

В.Э. Медведев

РУДН, Москва

## Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств

18 февраля 2012 г. в рамках научно-практической конференции «Аффективные расстройства — междисциплинарная проблема. Новые возможности в диагностике и профилактике», прошедшей под эгидой Российского общества психиатров (РОП), состоялся симпозиум «Сигма-рецепторы, их роль в лечении аффективных расстройств».

Во вступительном слове председатель РОП проф. Н.Г. Незнанов (С.-Петербург) напомнил об основных аспектах негативного влияния депрессии на здоровье человека, ее социальном и экономическом значении, он остановился также на проблемах изучения патогенеза и терапии аффективных расстройств.

Огромный интерес вызвал доклад проф. К. Hashimoto (Япония), посвященный изучению роли сигма-рецепторов в формировании депрессивного симптомокомплекса.

Согласно представленным оригинальным данным, сигма-рецепторы являются неопиоидными рецепторами эндоплазматического ретикулума (ЭПР), участвующими в различных функциях головного мозга. Сегодня выделено два подтипа данного вида рецепторов —  $\sigma_1$  и  $\sigma_2$ . При этом в большей степени изучена аминокислотная последовательность и структура  $\sigma_1$ -рецепторов.

$\sigma_1$ -рецепторы представлены в головном и спинном мозге, печени, поджелудочной железе, надпочечниках и легких. В головном мозге они расположены неравномерно — преобладают в гиппокампе, миндалинном теле, голубом пятне, красных ядрах, лобной коре и черной субстанции.

Сигма-рецепторы регулируют различные ионные каналы, включая калиевые, кальциевые и хлорные, NMDA-рецепторы, высвобождение различных нейротрансмиттеров, транспорт липидов, передачу сигнала нейротрофического фактора головного мозга, миелинизацию, нейро- и синаптогенез. Стабилизация  $\sigma_1$ -рецепторами рецепторов ионных кальциевых каналов в ЭПР, как предполагают, является ключевым активатором трех дегидрогеназ в цикле трикарбоновых кислот и регулятором продукции АТФ и энергии внутри клетки. Ряд данных свидетельствует о том, что активация  $\sigma_1$ -рецепторов не вызывает гипер- или гипоактивацию нейрональной активности, а скорее нормализует динамику ионов в нейронах.

Структурно  $\sigma_1$ -рецепторы представляют собой интегральные мембранные белки с двумя трансмембранными доменами и длинным С-концом в просвете ЭПР

(см. рисунок). Количество  $\sigma_1$ -рецепторов особенно велико в тех областях мембраны ЭПР, которые прилегают к митохондриям. Внутрисветный домен  $\sigma_1$ -рецепторов в ЭПР обладает выраженной шаперонной\* активностью и предотвращает образование конгломератов различных белков.

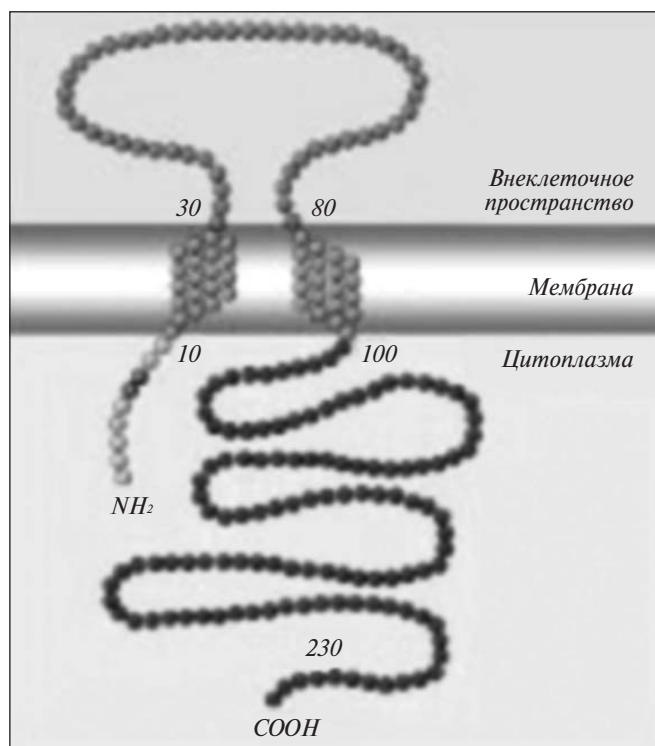
Уникальный механизм регуляции активации/инактивации  $\sigma_1$ -рецепторов связан с его шаперонной активностью: неактивный  $\sigma_1$ -рецептор образует белковый комплекс с ЭПР-специфичным белком BiP. Связывание с агонистом  $\sigma_1$ -рецепторов приводит к разъединению  $\sigma_1$ -рецепторов и BiP, что в свою очередь вызывает активизацию шаперонной функции  $\sigma_1$ -рецептора. Определенные психотропные препараты, включая антидепрессанты (в наибольшей степени флувоксамин) и нейростероиды, активируют  $\sigma_1$ -рецепторы, в то время как антипсихотик галоперидол и прогестерон блокируют их действие.

