

Stahl's Essential Psychopharmacology

Neuroscientific Basis and Practical Application

Fourth Edition

Stephen M. Stahl

Adjunct Professor of Psychiatry, University of California at San Diego, CA, USA;
Honorary Visiting Senior Fellow in Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK

with illustrations by

Nancy Muntner

Стивен М. Стал

ОСНОВЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Под редакцией
Дамира Криницкого

Перевод с английского
Нatalьи Войновой, Павла Золоторёва,
Дамира Криницкого, Ольги Макаревич,
Анны Мосиной, Татьяны Полтавской,
Весты Поляковой, Дарьи Простяковой,
Антонa Ященко



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	6
Предисловие к четвертому изданию на английском языке. <i>Перевод Дамира Криницкого</i>	8
Список сокращений и условных обозначений	11
Глава 1. Химическая нейротрансмиссия. <i>Перевод Весты Поляковой и Дамира Криницкого</i>	13
Глава 2. Транспортёры, рецепторы и ферменты в качестве мишеней действия психотропных препаратов. <i>Перевод Весты Поляковой и Дамира Криницкого</i>	42
Глава 3. Ионные каналы в качестве мишеней действия психотропных препаратов. <i>Перевод Дарьи Простяковой и Анны Мосиной</i>	68
Глава 4. Психоз и шизофрения. <i>Перевод Дамира Криницкого</i>	95
Глава 5. Антипсихотические препараты. <i>Перевод Натальи Войновой</i>	147
Глава 6. Расстройства настроения. <i>Перевод Анны Мосиной</i>	262
Глава 7. Антидепрессанты. <i>Перевод Ольги Макаревич</i>	311
Глава 8. Стабилизаторы настроения. <i>Перевод Антона Яценко</i>	405
Глава 9. Тревожные расстройства и анксиолитики. <i>Перевод Антона Яценко</i>	426
Глава 10. Хроническая боль и ее лечение. <i>Перевод Анны Мосиной</i>	461
Глава 11. Расстройства сна и бодрствования и их лечение. <i>Перевод Татьяны Полтавской и Павла Золоторёва</i>	487
Глава 12. Синдром дефицита внимания и гиперактивности и его лечение. <i>Перевод Павла Золоторёва</i>	518
Глава 13. Деменция и ее лечение. <i>Перевод Павла Золоторёва</i>	555
Глава 14. Импульсивность. Комппульсивность. Пристрастие. <i>Перевод Антона Яценко и Дамира Криницкого</i>	593
Рекомендуемая литература и избранные источники	638
Предметный указатель	649

Предисловие к изданию на русском языке

Эта книга меня потрясла! Стивен Стал, калифорнийский психиатр, профессор и автор международного бестселлера о психофармакологии, обладает редким даром рассказывать о сложных вещах простым и образным языком. Дидактический талант профессора Стала позволяет читателю постигать сложные научные концепции и знакомиться с современными теориями психофармакологии с легкостью чтения занимательного романа. В его книге лекарственные препараты предстают в виде героев сказок, развитие метаболических побочных эффектов сравнивается с ездой по автострате, а постсинаптические рецепторы говорят человеческим языком... Именно этот стиль изложения материала, яркие иллюстрации, детальное обсуждение тонкостей молекулярных процессов и их связей с клиническими феноменами делают учебник Стивена Стала уникальным. За более чем двадцатилетнюю историю своего существования эта книга выдержала четыре издания и несколько переводов на иностранные языки.

Читая «Основы психофармакологии», я испытывал воодушевление, которое постепенно превращалось в жгучее желание поделиться этим изданием со своими коллегами. Такая книга, несомненно, была бы интересна многим психиатрам, студентам и специалистам, работающим в сфере охраны психического здоровья. Но для того чтобы руководство стало доступно широкому кругу коллег в России и русскоговорящих странах, необходим был перевод, который потребовал бы значительных затрат времени и средств, и мне одному он был бы не под силу. Я поделился своими мыслями и желанием с коллегами, и через некоторое время получил позитивные отклики: молодые врачи из России, Беларуси и Украины — Наталья Войнова, Павел Золоторёв, Ольга Макаревич, Анна Мосина, Татьяна Полтавская, Веста Полякова, Дарья Простякова и Антон Ященко — также вдохновились идеей перевода и согласились посвятить нашему проекту немалую толику своего времени. Я хочу выразить глубокую благодарность всем переводчикам за их огромный труд. Продолжавшаяся в течение нескольких напряженных месяцев работа над переводом

оказалась не только интересной и полезной, но и поистине радостной. Радовало сознание того, что мы были способны объединиться и довести до конца столь важный проект, невзирая на то, что каждый работал на безвозмездной основе. В переводе «Основ психофармакологии» наверняка есть шероховатости, ведь книгу переводили врачи-энтузиасты, а не профессиональные переводчики. Не судите строго!

Второй и очень важной моей задачей был поиск издательства. Я искренне благодарен Сергею Кочеткову, в ту пору главному редактору издательства «ГЭОТАР-Медиа», за его интуицию и доверие: именно он дал мне положительный ответ и всячески поддерживал нашу команду в процессе работы.

Я хочу сердечно поблагодарить Николая Алипова, Юрия Осадшего и Алёну Третьякову, которые помогли с переводом целого ряда сложных предложений и терминологических конструкций. Я очень благодарен Анне Мосиной: помимо непосредственного участия в переводе книги, она помогла улучшить синтаксис переведенного материала, сделав текст еще более легким для восприятия. Я признателен Виталии Шолоховой и Павлу Ковалевскому, любезно согласившимся прочесть уже переведенные главы и предоставившим ценную обратную связь. Я также глубоко признателен всем тем, кто помогал советами в социальных сетях и в личном общении — Роману Беккеру, Владимиру Вдовиченко, Марии Гантман, Давиду Горгадзе, Сергею Зиматкину, Евгению Касьянову, Ивану Кашкарову, Надежде Кислой, Ольге Ластовкиной, Регине Насыровой, Анне Пашковец, Леониду Сироте, Марине Терехович, Алесе Толпеко, Сюзанне Харфманн, Андрею Цветкову, Валентину и Елене Шульман.

