

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРЕВОЖНОЙ ДЕПРЕССИИ

М. Г. Узбеков

Московский НИИ психиатрии

По данным Всемирной Организации Здравоохранения депрессия и тревога являются наиболее часто сосуществующими расстройствами в системе первичной врачебной помощи (23). Эти два состояния в значительной мере перекрывают друг друга по клиническим симптомам и по целому ряду патофизиологических механизмов (1, 2, 6, 11, 13).

Имеется ряд гипотез патогенеза депрессий и тревоги: серотонинергическая (17), дофаминергическая (20), катехоламинергическая (22), моноаминергическая (5, 13, 19), ГАМК-бензодиазепиновая (10), генетическая (10), гормональная (12, 15) и другие.

Последние 3 десятилетия наибольшее распространение получили две гипотезы. Одна из них – моноаминергическая гипотеза, которая связывает патогенетические механизмы депрессии и тревоги с дефицитом серотонина и норадреналина в структурах головного мозга (13, 21). Другая теория – гормональная, по которой основные проявления этих двух патологических состояний связаны с нарушением состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (5, 15). Это выражается в том, что в гипоталамусе активируется выброс кортикотропин-рилизинг фактора, что влечет за собой усиление секреции гипофизарного адренокортикотропного гормона. Последний активирует синтез глюкокортикоидов, и в частности кортизола, в коре надпочечников, которые выделяются в кровь, в результате чего в сыворотке нарастает концентрация кортизола.

Можно полагать, что, в конечном итоге, все эти и другие факторы в той или иной мере задействованы в патогенетических механизмах тревожной депрессии, определяют патохимические механизмы этого заболевания и влияют на стабильность гомеостаза.

С другой стороны, наличие многочисленных гипотез патогенеза депрессии и тревоги свидетельствует о том, что многие аспекты этой сложной проблемы не решены и требуют своего более углубленного изучения, не замыкаясь в рамках какой-либо из теорий.

В рамках проведенного исследования по изучению больных тревожной депрессией (7) мы попытались уяснить некоторые биохимические аспекты

взаимосвязи моноаминергической и гормональной систем в патогенезе этого заболевания.

За последние 20–30 лет считается установленным, что эндогенные депрессии до 90% случаев сопровождаются активацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (5). Наиболее доступным для выявления этого нарушения параметром является повышенный уровень кортизола в крови больных.

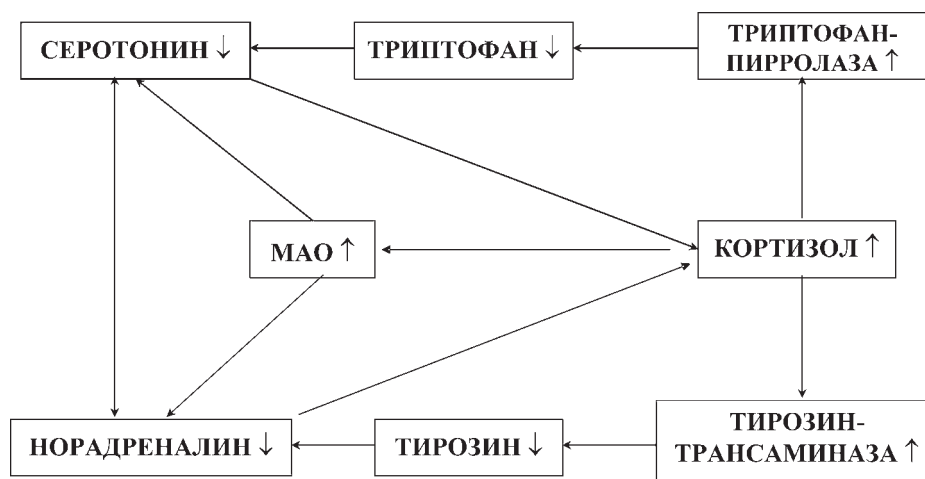
В нашем исследовании также было установлено многократное (почти в 10 раз) повышение уровня кортизола в сыворотке больных тревожной депрессией по сравнению со здоровыми людьми (7).

