нейронов и синапсов. В головном мозге МНТФ особенно активен в гиппокампе, коре и переднем мозге. Эти области отвечают за обучение и память. МНТФ важен также для долговременной памяти. При экспериментальном хроническом стрессе у животных (модель ДС) выявлен более высокий уровень МНТФ в прилежащем ядре по сравнению с группой контроля. Мыши с врожденным отсутствием способности синтеза МНТФ имеют явные нарушения чувствительной сферы и погибают вскоре после рождения. Вероятно, МНТФ играет важную роль в нормальном развитии нервной системы [36].

Активность нейротрофинов связана с различными психическими и нервными заболеваниями. С учетом способности нейротрофинов стимулировать образование новых нейрональных структур в ответ на внешние и внутренние раздражители была предложена нейротрофинная гипотеза ДС [37]. Согласно этой гипотезе экспрессия МНТФ подавлена во время депрессивных состояний, а лечение антидепрессантами может быть направлено на восстановление этого баланса [38]. Сочетанное применение диетических добавок и физических упражнений способствует повышению уровня МНТФ и mPFC в гиппокампе, а также содержания фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови хронически стрессированных животных [39].

Установлено, что у старых крыс в медиальной префронтальной коре, участвующей в механизмах памяти, снижается экспрессия нейропептида Y. При этом введение фактора роста нервов предотвращает это нарушение. Последнее свидетельствует о том, что нейротрофические факторы способствуют сохранению когнитивных функций с увеличением возраста [40].

Лечение антидепрессантами усиливает передачу 5-НТ, что способствует восстановлению модуляции дофаминергической системы с установлением баланса дофамина для надлежащей секреции нейротрофинов, которая необходима для организации новых нейрональных структур в ответ на внутренние и внешние стимулы. Эти молекулярные механизмы могут лежать в основе эффективности антидепрессантов.

Теория воспаления. Уже более 70 лет известно, что иммунные медиаторы играют роль в патофизиологии психических заболеваний, однако молекулярные нарушения до сих пор малопонятны. Одним из наиболее известных аспектов теории является так называемая слабость поведения, что может представлять собой иммунологическую модель ДС. Кто когда-либо болел гриппом, знает, что при этом заболевании наступает слабость. Больной отказывается от еды и питья, теряет интерес к физической и социальной среде, что, в общем, напоминает симптомы ДС [41]. При использовании у добровольцев потенциальных активаторов, провоспалительных цитокинов было обнаружено, что они вызывают небольшую лихорадку, анорексию, беспокойство, подавленное настроение и когнитивные нарушения. Более того, уровни беспокойства, депрессии и когнитивные нарушения связаны с содержанием циркулирующих цитокинов [42]. Введение, например, интерферона α (в терапии гепатита С или злокачественной меланомы) может вызвать симптомы депрессии, включая суицидальные мысли [43, 44].

R.S. Smith один из первых указал на роль цитокинов в «макрофагальной теории депрессии», что

в дальнейшем поддерживалось несколькими авторами. Считалось, что депрессия связана с острой фазой воспаления, поскольку повышенные концентрации воспалительных биомаркеров в крови были обнаружены у пациентов с тяжелой депрессией. Согласно этой теории провоспалительные цитокины также вызывают клинические признаки депрессии, в том числе гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (что тоже провоцируется выраженным стрессом), нарушенный метаболизм 5-НТ и нейровегетативные симптомы [45, 46]. Однако эта теория имеет некоторые ограничения: а) биомаркеры воспаления у депрессивных больных повышены не всегда; б) не всегда стимуляция иммунной системы вызывает похожее на депрессию расстройство; в) общего механизма между центральными эффектами цитокинов и нейробиологическими основами депрессии не найдено; г) уменьшение воспалительной реакции не снижает уровень депрессивных симптомов [47].

Тем не менее требуется выяснить внутриклеточные молекулярные механизмы, которые объединили бы воспаление и депрессию.