Выход данной книги в свет не был бы возможным без участия и поддержки всех вовлеченных в этот проект сотрудников издательства «ГЭОТАР-Медиа». Несмотря на то что автор этих строк затянул все возможные и невозможные сроки сдачи текста, сотрудники издательства относились к возникающим проблемам с терпением и пониманием. Особую признательность хочу выразить Виктории Никитюк — выпуска-

ющему редактору этой книги. Ее увлеченность своим делом, внимательное отношение к деталям, неизменная доброжелательность и умение создать непринужденную атмосферу поддерживали, вдохновляли и восхищали.

И, конечно же, всех нас в процессе работы над переводом этой книги поддерживали члены наших семей. Я хочу выразить глубочайшую благодарность моей матери — ее эмоциональная поддержка и душевное тепло были и остаются бесценными для меня.

Я уверен, что эта книга найдет своего читателя, который получит удовольствие от ее прочтения. Пусть знания, полученные из данного

руководства, окажут позитивное влияние на качество жизни ваших пациентов!

Дамир Криницкий

P.S. Большинство диагностических единиц в этом издании приводятся автором в соответствии с американским DSM (Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам), которое отличается от привычной русскоязычному читателю МКБ (Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем). Но различия в классификациях вряд ли усложнят понимание представленного материала. Приятного чтения!

В память о Дэниэле Фридмане —
наставнике, коллеге и научном отце
Кинди, Дженифер и Виктории

Предисловие к четвертому изданию на английском языке

Как вы уже заметили, четвертое издание «Основ психофармакологии» обрело новое оформление: формат страниц увеличился, а текст размещен теперь в двух колонках. Имевшая место в некоторых главах избыточность текста была устранена, добавлен существенный новый материал. При этом общий объем книги удалось сократить.

Отметим **наиболее важные изменения и дополнения**, которые были внесены в четвертое издание.

- Большая часть материала фундаментальных нейронаук была интегрирована в клинические главы, что позволило сократить число вводных глав, освещающих базовые вопросы.

- Глава о психозе была основательно пересмотрена, и теперь в ней более детально рассмотрены особенности работы нейронных контуров при шизофрении, а также роль глутамата, геномики и нейровизуализации.

- Одна из наиболее основательно пересмотренных глав — это глава об антипсихотических препаратах, которая теперь включает:

- ♦ новое обсуждение и иллюстрации, объясняющие воздействие атипичных антипсихотических препаратов на серотониновые, дофаминовые и глутаматные нейронные контуры;

- ♦ обсуждение роли $5HT_7$ -, $5HT_{2C}$ -рецепторов и адренергических α_1 -рецепторов в механизмах действия некоторых атипичных антипсихотических препаратов;

- ♦ новые изображения, демонстрирующие свойства связывания 17 антипсихотических препаратов;

- ♦ разделение известных атипичных антипсихотиков на:

- ▶ «пины»;
- ▶ «доны»;
- ▶ два «пипа»;

- ▶ «рип»;

- ♦ описание нескольких новых антипсихотических препаратов:

- ▶ илоперидон[®] (фанапт[®]);
- ▶ азенапин (Сафрис[®]);
- ▶ луразидон (Латуда[®]);

- ♦ подробное освещение вопроса замены одного антипсихотического препарата на другой;

- ♦ новые идеи относительно применения высоких доз и полипрагмазии при терапевтической резистентности и проявлениях насилия;

- ♦ описание новых антипсихотических препаратов, находящихся на стадии разработки:

- ▶ брекспипразол[®] (на момент издания перевода этой книги на русский язык данный препарат уже зарегистрирован в США. — *Примеч. ред.*);

- ▶ карипразин[®] (на момент издания перевода этой книги на русский язык данный препарат уже зарегистрирован в США. — *Примеч. ред.*);

- ▶ селективные ингибиторы обратного захвата глицина (СИОЗГ, например битопертин[®] [RG1678], Org25935, SSR103800).

- В главе, посвященной расстройствам настроения, больше внимания уделяется роли стресса, нейронных контуров и генетики.

- Главы, посвященные антидепрессантам и стабилизаторам настроения, содержат теперь:

- ♦ новое обсуждение и иллюстрации, посвященные циркадным ритмам;

- ♦ обсуждение роли мелатониновых рецепторов, серотониновых $5HT_{1A}$ -, $5HT_{2C}$ -, $5HT_3$ - и $5HT_7$ -рецепторов, а также глутаматных NMDA-рецепторов в механизмах действия некоторых антидепрессантов;

- ♦ описание нескольких новых антидепрессантов:

- ▶ агомелатин (Вальдоксан[®]);