Все больше данных свидетельствует о благоприятном влиянии на когнитивные функции и антидепрессивном действии агонистов  $\sigma_1$ -рецепторов. Так, результаты последних исследований показывают возможность участия клеточного стресса или ЭПР-стресса в развитии аффективных расстройств. По мнению проф. К. Hashimoto, в этом случае молекулярные шапероны могут послужить мишенью для терапевтического воздействия.

Другой любопытной фармакологической особенностью  $\sigma_1$ -рецепторов является их способность к «модулированию» или «усилению» моноаминергической (серотонин- и дофаминергической) или глутаматергической передачи сигнала. Таким образом, вещества, обладающие свойством агонистов как  $\sigma_1$ -рецепторов, так и рецепторов других систем (например, 5-HT<sub>1A</sub> и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов), оказывают антидепрессивное и антиамнестическое действие в меньших дозах, чем препараты, которые имеют сродство только к одному типу рецепторов.

Различные по структуре препараты, включая антипсихотики, антидепрессанты и нейростероиды, способны связываться с  $\sigma_1$ -рецепторами. Среди используемых в клинической практике препаратов эта способность максимально выражена у антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Наибольшим сродством к  $\sigma_1$ -рецепторам среди СИОЗС облада-

\* Молекулярные шапероны («белки стресса») — белки, которые регулируют образование трехмерной структуры, стабилизируют конформацию и/или правильную укладку несвернутых или неправильно свернутых некоторых других белков. При нарушении активности молекулярных шаперонов или превышении количества неправильно свернутых белков и способности молекулярных шаперонов исправлять их структуру белки начинают образовывать высокотоксичные комплексы, что ведет к нарушению функции клетки или апоптозу. К заболеваниям, вызванным нарушением свертывания белков/образованием агрегатов, относят болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и сахарный диабет 2-го типа.



Строение сигма-рецепторов (К. Hashimoto, 2012)

ет флувоксамин ( $K_i=36$  нмоль/л), являющийся агонистом сигма-рецепторов.

В поведенческих и электрофизиологических исследованиях, проведенных японскими учеными, флувоксамин способствовал диссоциации сигма-рецепторов и  $5\text{-HT}_1\text{A}$ , что приводило к активизации шаперонной активности сигма-рецепторов и усилению нейритогенеза, улучшению когнитивных функций у животных.

На основании собственных патофизиологических данных, полученных с применением нейровизуализационных методов, проф. К. Hashimoto высказал гипотезу о том, что наличие у флувоксамина преимущественной эффективности при лечении психотической депрессии, тяжелого депрессивного эпизода с бредовыми расстройствами коррелирует не столько с транспортом серотонина, сколько со сродством к сигма-рецепторам. Кроме того, в свете нейропротективного действия агонистов сигма-рецепторов исследователь предположил, что их применение должно быть эффективно при депрессии с коморбидными сосудистыми и/или неврологическими нарушениями, протекающими с ухудшением памяти и когнитивных функций.

Проф. I. Hindmarch (Великобритания) в сообщении, посвященном клиническим аспектам применения одного из самых мощных на сегодняшний день агонистов сигма-рецепторов антидепрессанта флувоксамина, подробно остановился на исторических аспектах исследования патогенеза депрессии и особенно когнитивной концепции. По убеждению автора, одним из ключевых звеньев формирования депрессии являются aberrantные когнитивные процессы (патология мышления, при которой страдает процесс организации информации), при этом патофизиологические механизмы когнитив-

ных депрессивных расстройств, что подкреплено рядом нейровизуализационных экспериментов, связаны с гибелью клеток головного мозга, предотвратить которую предлагается в том числе с помощью агонистов сигма-рецепторов.

В опытах на животных показано, что стимулирующее действие на сигма-рецепторы связано с нейрогенезом (нейропластический эффект), снижением тревожной симптоматики, улучшением памяти и обучаемости, уменьшением стрессовой и обсессивно-компульсивной симптоматики.