Эпигенетическая теория. Еще одна гипотеза развития ДС основывается на эпигенетике. Наблюдения о том, что ответ на антидепрессанты появляется не сразу, а через несколько недель, что они требуют длительного введения для достижения клинического эффекта, заставляют ученых исследовать долговременные эффекты антидепрессантов на молекулярном уровне. Была выдвинута гипотеза, что регуляция экспрессии генов может быть одним из механизмов, который опосредует стабильную и нестабильную адаптацию мозга. Вместе с тем изменения уровня мРНК были зарегистрированы в определенных областях мозга как на экспериментальных моделях психического заболевания животных, так и в мозге человека, что было связано с изменением поведения [48].

Известно, что хроматин существует в инактивированном, конденсированном состоянии (гетерохроматин), что препятствует транскрипции генов, а также в активированном состоянии (еухроматин), что способствует генной транскрипции. Активация хроматина связана с ацетилированием близлежащих гистонов, хотя до сих пор неясно, влияет ли это событие, прямо или косвенно, на активацию хроматина. С другой стороны, подавление этого состояния может быть связано с метилированием гистонов или другой их модификацией, что до сих пор также непонятно. Вместе с тем могут иметь место несколько более сложных промежуточных молекулярных этапов между двумя состояниями хроматина, моделирующих экспрессию гена во времени и пространстве [49].

Такие механизмы регулируют экспрессию специфических наборов нейрональных генов, связанных

с нейрональной активностью, выживанием и в конечном итоге — комплексной регуляцией сложного поведения. Так, показано, что материнская забота самок крыс, характеризующаяся усилением вылизывания и повышением ухоженности детенышей, приводит к подавлению глюкокортикоидных рецепторов промотора метилирования [50]. Это событие способствует эффекту снижения тревожности у взрослых крыс и является обратимым при инфузии метионина [51].

Вместе с тем работы на поведенческих экспериментальных моделях показали существенное эпигенетическое влияние на баланс дофамина. Было, например, выявлено, что кормление беременных мышей низкобелковой диетой приводило к изменению поведения рожденного потомства с гиперактивированной дофаминергической системой. Это событие эпигенетически связано с недостатком контроля экспрессии специфического белка, циклинзависимого ингибитора киназы 1С, чьи показатели метилирования хуже по сравнению с нормальным белком. Если подобные стрессорные факторы играют роль в развитии психических расстройств у человека, то такое молекулярное событие может быть существенным для выявления предрасположенности к болезни, выработки стратегии профилактики ДС и других психических нарушений [52].

Введение ингибитора гистонацетилазы вызывает антидепрессантный эффект в поведенческой модели депрессии на мышах с усилением его при дополнительном введении флюоксетина и повышением экспрессии МНТФ [53]. Более того, один из часто используемых стабилизаторов настроения вальпроевая кислота является ингибитором гистонацетилазы. Этот механизм может служить посредником при стабилизации эффекта настроения через усиление экспрессии МНТФ в головном мозге [54]. Показано также, что модификации гистонов приводят к долгосрочным эффектам регуляции генов, которые, скорее всего, ответственны за антидепрессантный эффект [49]. Таким образом, вероятно, несколько эпигенетических модификаций вместе участвуют как в механизме развития депрессии, так и в механизме воздействия антидепрессантов [48].

Антиапоптотическая гипотеза. Также была выдвинута гипотеза о вовлечении путей апоптоза в патофизиологические механизмы развития ДС и ответа на антидепрессанты [55]. Запрограммированная гибель клеток имеет существенное значение для гомеостаза тканей, оборота иммунных клеток и нейронов. В частности, апоптоз очень важен для нормального развития мозга и периферической нервной системы [56]. С учетом того, что нейроны образуются в избытке и конкурируют при этом за контакты друг с другом, факторы выживания вырабатываются для них ограниченно. Гибель, как правило, зависит от

функциональности клеток и уровня источников питания. Поэтому нейроны со сниженной электрической активностью и трофической поддержкой — первые кандидаты на гибель путем апоптоза. Биохимический путь апоптоза, как правило, является одним из двух — внешним или внутренним. Оба реагируют на разные стимулы, но в конечном итоге все завершается активацией протеаз и деградацией клеток [57].