- ▶ вилазодон[®] (вибрид[®]);
- ▶ вортиоксетин (LuAA21004) (на момент издания перевода этой книги на русский язык данный препарат уже зарегистрирован в РФ под торговым названием Бринтелликс[®]. — *Примеч. ред.*);
- ▶ кетамин (быстрое начало действия при терапевтической резистентности).
- Глава, посвященная тревоге, содержит теперь описания теорий обусловливания, погашения и реконсолидации страха. Обсессивно-компульсивное расстройство перенесено в главу об импульсивности.
- В главе о боли теперь рассматривается также и нейропатическая боль.
- Глава, посвященная расстройствам сна и бодрствования, содержит более подробное обсуждение роли мелатонина, орексиновых путей и орексиновых рецепторов. Обсуждаются также новые лекарственные препараты, воздействующие на орексиновые рецепторы и являющиеся их антагонистами:
 - ◆ сурворексант/МК-6096;
 - ◆ алморексант[®];
 - ◆ SB-649868.
- В главе об СДВГ рассматривается роль норадреналина и дофамина в «настройке» пирамидных нейронов префронтальной коры. Также обсуждаются новые лекарственные препараты, такие как:
 - ◆ гуанфацин ER (интунив[®]);
 - ◆ лиздексамфетамин[®] (вивансе[®]).
- Основательному пересмотру подверглась глава о деменции, где теперь обсуждаются новые диагностические критерии болезни Альцгеймера, а также:
 - ◆ использование данных о биомаркерах для постановки диагноза:
 - ▶ концентрация β-амилоидных пептидов и τ-белков в спинномозговой жидкости;
 - ▶ выявление амилоида с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ);
 - ▶ результаты позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ);
 - ▶ результаты структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ);
 - ◆ находящиеся на стадии разработки новые лекарственные препараты, воздействующие на амилоидные бляшки, клубки и τ-белки:
 - ▶ вакцины и препараты иммунотерапии (например, бапинеизумаб[®], соланезумаб[®], кренезумаб[®]), внутривенные иммуноглобулины;
 - ▶ ингибиторы γ-секретазы (например, семагастат[®]);
 - ▶ ингибиторы β-секретазы (например, LY2886721, SCH 1381252, CTS21666 и др.).
- Глава об импульсивности, компульсивности и пристрастии в четвертом издании также является одной из наиболее основательно пересмотренных:
 - ◆ раздел о злоупотреблении психоактивными веществами был значительно расширен, также описан целый ряд так называемых импульсивно-компульсивных расстройств — предполагается, что механизмы развития всех эти нарушений связаны с одними и теми же нейронными контурами головного мозга:
 - ▶ нейронные контуры импульсивности и системы вознаграждения (вентральная часть полосатого тела);
 - ▶ нейронные контуры компульсивности и привычек, включая пристрастия к психоактивным веществам и поведенческие пристрастия (дорсальная часть полосатого тела);
 - ▶ механизм побуждений, «восходящих» от полосатого тела, и «нисходящий» механизм подавляющего контроля со стороны префронтальной коры;
 - ◆ обновлены данные о нейробиологии и доступных методах лечения пристрастий к психоактивным веществам (психостимуляторы, никотин, алкоголь, опиоиды, галлюциногены и др.);
 - ◆ описаны поведенческие пристрастия:
 - ▶ новый крупный раздел, посвященный расстройствам пищевого поведения и пристрастию к пище, включающий описание роли гипоталамических нейронных контуров и новых лекарственных препаратов для лечения ожирения:
 - ◆ лоркасерин[®] (белвик[®]);
 - ◆ фентермин[®]/топирамат ER (ксимия[®]);
 - ◆ бупропион/налтрексон (контрав[®]);
 - ◆ зонисамид/налтрексон;
 - ▶ рассмотрено ОКР и связанные с ним состояния;
 - ▶ обсуждаются патологический гэмблинг, импульсивные проявления насилия, мания, СДВГ и многие другие расстройства.
- Одним из ключевых вопросов в этом издании стало понятие об **эндофенотипах симптомов** или психопатологических дименсиях (размерностях), которые характерны для множества разнообразных синдромов. Наиболее ярким при-

мером, раскрывающим это понятие, могут стать многочисленные расстройства импульсивности/компульсивности, поскольку импульсивность и/или компульсивность характерны для множества психических расстройств — эти дименсии «дрейфуют» трансдиагностически, не делая поправки на категории принятых диагностических классификаций. Будущее психиатрии — это соотнесение эндофенотипов симптомов с предполагаемыми нарушениями функционирования нейронных контуров головного мозга, регулируемых генами, окружающей средой и нейромедиаторами. По всей видимости, неэффективность обработки информации в этих нейронных контурах головного мозга обуславливает возникновение симптомов, имеющих место при различных психических расстройствах. Воздействие на такие симптомы можно оказать с помощью психотропных лекарственных препаратов. Даже в DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* — *Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам*, разработанное Американской психиатрической ассоциацией) признается справедливость этой концепции, которая называется исследовательскими критериями доменов (RDoC, Research Domain Criteria). Исходя из этой позиции, импульсивность и компульсивность можно рассматривать в качестве психопатологических доменов. Примерами других доменов являются настроение, познавательные процессы, тревога, мотивация и прочие. В каждой главе четвертого издания обсуждаются взаимосвязи симптомов и нейронных контуров, а также то, каким образом следует применять знания о психопатологических доменах, чтобы стать грамотным с нейробиологической точки зрения психофармакологом и индивидуально подбирать лечение для конкретных пациентов.

Неизменным в четвертом издании остался присущий трем предыдущим изданиям **дидактический стиль**. В этой книге предпринимается попытка представления основ психофармакологии в **упрощенной и легко воспринимаемой форме**. Рассматриваются современные представления о механизмах, лежащих в основе психических расстройств, а также о механизмах действия лекарственных препаратов. Как и в предыдущих изданиях, здесь отсутствуют ссылки на

оригинальные статьи — есть ссылки на учебники, обзоры и лишь на несколько избранных оригинальных работ. Для каждой главы есть небольшой список рекомендованной литературы. Представленный в книге материал готовит читателя к дальнейшему ознакомлению с более сложными учебниками, а также со специализированной профессиональной литературой.