Как уже было отмечено, в литературе указывается, что при депрессии и тревоге имеет место дефицит серотонинергической и норадренергической систем (5, 8, 13, 14). Недостаточность этих двух моноаминергических систем следующим образом оказывает действие на нарушение гомеостаза кортизола (рис.). Дефицит норадреналина ведет к повышению уровня кортизола, тогда как дефицит серотонина вызывает нарушение регуляции секреции кортизола. Дефицит обоих моноаминов приводит к нарушению циркадных ритмов в секреции этого гормона. То есть, повышенный уровень кортизола в утренние часы не снижается в вечернее и ночное время. Из этого следует, что высокий уровень кортизола сохраняется в течение всего суточного цикла и, следовательно, различные ферментные и иные системы находятся под постоянным воздействием глюкокортикоидов (5).

Таким образом, хронический гиперкортицизм, свойственный депрессии, и тревоге, можно рассматривать как состояние хронического стресса.

Было показано (8), что стресс, как гиперпродукция кортикостероидов, приводит к уменьшению содержания биогенных аминов в головном мозге.

Сравнительно недавно S.Kasper (13) сформулировал представления, согласно которым депрессия и тревога контролируются не абсолютными уровнями серотонина и норадреналина, а «балансом» в их содержании и активности этих систем. Это может означать, что тревога и депрессия связаны с нарушениями в регуляции обмена этих моноаминов.



Один из возможных биохимических механизмов снижения серотонин- и норадренергической активностей при тревожной депрессии

Концепция баланса согласуется с тем фактом, что ядра шва, центр серотонинергической системы в головном мозге, и Locus coeruleus, центр норадренергической системы, являются взаимосвязанными и взаимозависимыми структурами.

Можно полагать, что концепция «баланса» S.Kasper'a базируется на положениях, высказанных и экспериментально доказанных Е.А.Громовой в середине 70-х годов прошлого столетия. По Е.А.Громовой (4), серотонинергическая и норадренергическая системы находятся в реципрокных взаимоотношениях, то есть активация одной системы ведет к торможению другой и наоборот, и что эмоциональная реактивность в значительной мере определяется балансом их активностей.

Представляет теоретический и практический интерес вопрос, какие биохимические механизмы задействованы в нарушении баланса между серотонинергической и норадренергической системами.

Анализ данных клинико-биохимических и экспериментальных исследований, проведенных на моделях депрессии (5), в совокупности с результатами наших исследований позволил нам предложить возможный биохимический механизм этих нарушений при тревожной депрессии.

Снижение уровня серотонина и норадреналина может быть вызвано следующими причинами.

Установлено, что повышенный уровень кортизола активирует фермент – триптофан-пирролазу, который переводит обмен триптофана (предшественник в синтезе серотонина) на другие пути обмена, в частности на кинурениновый путь (16), что вызывает снижение уровня биосинтеза серотонина (9). С другой стороны, усиленная секреция кортизола повышает активность фермента – тирозин-трансаминазы, что может приводить к уменьшению содержания тирозина, идущего на биосинтез катехоламинов, и снижать содержание последних, в том числе и уровень норадреналина (18) (рисунок).

Весомый вклад в снижение уровня серотонина и норадреналина в головном мозге вносит и моноаминоксидаза (МАО). Можно предположить, что под влиянием высоких уровней кортизола может повышаться активность МАО (рисунок). Это было выявлено в нашем исследовании (7): ее дезаминирующая (инактивирующая) активность у больных тревожной депрессией оказалась повышенной приблизительно в 2 раза по сравнению с контролем. Следует отметить, что моноаминоксидаза, дезаминируя серотонин и норадреналин с различной скоростью (3), в разной степени изменяет их концентрацию в тканях.

Все эти нарушения ведут, в конечном итоге, к возникновению порочного круга (рисунок). Дефицит серотонина и норадреналина усиливает секрецию кортизола. Повышенный уровень гормона, с одной стороны, активирует моноаминоксидазу, которая более интенсивно дезаминирует эти моноамины; с другой стороны, под влиянием высоких концентраций кортизола нарушаются пути биосинтеза серотонина и норадреналина, что усугубляет их дефицит. Эта схема указывает на наличие, по крайней мере, трех направлений антидепрессивной терапии. Первые два направлены на нормализацию обмена моноаминов – во-первых, торможение активности МАО при помощи ингибиторов этого фермента и, во-вторых, нормализация концентрации серотонина или норадреналина в синаптической щели при помощи антидепрессантов, селективно ингибирующих или активирующих обратный захват этих моноаминов из синаптической щели. Третий путь – воздействие на состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси с целью получения антидепрессивного эффекта – наименее изучен; терапевтические воздействия такого плана сопровождаются различными серьезными побочными эффектами и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, нарушение баланса в содержании серотонина и норадреналина у больных тревожной депрессией может быть вызвано различиями в скорости дезаминирования этих моноаминов под действием патологически измененной моноаминоксидазы, различиями в скорости их биосинтеза и переноса обмена их предшественников на другие пути

под влиянием гормонов гиперактивированной гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (кортизол).