Апоптоз нейронов гиппокампа может иметь значение в нейрогенезе, а также в патогенезе ДС [58]. В исследовании *post-mortem* у пациентов с ДС показано снижение экспрессии и активности фермента ERK1/2, который играет роль в нейропластичности и выживаемости клеток в области мозга, участвующей в патогенезе ДС [59]. Интересно, что подавление активности ERK1/2 непосредственно не приводит к апоптозу, но снижает статус фосфорилирования некоторых апоптотических медиаторов, например членов семейства BHLH, которые делают нейронную популяцию более восприимчивой к гибели [60, 61]. Вместе с тем генетические работы дополнили доказательства, поддерживающие роль апоптоза в генезе депрессии и реакциях на антидепрессанты. В частности, выявлена связь между ДС и различными вариантами гена *APAF1*, кодирующего белок, необходимый для обеспечения выживаемости нейронов [62].

Наряду с этим было выявлено, что антидепрессанты могут подавлять нейрональную гибель. Исследования на животных показали, что участие антидепрессантов в предотвращении гибели нервных клеток, вероятно, заключается в повышении высвобождения нейротрофинов и усилении экспрессии их рецепторов [63]. Введение флуоксетина, например, снижало гибель нейронов в зубчатой фасции гиппокампа (смерть нейронов была вызвана стрессом при разделении матерей и детенышей крыс) [64]. Тианепин также после стресса сократил количество апоптотических клеток в височной коре, гранулярном клеточном слое и зубчатой фасции гиппокампа древесной землеройки [65].

Можно предположить несколько механизмов, с помощью которых антидепрессанты могут подавлять гибель нейронов по пути апоптоза [55]. Во-первых, воздействие антидепрессантами может вызывать изменения на митохондриальном уровне, предотвращая активацию каспаз, как выявлено в исследованиях *in vitro* [66, 67]. Во-вторых, все больше данных свидетельствует о том, что антидепрессанты влияют на некоторые клеточные события, вызываемые хроническим стрессом. В частности, лечение антидепрессантами, вероятно, повышает трансдукцию субсемейства Bcl-2 белка, который обладает свойствами, способствующими выживанию, и предотвращает увеличение проницаемости митохондриальной мем-

браны, которое приводит к клеточной гибели в нескольких областях мозга, связанных с депрессией [68, 69]. Тем не менее конкретные клеточные механизмы, с помощью которых антидепрессанты усиливают экспрессию белков Bcl-2, являются до сих пор неизвестными. Однако, возможно, они активируют такой специфический фактор транскрипции, как FOXO3A. Кроме того, другие белки с антиапоптотическими свойствами (в основном фактора роста эндотелия сосудов) подвергаются модуляциям при лечении антидепрессантами [55]. Эти данные представляют некоторые доказательства эффективности антидепрессантов в предотвращении гибели нейронов по пути апоптоза.

Результаты последних исследований предполагают участие дофамина в процессе апоптоза нейронов в ЦНС. Связующим между дофамином и апоптозом является белок Par-4, участвующий в проапоптотических событиях и формирующий нейрональные структуры в ЦНС. Этот белок образует молекулярные комплексы дофаминовых нейронов с ДР D2, конкурируя с кальцием за связывание белка кальмодулина. Кроме того, у мышей с нарушенной системой Par-4/D2 появлялись депрессивные симптомы. В других исследованиях отмечено, что Par-4 был подавлен у 64 % пациентов с депрессией по сравнению с группой контроля (здоровые люди). Эти данные свидетельствуют о существенной роли Par-4/D2 в функционировании дофаминергической системы [70]. Таким образом, классический механизм гибели дофаминовых нейронов по типу апоптоза, происходящий в том числе и при болезни Паркинсона, может быть важным и для понимания основы ДС.

Наконец, еще одно взаимодействие дофаминовых нейронов и апоптоза можно рассматривать в связи с антипсихотическими препаратами. Известно, что соответствующая дофаминовая трансмиссия может поддерживать гибкость ЦНС, необходимую для должного поведения при ответе на изменения окружающей среды [71]. Было показано, что антипсихотические лекарственные средства (антагонисты ДР D2) могут модулировать апоптоз посредством фосфорилирования Akt/гликогенсинтазы-киназы-3 (GSK3 — белок, участвующий в нескольких функциях, среди которых апоптоз и синаптическая пластичность) [72]. Можно полагать, что ключевым моментом достижения модуляции являются сигналы дофамина. В самом деле, дофаминовая трансмиссия может привести к нарушению стабильности механизма апоптоза.