Организация информации по-прежнему следует принципам **программируемого обучения**: как известно, повторение и использование различных способов получения информации способствуют лучшему запоминанию материала. Поэтому начинать работу с этой книгой рекомендуется с просмотра цветных иллюстраций и подписей к ним от начала до конца книги. Практически все, что описано в тексте, раскрывается также на иллюстрациях. После просмотра всех иллюстраций во всех главах читателю рекомендуется вернуться к началу книги и прочитать весь текст, одновременно просматривая иллюстрации. После того как текст будет прочитан, всю книгу можно будет быстро пересмотреть, просто обратившись к цветным иллюстрациям. Такой подход к работе с материалами в определенной степени обеспечит программированное обучение за счет включения элементов повторения, а также за счет перехода на визуальное обучение посредством графики. Хочется надеяться, что материал, усвоенный благодаря иллюстрациям, будет способствовать закреплению представленных в тексте абстрактных понятий, особенно для тех читателей, которые в первую очередь являются «учениками-визуалами» (то есть теми, кто лучше запоминает информацию, представленную в форме изображений, нежели в форме текста). Для тех читателей, которые уже хорошо знакомы с психофармакологией, эта книга будет легкой в прочтении.

Для наук о психическом здоровье и нейронаук наступили невероятно захватывающие времена. Надеюсь, что читатели смогут оценить это. Применение современных лекарственных препаратов — не единственное, что есть у клиницистов. Появилась удивительная возможность предвидеть лекарственные препараты будущего, которые смогут изменить психофармакологию. Примите же мои наилучшие пожелания в связи с первым шагом в этом увлекательном путешествии.

Стивен М. Стал

Список сокращений и условных обозначений

♣	— торговое название лекарственного средства	ПЗНК	— потенциал-зависимый натриевый канал
⌘	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации	ПОМК	— проопиомеланокортин
⊗	— лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек	ПТСР	— посттравматическое стрессовое расстройство
α-МСГ	— α-меланоцитстимулирующий гормон	ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
АИОЗС	— антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина	РНК	— рибонуклеиновая кислота
АОР	— антагонист орексиновых рецепторов	СДВГ	— синдром дефицита внимания и гиперактивности
АОРДД	— антагонист орексиновых рецепторов двойного действия	СИОЗН	— селективный ингибитор обратного захвата норадреналина
АТФаза	— аденозинтрифосфатаза	СИОЗС	— селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ФДГ-ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография с использованием фтордезоксиглюкозы
ВМПФК	— вентромедиальная префронтальная кора	фМРТ	— функциональная магнитно-резонансная томография
ГАМК	— γ-аминомасляная кислота	цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ГОМК	— γ-оксимасляная кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ГТР	— генерализованное тревожное расстройство	ЧАИОЗС	— частичные агонисты/ингибиторы обратного захвата серотонина
ДЛПФК	— дорсолатеральная префронтальная кора	5НТ (5-hydroxytryptamine)	— 5-гидрокситриптами́н (серотонин)
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	АМРА (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid)	— α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
ДОФА	— диоксифенилаланин	BDNF (brain-derived neurotrophic factor)	— нейротрофический фактор головного мозга
ИМАО	— ингибитор моноаминоксидазы	CB1 (cannabinoid 1 receptor)	— каннабиноидный рецептор 1-го типа
ИОЗН	— ингибитор обратного захвата норадреналина	COMT (catechol-O-methyl transferase)	— катехол-О-метилтрансфераза
ИОЗНД	— ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина	CR (controlled release)	— препарат с контролируемым высвобождением
ИОЗСН	— ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	CYP (cytochrome P450)	— цитохром P450
МАО	— моноаминоксидаза	DAO (D-amino acid oxidase)	— оксидаза D-аминокислот
МКБ	— Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем	DAOA (D-amino acid oxidase activator)	— активатор оксидазы D-аминокислот
МРТ	— магнитно-резонансная томография	DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)	— Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам; разработа-
НАМ	— негативный аллостерический модулятор		
ОКР	— обсессивно-компульсивное расстройство		
ПАМ	— позитивный аллостерический модулятор		
ПЗКК	— потенциал-зависимый кальциевый канал		

публикуется и издается Американской психиатрической ассоциацией	препаратов Соединенных Штатов Америки
EAAT (excitatory amino acid transporter) — транспортёр возбуждающих аминокислот	IR (immediate release) — препарат с немедленным высвобождением
ER (extended release) — препарат с замедленным высвобождением	MDMA — 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин
FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных	MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) — метилентетрагидрофолатредуктаза
	NMDA — N-метил-D-аспартат
	PCP — фенциклидин
	VMAT (vesicular monoamine transporter) — везикулярный транспортёр моноаминов
	XR (extended release) — препарат с замедленным высвобождением

Химическая нейротрансмиссия

Анатомические и химические основы нейротрансмиссии 13

Принципы химической нейротрансмиссии 17

Нейромедиаторы 17

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная 18

Электросекреторное сопряжение 21

Каскады передачи сигнала 22

Обзор 22

Формирование вторичного мессенджера 24

От вторичного мессенджера

к фосфопротеиновым мессенджерам 26

От вторичного мессенджера к фосфопротеиновому каскаду, запускающему экспрессию генов 30

Каким образом нейротрансмиссия запускает экспрессию генов? 32

Молекулярные механизмы экспрессии генов 32

Эпигенетика 37

Каковы молекулярные механизмы эпигенетики? 38

Как эпигенетика сохраняет или изменяет статус-кво? 39

Заключение 40

Современная психофармакология — это во многом история о химической нейротрансмиссии. Каким образом лекарственные препараты воздействуют на головной мозг? Как различные заболевания влияют на центральную нервную систему (ЦНС)? Как прием психотропных лекарственных препаратов отражается на поведении? Для того, чтобы это понять, необходимо свободно разговаривать на языке химической нейротрансмиссии и понимать ее принципы. Тот, кто изучает психофармакологию, не может позволить себе недооценить важность этого факта. Данная глава формирует фундамент всей книги и является своего рода дорожной картой для путешествия по одному из самых интересных направлений современных нейронаук, изучающему влияние психических расстройств и лекарственных препаратов на ЦНС.