С высокой долей вероятности мы можем полагать, что моноамины и глюкокортикоиды тесно взаимосвязаны между собой и вовлечены в интегральные патогенетические механизмы депрессии и тревоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вертоградова О.П. Возможные подходы к типологии депрессии // Депрессия (психопатология, патогенез) / Под ред. проф. О.П.Вертоградовой. – М., 1980. – С. 9–15.
2. Вертоградова О.П. Тревожно-фобические расстройства и депрессия // Тревога и обсессии / Под ред. проф. А.Б.Смулевича. – 1998. – С. 113–117.
3. Горкин В.З. Аминоксидазы и их значение в медицине. – М.: Медицина, 1981.
4. Громова Е.А. Функциональные взаимоотношения катехоламинергической и серотонинергической систем мозга – антагонизм или реципрокность? // Катехоламинергические нейроны / Под ред. Т.М.Турпаева и А.Ю.Буданцева. – М.: Наука, 1976. – С. 97–105.
5. Нуллер Ю.Л. Депрессия и деперсонализация. – Л.: Медицина, 1981.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общесоматической практике. – М., 2000.
7. Узбеков М.Г., Мисионжик Э.Ю., Максимова Н.М. и соавт. Некоторые аспекты метаболических нарушений при тревожной депрессии // Российский психiatr. журн. – 2003. – № 6. – С. 58–62.
8. Bliss E.L., Zwanziger J. Brain amines and emotional stress // J. Psychiat. Res. – 1966. – Vol. 4. – P. 189–198.
9. Curzon G. Tryptophan pyrrolase – a biochemical factor in depressive illness // Br. J. Psychiatry. – 1969. – Vol. 115. – P. 1367–1374.
10. Hales R.E., Yudofsky S.C., Talbott J.A. (Eds). Textbook of Psychiatry, 3rd Edition. – Washington: American Psychiatric Press, 1999.
11. Hamilton M. Distinguishing between anxiety and depressive disorders // Handbook of Anxiety Disorders. – Oxford: Pergamon Press, 1988. – P. 149–155.
12. Holsboer F. Antidepressant drug discovery in the postgenomic era // World J. Biol. Psychiatry. – 2001. – Vol. 2. – P. 165–177.
13. Kasper S. Depression and anxiety – separate or continuum // World J. Biol. Psychiatry. – 2001. – Vol. 2. – P. 162–163.
14. Kelly C.B., Cooper S.J. Differences and variability in plasma noradrenaline between depressive and anxiety disorders // J. Psychopharmacol. – 1998. – Vol. 12. – P. 161–167.
15. Laakmann G. Psychopharmacology and depression research. – Berlin: Springer, 1991.
16. Lapin I.P. Kynurenins and anxiety // Adv. Exp. Med. Biol. – 1996. – Vol. 398. – P. 191–194.
17. Meltzer H.Y., Lowy M.T. The serotonin hypothesis of depression // Psychopharmacology: The third generation of progress / H.Y.Meltzer (Ed.). – N.Y.: Raven Press, 1987. – P. 513–526.
18. Nemeth S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine levels of intact and adrenalectomized rats // Horm. Metabol. Res. – 1978. – Vol. 10. – P. 144–147.
19. Praag H.M. van. Monoamines and depression // Pharmacopsychiatry. – 1969. – Vol. 2. – P. 151–160.
20. Randrup A., Braestrup C. Uptake inhibition of biogenic amines by newer antidepressant drugs: relevance to the dopamine hypothesis of depression // Psychopharmacology. – 1977. – Vol. 53. – P. 309–314.
21. Ressler K.J., Nemeroff C.B. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // Depression and Anxiety. – 2000. – Vol. 12, Suppl. 1. – P. 2–19.
22. Schildkraut J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence // Am. J. Psychiatry. – 1965. – Vol. 122. – P. 509–522.
23. World Health Organization. “Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Version I.O.”, Geneva, 1999.