Таким образом, комплексный характер самой депрессии отражает гетерогенность заболевания. В конечном итоге следует учитывать вероятность того, что депрессия представляет собой результат множества независимых патофизиологических механизмов, являясь итогом взаимодействия разных эндогенных

и экзогенных факторов [73]. С этой точки зрения можно полагать, что изменения дофаминергической системы могут представлять собой конечный общий этап нескольких независимых патофизиологических механизмов ДС.

В итоге отметим, что механизм действия антидепрессантов остается в основном неизвестным, как и патофизиология депрессии и связанных с ней расстройств. Однако некоторый прогресс в этой области существует, поскольку наблюдается явная эффективность некоторых антидепрессантов. Внимательный

анализ множественных взаимодействий между системами может объединить, очевидно, разные теории. С этой целью мы сконцентрировались на дофаминергической системе. Современные достижения обстоятельных знаний патофизиологии расстройств и молекулярных механизмов действия антидепрессантов (в свете взаимодействий между 5-НТ-, норадреналин- и дофаминергическими системами) перспективны для более совершенного контроля заболевания, а в идеале — для его предотвращения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бочарова О.А. Адгезионная концепция в биологии злокачественного роста. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2014;(2):87–93. [Bocharova O.A. Adhesive concept in biology of malignant growth. *Patologicheskaya fiziologiya i ehksperimentalnaya terapiya* = *Pathological Physiology and Experimental Therapy* 2014;(2):87–93. (In Russ.)].
2. Krizanova O., Babula P., Pacak K. Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress* 2016;19(4):419–28. DOI: 10.1080/10253890.2016.1203415.
3. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицина, 2002. 372 с. [Kryzhanovskiy G.N., Karaban I.N., Magaeva S.V. *Parkinson's disease: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment, prevention*. M.: *Meditsina* = *Medicine*, 2002. 372 p. (In Russ.)].
4. Iversen S.D., Iversen L.L. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 2007;30(5):188–93. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.002.
5. Гомазков О.А. Зачем мозгу нужны новые нервные клетки? М.: Икар, 2016. 140 с. [Gomazkov O.A. *Why the brain new nerve cells need?* Moscow: *Ikar*, 2016, 140 p. (In Russ.)].
6. Spalding K.L., Bergmann O., Alkass K. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153(6):1219–27. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.002.
7. Ho N.F., Hooker J.M., Sahay A. et al. *In vivo* imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and promise. *Mol Psychiatry* 2013;18(4):404–16. DOI: 10.1038/mp.2013.8.
8. Bjorklund A., Dunnet S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neuroscience* 2007;30(5):194–202. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.006.
9. Reeves S., Bench C., Howard R. Ageing and the nigrostriatal dopaminergic system. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17(4):359–70. DOI: 10.1002/gps.606.
10. Evans M.D., Dizdaroğlu M., Cooke M.S. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mut Res* 2004;567(1):1–61. DOI: 10.1016/j.mrrev.2003.11.001.
11. Альперина Е.Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции. Успехи физиологических наук 2014;45(3):45–56. [Alperina E.L. Involvement of the dopaminergic system in the mechanisms of immunomodulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* = *Advances in Physiological Sciences* 2014;45(3):45–56 (In Russ.)].
12. Paladini C.A., Roeper J. Generating bursts (and pauses) in the dopamine midbrain neurons. *Neuroscience* 2014;282:109–21. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.032.
13. Rangel-Barajas C., Coronel I., Floran B. Dopamine receptors and neurodegeneration. *Aging Dis* 2015;6(5):349–68. DOI: 10.14336/AD.2015.0330.
14. Gao H.M., Liu B., Hong J.S. Critical role for microglial NADPH oxidase in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2003;23(15):6181–7. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-15-06181.2003.
15. Halliwell B. Proteasomal dysfunction: a common feature of neurodegenerative diseases? Implications for the environmental origins of neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2006;8(11–12):2007–719. DOI: 10.1089/ars.2006.8.2007.
16. Borges C.R., Geddes T., Watson J.T., Kuhn D.M. Dopamine biosynthesis is regulated by S-glutathionylation: potential mechanism of tyrosine hydroxylase inhibition during oxidative stress. *J Biol Chem* 2002;277(50):48295–302. DOI: 10.1074/jbc.M209042200.
17. Parkinson G.M., Dayas C.V., Smith D.W. Increased mitochondrial DNA deletions in substantia nigra dopamine neurons of the aged rat. *Curr Aging Sci* 2014;7(3):155–60. DOI: 10.2174/1874609808666150122150850.
18. Cruz-Muros I., Afonso-Oramas D., Abreu P. et al. Aging of the rat mesostriatal system: Differences between the nigrostriatal and mesolimbic compartments. *Exp Neurol* 2007;204(1):147–61. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.10.004.
19. Gruden M.A., Yanamandra K., Kucheryanu V.G. et al. Correlation between protective immunity to α -synuclein aggregates, oxidative stress and inflammation. *Neuroimmunomodulation* 2012;19(6):334–42. DOI: 10.1159/000341400.
20. Бочаров Е.В., Крыжановский Г.Н., Полещук В.В. и др. Нарушение иммунной и антиоксидантной защиты при болезни Паркинсона. Патогенез 2012;(2):11–4. [Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Poleshchuk V.V. et al. Immune and antioxidant disorders in Parkinson's disease. *Patogenez* = *Pathogenesis* 2012;(2):11–4. (In Russ.)].
21. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Морозов С.Г. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии. М.: Гениус Медиа, 2012:131–47. [Kryzhanovsky G.N., Magaeva S.V., Morozov S.G. *Actual problems of neuroimmunopathology*. Moscow: *Genius Media*, 2012: 131–47 (In Russ.)].
22. Beach T.G., Sue L.I., Walker D.G. et al. Marked microglial reaction in normal aging human substantia nigra: correlation with extraneuronal neuromelanin pigment deposits. *Acta Neuropathol* 2007;114(4):419–24. DOI: 10.1007/s00401-007-0250-5.
23. Пальцын А.А., Комиссарова С.В. Возрастные изменения мозга.

- Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2015;59(4): 108–16. [Paltyn A.A., Komissarova S.V. Age-related changes of the brain. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* = Pathological physiology and experimental therapy 2015;59(4):108–16. (In Russ.)].
24. Backman L., Nyberg L., Lindenberger U. et al. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(6):791–807. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.005.
 25. Kubis N., Faucheux B.A., Ransmayr G. et al. Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. *Brain* 2000;123(20):366–73.
 26. Rollo C.D., Dopamine and aging: intersecting facets. *Neurochem Res* 2009;34(4):601–29. DOI: 10.1007/s11064-008-9858-7.
 27. Porcelli S., Drago A., Fabbri C., Serretti A. Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(7):1532–43. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.005.
 28. Friedman A., Deri I., Friedman Y. et al. Decoding of dopaminergic mesolimbic activity and depressive behavior. *J Mol Neurosci* 2007;32(1):72–9. DOI: 10.1007/s12031-007-0016-5.
 29. Collingridge G.L., Peineau S., Howland J.G., Wang Y.T. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(7):459–73. DOI: 10.1038/nrn2867.
 30. Morice E., Billard J.M., Denis C. et al. Parallel loss of hippocampal LTD and cognitive flexibility in a genetic model of hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(10):2108–16. DOI: 10.1038/sj.npp.1301354.
 31. Wise R.A. Forebrain substrates of reward and motivation. *J Comp Neurol* 2005;493(1):115–21. DOI: 10.1002/cne.20689.
 32. Carboni E., Silvagni A. Dopamine reuptake by norepinephrine neurons: exception or rule? *Crit Rev Neurobiol* 2004;16(1–2):121–8. DOI: 10.1615/CritRevNeurobiol.v16.i12.130.
 33. Thase M.E. Bipolar depression: diagnostic and treatment considerations. *Dev Psychopathol* 2006;18(4):1213–30. DOI: 10.1017/S0954579406060585.
 34. Weisler R.H., Calabrese J.R., Thase M.E. et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69(5):769–82. DOI: 10.4088/JCP.v69n0510.
 35. Obara Y., Nakahata N. The signaling pathway of neurotrophic factor biosynthesis. *Drug News Perspect* 2002;15(5):290–98. DOI: 10.1358/dnp.2002.15.5.840042.
 36. Yamada K., Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci* 2003;91(4):267–70. DOI: 10.1254/jphs.91.267.
 37. Lang U.E., Jockers-Scherubl M.C., Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm* 2004;111(3):387–411. DOI: 10.1007/s00702-003-0100-0.
 38. Brunoni A.R., Lopes M., Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1169–80. DOI: 10.1017/S1461145708009309.
 39. Hutton C.P., Déry N., Rosa E. et al. Synergistic effects of diet and exercise on hippocampal function in chronically stressed mice. *Neuroscience* 2015;308:180–93. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.005.
 40. Pereira P.A., Millner T., Vilela M. et al. Nerve growth factor-induced plasticity in medial prefrontal cortex interneurons of aged Wistar rats. *Exp Gerontol* 2016;85:59–70. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.017.
 41. Dantzer R., Bluthé R.M., Gheusi G. et al. Molecular basis of sickness behavior. *Ann NY Acad Sci* 1998;856:132–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08321.x.
 42. Reichenberg A., Kraus T., Haack M. et al. Endotoxin-induced changes in food consumption in healthy volunteers are associated with TNF- α and IL-6 secretion. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27(8):945–56. DOI: 10.1016/S0306-4530(01)00101-9.
 43. Dieperink E., Ho S.B., Tetrack L. et al. Suicidal ideation during interferon- α 2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(3):237–40. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2004.01.003.
 44. Kraus M.R., Schafer A., Faller H. et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):708–14. DOI: 10.4088/JCP.v64n0614.
 45. Maes M., Smith R., Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20(2):111–6. DOI: 10.1016/0306-4530(94)00066-J.
 46. Parker K.J., Schatzberg A.F., Lyons D.M. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav* 2003;43(1):60–6. DOI: 10.1016/S0018-506X(02)00016-8.
 47. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46–56. DOI: 10.1038/nrn2297.
 48. Tsankova N.M., Renthal W., Kumar A., Nestler E.J. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(5):355–67. DOI: 10.1038/nrn2132.
 49. Tsankova N.M., Kumar A., Nestler E.J. Histone modifications at gene promoter regions in rat hippocampus after acute and chronic electroconvulsive seizures. *J Neurosci* 2004;24(24):5603–10. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0589-04.2004.
 50. Weaver I.C., Cervoni N., Champagne F.A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7(8):847–54. DOI: 10.1038/nn1276.
 51. Weaver I.C., Champagne F.A., Brown S.E. et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005;25(47):11045–54. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3652-05.2005.
 52. Vucetic Z., Kimmel J., Totoki K. et al. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* 2010;151(10):4756–64. DOI: 10.1210/en.2010-0505.
 53. Schroeder F.A., Lin C.L., Crusio W.E., Akbarian S. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 2007;62(1):55–64. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.06.036.
 54. Yasuda S., Liang M.H., Marinova Z. et al. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry* 2009;14(1): 51–9. DOI: 10.1038/sj.mp.4002099.
 55. McKernan D.P., Dinan T.G., Cryan J.F. “Killing the Blues”: a role for cellular suicide (apoptosis) in depression and the antidepressant response? *Prog Neurobiol* 2009;88(4):246–63. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.04.006.
 56. Akhtar R.S., Ness J.M., Roth K.A. Bcl-2 family regulation of neuronal development and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta* 2004;1644(2–3):189–203. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.013.
 57. Mattson M.P. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000;1(2):120–9. DOI: 10.1038/35040009.
 58. Buss R.R., Sun W., Oppenheim R.W. Adaptive roles of programmed cell death during nervous system development.