Флувоксамин в дозе 50–200 мг обладает выраженным сродством к сигма-рецепторам в головном мозге человека. В эксперименте показатели сродства флувоксамина к сигма-рецепторам в головном мозге превышают аналогичные у сертралина, флуоксетина и пароксетина в 2; 5 и 20 раз соответственно. Более того, флувоксамин является мощным агонистом сигма-рецепторов в отличие от другого антидепрессанта группы СИОЗС сертралина — антагониста сигма-рецепторов.

По имеющимся данным, степень связывания флувоксамина с сигма-рецепторами является дозозависимой во фронтальной ( $p<0,021$ ), париетальной ( $p<0,024$ ) и затылочной ( $p<0,011$ ) коре, головке хвостатого ядра ( $p<0,012$ ), таламусе ( $p<0,008$ ), мозжечке ( $p<0,037$ ). Значимые корреляции обнаружены между концентрацией флувоксамина в крови и связыванием с рецепторами в определенных участках мозга (височная кора:  $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ; париетальная кора:  $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ; затылочная кора:  $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ; головка хвостатого ядра:  $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ; скорлупа:  $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ; таламус:  $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ; мозжечок:  $r=0,77$ ,  $p<0,01$ ).

Даже однократный прием флувоксамина сопровождается связыванием препарата с сигма-рецепторами. Это указывает на то, что механизм действия флувоксамина в терапевтических дозах может быть обусловлен и влиянием на сигма-рецепторы.

В заключительном сообщении проф. С.Н. Мосолов подробно остановился на основных современных концепциях развития депрессивных расстройств (моноаминовая, психосоциальная, хронобиологическая, генетическая, нейропластическая), а также подходах к классификации антидепрессантов (по химической структуре, механизму действия и клиническим эффектам) и проблемах тимоаналептической терапии (определение ее длительности, преодоление лекарственной резистентности и т. д.).

Докладчик особое внимание уделил возможным путям повышения эффективности антидепрессивной терапии, включая разработку препаратов, влияющих на глутаматергическую систему, пептиды, внутриклеточные сигма-рецепторы.

В развернувшейся после завершения выступлений дискуссии участвовали акад. РАМН А.Б. Смулевич, проф. Н.Г. Незнанов, В.Н. Краснов, С.Н. Мосолов и др. Было признано, что ряд проблем требует дальнейшего изучения. Так, представляет интерес, является ли влияние сигма-рецепторов универсальным при когнитивных расстройствах, развивающихся в структуре депрессии, шизофрении и деменции альцгеймеровского типа? Положительный ответ на этот вопрос делает перспективным использование агонистов сигма-рецепторов не

только для лечения, но и для профилактики. Остается неясным, какие симптомы депрессии (когнитивные нарушения, гипотимия, тревога и т. п.) являются первичной мишенью для агонистов сигма-рецепторов, в какой степени зависит клинический эффект антидепрессантов от синергического взаимодействия с сигма- и моноаминергическими рецепторами, какова длительность применения агонистов сигма-рецепторов для достижения терапевтического эффекта и имеются ли при

этом побочные эффекты, часто встречающиеся при применении селективных агонистов.

Завершая симпозиум, проф. В.Н. Краснов отметил инновационный характер данных о роли сигма-рецепторов в формировании депрессивного симптомокомплекса в целом и расстройств когнитивных функций в частности, а также широкие научные и практические перспективы, которые открывают результаты представленных нейровизуализационных и клинических исследований.

**Уважаемые коллеги!**

**Российская академия медицинских наук  
Научный центр неврологии РАМН  
Центр экстрапирамидных заболеваний МЗ РФ  
приглашают Вас и Ваш коллектив**

**4–5 декабря 2012 г.**

**в здании Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36  
принять участие в работе**

**II Национального конгресса  
КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ**

**Основные направления научной программы:**

- новые технологии в кардионеврологии;
- эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения;
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний;
- кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии;
- артериальная гипертензия и инсульт;
- рациональная фармакотерапия в кардионеврологии;
- реабилитация в кардионеврологии;
- детская кардионеврология;
- неврологические аспекты сердечно-сосудистой хирургии;
- диагностика и лечение кардиогенных пароксизмальных состояний;
- кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы;
- вегетативная регуляция сердца.

Ожидаемое число участников: 2000.

В конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России. В рамках конгресса будет работать выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования и средств реабилитации.

**Оргкомитет конгресса:  
Тел./факс: (499) 740-80-79  
E-mail: nko@neurology.ru  
www.neurology.ru**