Анатомические и химические основы нейротрансмиссии

Что представляет собой нейротрансмиссия? Нейротрансмиссию можно описать анатомически, химически и электрически. *Анатомической* основой нейротрансмиссии являются нейроны (рис. 1.1–1.3) и соединения между ними, называемые синапсами (рис. 1.4). Это так называемая *анатомическая составляющая* нервной системы,

представляющая собой комплекс «смонтированных» синаптических соединений между нейронами наподобие миллионов телефонных проводов внутри тысяч кабелей. С этой точки зрения головной мозг представляет собой сложную электросхему, направляющую электрические импульсы в места подключения «проводов» (то есть к синапсам). Синапсы могут сформироваться на любых частях нейрона: не только на дендритах, как аксо-дендритические синапсы, но также и на теле клетки (соне) — так называемые аксосоматические синапсы, и даже между двумя аксонами (аксо-аксональные синапсы) (см. рис. 1.2). Такие синапсы называют «асимметричными», поскольку их структура позволяет функционировать лишь в одном направлении, а именно в антероградном: от аксона первого нейрона к дендриту, телу или аксону второго нейрона (см. рис. 1.2 и 1.3). Это означает, что существуют пресинаптические элементы, которые отличаются от постсинаптических (см. рис. 1.4). Говоря более конкретно, нейромедиатор упакован в пресинаптическом нервном окончании, словно боеприпасы в заряженном ружье, которое впоследствии выстреливает в постсинаптический нейрон и поражает свою цель — рецепторы.

Нейроны в головном мозге осуществляют химические взаимодействия друг с другом. Головной мозг человека состоит из десятков миллиар-

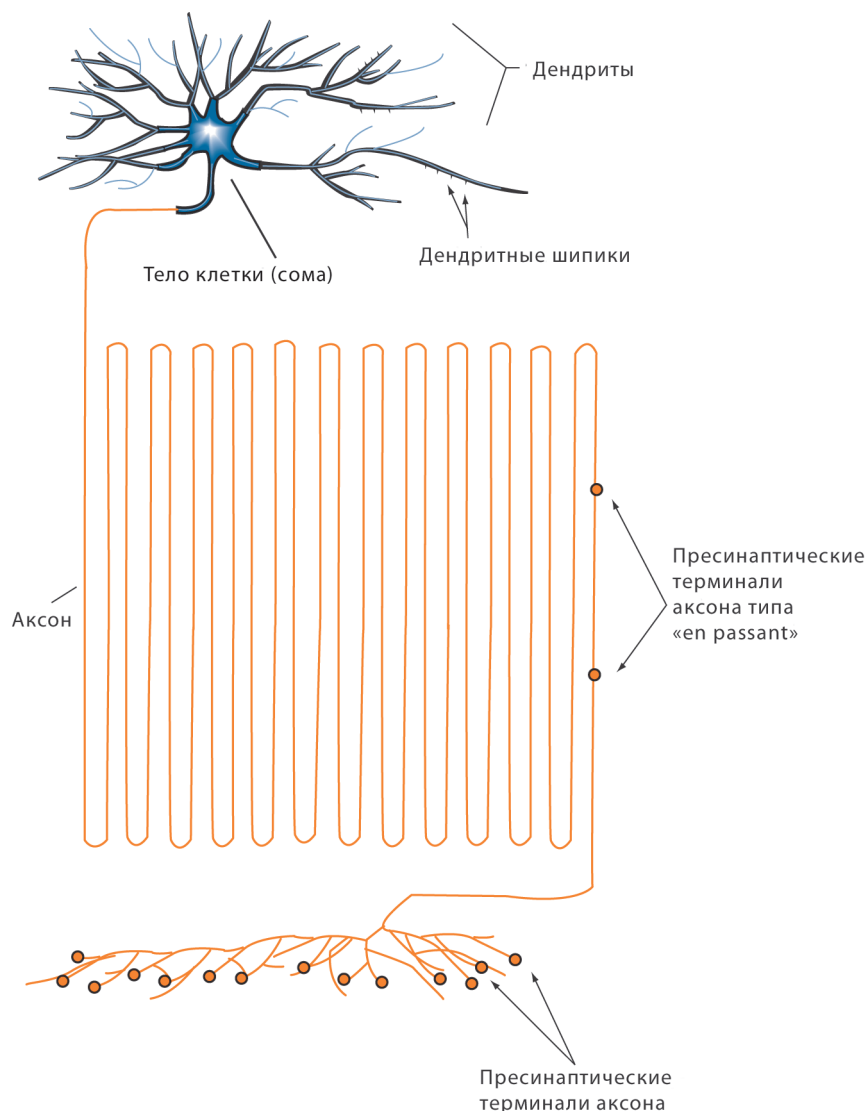


Рис. 1.1. Общая структура нейрона. На данном рисунке в концептуальной форме представлена общая структура нейрона. Все нейроны имеют клеточное тело, называемое сомой, которое является «командным центром» всего нейрона и содержит в себе ядро клетки. Также все нейроны структурно приспособлены как к получению, так и к отправлению информации. Нейроны отправляют информацию по аксонам, которые образуют пресинаптические терминали на своем протяжении (терминали типа «en passant») или на своих окончаниях

дов нейронов, при этом каждый нейрон связан с тысячами других. Таким образом, головной мозг насчитывает триллионы специализированных соединений, называемых синапсами. Нейроны могут иметь различные размеры, длину и форму, что и определяет их функции. Наряду с этим, локализация в головном мозге также играет свою роль в определении функции, которую нейрон выполняет. При неисправности некоторых нейронов могут возникать поведенческие симптомы. При воздействии на функции нейронов психотропными препаратами симптомы могут частично ослабевать, усиливаться или появляться.