- Annual Reviews 2006;29:1–35.
DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112800.
59. Dwivedi Y., Rizavi H.S., Pandey G.N. Antidepressants reserve corticosterone-mediated decrease in brain-derived neurotrophic factor expression: differential regulation of specific exons by antidepressants and corticosterone. *Neuroscience* 2006;139(3):1017–29. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.058.
 60. Duman C.H., Schlesinger L., Kodama M. et al. A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2007;61(5):661–70. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.05.047.
 61. Pittenger C., Duman R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(1):88–109. DOI: 10.1038/sj.npp.1301574.
 62. Harlan J., Chen Y., Gubbins E. et al. Variants in Apaf-1 segregating with major depression promote apoptosome function. *Mol Psychiatry* 2006;11(1):76–85. DOI: 10.1038/sj.mp.4001755.
 63. Saarelainen T., Hendolin P., Lucas G. et al. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci* 2003;23(1):349–57. DOI: 10.1523/NEUROSCI.23-01-00349.2003.
 64. Kim D.H., Li H., Yoo K.Y. et al. Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia. *Exp Neurol* 2007;204(2):748–58. DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.01.008.
 65. Lucassen P.J., Fuchs E., Czeh B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. *Biol Psychiatry* 2004;55(8):789–96. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.12.014.
 66. Nahon E., Israelson A., Abu-Hamad S., Varda S.B. Fluoxetine (Prozac) interaction with the mitochondrial voltage-dependent anion channel and protection against apoptotic cell death. *FEBS Lett* 2005;579(22):5105–10. DOI: 10.1016/j.febslet.2005.08.020.
 67. Stavrovskaya I.G., Narayanan M.V., Zhang W. et al. Clinically approved heterocyclics act on a mitochondrial target and reduce stroke-induced pathology. *J Exp Med* 2004;200(2):211–22. DOI: 10.1084/jem.20032053.
 68. Kosten T.A., Galloway M.P., Duman R.S. et al. Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical, hippocampal, and limbic brain structures. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(7):1545–58. DOI: 10.1038/sj.npp.1301527.
 69. Murray F., Hutson P.H. Hippocampal Bcl-2 expression is selectively increased following chronic but not acute treatment with antidepressants, 5-HT(1A) or 5-HT(2C/2B) receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2007;569(1–2):41–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.05.006.
 70. Glantz L.A., Gilmore J.H., Overstreet D.H. et al. Pro-apoptotic Par-4 and dopamine D2 receptor in temporal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophr Res* 2010;118(1–3):292–9. DOI: 10.1016/j.schres.2009.12.027.
 71. Collingridge G.L., Peineau S., Howland J.G., Wang Y.T. Long-term depression in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(7):459–73. DOI: 10.1038/nrn2867.
 72. Freyberg Z., Ferrando S.J., Javitch J.A. Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt signaling pathways in schizophrenia and antipsychotic drug action. *Am J Psychiatry* 2010;167(4):388–96. DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.08121873.
 73. Tanti A., Belzung C. Open questions in current models of antidepressant action. *Br J Pharmacol* 2010;159(6):1187–200. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00585.x.