Общая структура нейрона. Хотя в данном учебнике нейроны часто изображаются в их

общем виде (как это показано на рис. 1.1–1.3), важно понимать, что многие нейроны имеют свое уникальное строение, зависящее от локализации в мозге и выполняемой функции. Все нейроны имеют клеточное тело (называемое сомой) и дендриты. С помощью дендритов нейроны получают информацию от других нервных клеток — иногда это происходит с помощью дендритных шипиков, но чаще благодаря причудливо ветвящемуся «дереву» дендритов (см. рис. 1.2). Еще нейроны имеют такие образования, как аксоны, с помощью которых они посылают информацию к другим нейронам. Аксон формирует пресинаптические терминали на своем протяжении (терминали типа en passant,

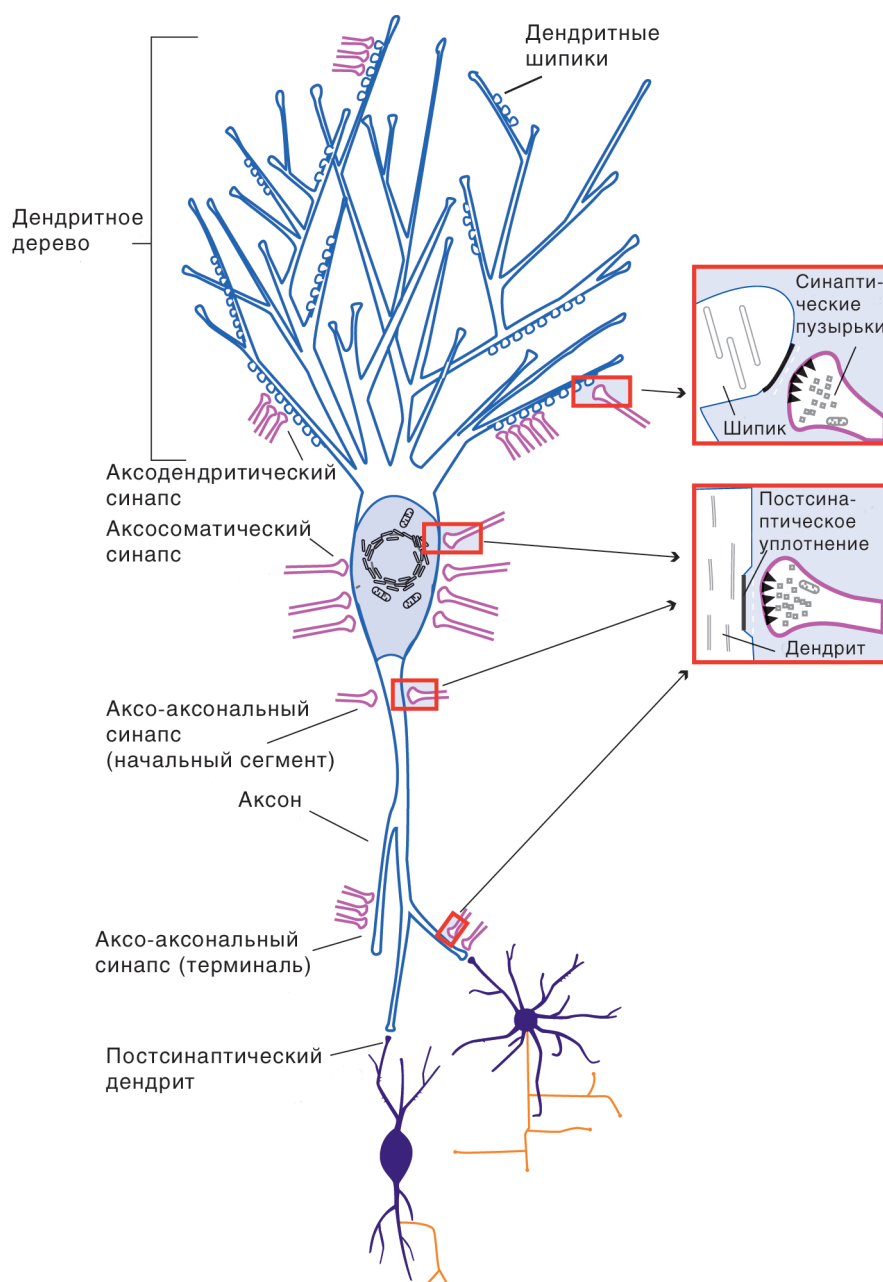


Рис. 1.2. Аксодендритические, аксосоматические и аксо-аксональные соединения. После завершения своей миграции, нейроны образуют синапсы. Как показано на рисунке, синаптические связи могут формироваться не только между аксоном и дендритом двух разных нейронов (аксодендритические), но также между аксоном и сомой (аксосоматические), либо между аксонами двух нейронов (аксо-аксональные). Взаимодействие происходит в антероградном направлении: от аксона первого нейрона к дендриту, соме или аксону второго нейрона

называемые также попутными терминалями, см. рис. 1.1), или на своих окончаниях (пресинаптические аксонные терминали, см. рис. 1.1–1.4).

Нейротрансмиссия имеет *анатомическое* оснащение, но по своей сути она является весьма изящным химическим механизмом. В дополнение к анатомической составляющей нервной системы существует ее *химическая составляющая*, формирующая *химическую* основу нейротрансмиссии, благодаря которой сигналы кодируются,

декодируются, преобразовываются и отправляются по своему пути. Для того чтобы понять, каким образом психотропные препараты осуществляют свое действие, необходимо разобраться в принципах химической нейротрансмиссии, поскольку данные препараты воздействуют на ее ключевые молекулы. Целенаправленное воздействие лекарственных препаратов на конкретные химические участки, оказывающие влияние на нейротрансмиссию, обсуждается в главах 2 и 3.

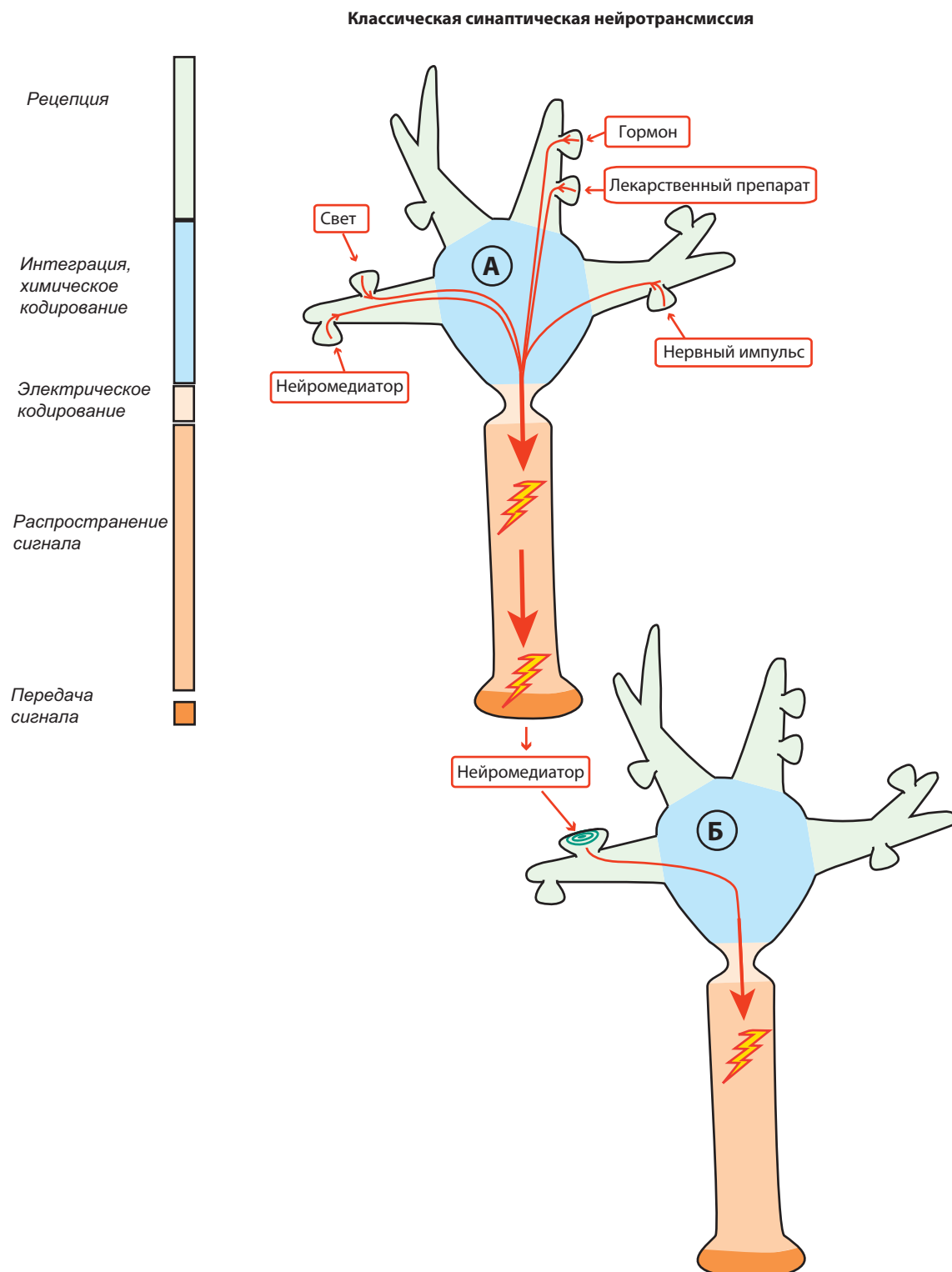


Рис. 1.3. Классическая синаптическая нейротрансмиссия. В случае классической синаптической нейротрансмиссии стимуляция пресинаптического (А) нейрона (нейромедиатором, светом, лекарственными препаратами, гормонами, нервными импульсами) приводит к возникновению электрических импульсов, которые направляются к терминали аксона. Затем эти электрические импульсы приводят к высвобождению химических мессенджеров, которые осуществляют стимуляцию рецепторов постсинаптического (Б) нейрона. Таким образом, передача сигнала *внутри* нейрона может быть электрической, но взаимодействие между нейронами является химическим