Благодарность

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией регуляции репаративных процессов НИИ общей патологии и патофизиологии профессору Александру Александровичу Пальцыну за конструктивное обсуждение рукописи.

The authors are grateful to the head of the Laboratory of Regulation of Reparation Processes of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology Professor Alexander A. Paltsyn for constructive discussion of the manuscript.

Вклад авторов

О.А. Бочарова: разработка дизайна обзора, обобщение материала обзора;

Е.В. Бочаров: получение материала обзора, написание текста рукописи;

В.Г. Кучеряну: обзор публикаций по теме;

Р.В. Карпова: анализ материала обзора.

Authors' contributions

O.A. Bocharova: review design, literature summary;

E.V. Bocharov: acquirement of review materials, manuscript preparation;

V.G. Kucheryanu: literature review;

R.V. Karpova: analysis of review materials.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Бочарова/O.A. Bocharova: <https://orcid.org/0000-0002-6365-2888>

Е.В. Бочаров/E.V. Bocharov: <https://orcid.org/0000-0003-2342-9881>

В.Г. Кучеряну/V.G. Kucheryanu: <https://orcid.org/0000-0002-5071-3581>

Р.В. Карпова/R.V. Karpova: <https://orcid.org/0000-0003-4893-1472>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 09.01.2019. **Принята в печать:** 05.08.2019.

Article received: 09.01.2019. **Accepted for publication:** 05.08.2019.