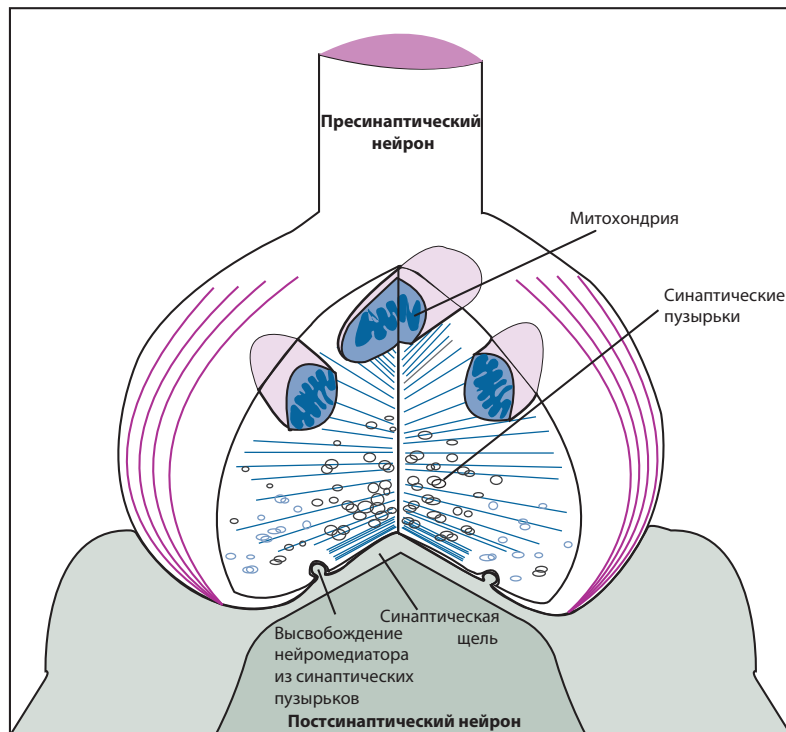


Рис. 1.4. Увеличенный синапс. На данном рисунке представлено увеличенное изображение синапса с целью наглядной демонстрации специализированных структур, которые обеспечивают химическую нейротрансмиссию. Пресинаптический нейрон направляет окончание своего аксона к постсинаптическому нейрону для формирования синапса. Энергия, необходимая для нейротрансмиссии, начинающейся в пресинаптическом нейроне, обеспечивается находящимися здесь митохондриями. Химические нейромедиаторы хранятся в маленьких пузырьках и готовы к высвобождению после прохождения электрического разряда по пресинаптическому нейрону. Синаптическая щель — это пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами; она содержит белки и «строительные леса», а также молекулярные формы «синаптического клея» для укрепления связи между нейронами. Рецепторы располагаются по обе стороны этой щели и являются ключевыми элементами химической нейротрансмиссии

Понимание химической составляющей нервной системы также является необходимым условием для того, чтобы стать нейробиологически грамотным врачом, способным применять в клинической практике знания о новых захватывающих открытиях в области организации нейронных контуров головного мозга, функциональной нейровизуализации и генетики, что в конечном итоге позволяет улучшить качество диагностики и лечения психических расстройств. В данной книге рассматриваются химические особенности нейротрансмиссии в различных областях головного мозга, а также обсуждается связь этих особенностей с отдельными психическими расстройствами и лечением различными психотропными препаратами. В оставшейся части книги обсуждаются химические принципы нейротрансмиссии в отдельных областях головного мозга, а также то, как эти принципы могут быть применимы к различным психическим расстройствам. Кроме того, в книге обсуждается лечение психических расстройств с помощью различных психотропных препаратов.

Принципы химической нейротрансмиссии

Нейромедиаторы

В головном мозге существует более десятка известных или предполагаемых нейромедиаторов. Психиатру особенно важно знать о шести ключевых нейротрансмиттерных системах, которые являются мишенями для психотропных препаратов. Это системы следующих нейромедиаторов:

- серотонин;
- норадреналин;
- дофамин;
- ацетилхолин;
- глутамат;
- ГАМК (γ -аминомасляная кислота).

Каждый из этих нейромедиаторов подробно рассматривается в клинических главах, которые посвящены отдельным группам лекарственных препаратов, воздействующих на соответствующие нейротрансмиттерные системы. Другие

столь же важные нейромедиаторы и нейромодуляторы, такие как гистамин, а также различные нейропептиды и гормоны, будут кратко упомянуты в соответствующих главах учебника.

Некоторые нейромедиаторы весьма схожи с лекарственными препаратами и были названы «фармакопеей Бога». К примеру, хорошо известно, что мозг способен вырабатывать свой собственный морфин (то есть β -эндорфин) и собственную марихуану (то есть анандамид). Головной мозг может производить даже свои собственные антидепрессанты, анксиолитики и галлюциногены. Лекарственные препараты часто имитируют действие естественных нейромедиаторов. При этом некоторые нейромедиаторы были открыты позже, чем их искусственные аналоги. Так, морфин использовали в клинической практике до открытия β -эндорфина, марихуану курили задолго до открытия каннабиноидных рецепторов и анандамида; бензодиазепиновые препараты диазепам и алпразолам назначались еще до того, как стало известно о бензодиазепиновых рецепторах; антидепрессанты амитриптилин и флуоксетин вошли в клиническую практику прежде, чем были выяснены молекулярные механизмы транспорта серотонина. Сказанное подчеркивает тот факт, что подавляющее большинство воздействующих на ЦНС препаратов влияет на нейротрансмиссию. Более того, в некоторых случаях такое воздействие может имитировать естественные процессы, при которых головной мозг использует собственные химические соединения.

Получение любым нейроном входящего сигнала может осуществляться с помощью множества различных нейромедиаторов, поступающих из множества различных нейронных контуров [нейронный контур (англ. neural circuit) — это малая группа взаимодействующих в строго определенной последовательности нейронов, обрабатывающая определенный вид информации и отвечающая за обеспечение определенной функции. — *Примеч. ред.*]. Важно понимать, каким образом сигнал поступает в нейроны действующих контуров, поскольку это знание может обеспечить рациональную основу для выбора и комбинирования лекарственных препаратов. Данная тема будет подробно рассматриваться в главах, посвященных различным психическим расстройствам. Такая организация материала обусловлена тем, что современному психофармакологу может быть необходимо воздействие на нейроны конкретных контуров для того, чтобы повлиять на аномальную нейротрансмиссию у пациентов с психическими расстройствами. Сети нейронов отправляют и получают информацию посредством различных

нейротрансмиттерных систем, поэтому использование при лечении пациентов с психическими расстройствами множества препаратов с различными механизмами действия может оказаться не просто целесообразным, но и абсолютно необходимым. Это особенно актуально в том случае, когда отдельный препарат, воздействующий на один нейротрансмиттерный механизм, оказывается неэффективным в устранении симптомов.

Нейротрансмиссия: классическая, ретроградная и объемная

Классическая нейротрансмиссия начинается с электрического процесса, в ходе которого нейроны посылают электрические импульсы из одной части клетки в другую с помощью своих аксонов (см. нейрон А на рис. 1.3). Однако эти электрические импульсы не «перепрыгивают» непосредственно на другие нейроны. Суть классической нейротрансмиссии между нейронами заключается в том, что один нейрон направляет к рецепторам второго нейрона химического посланника, называемого нейромедиатором (см. синапс между нейронами А и Б на рис. 1.3). В основном (но не всегда) это происходит в местах синаптических соединений. В головном мозге человека каждый из сотен миллиардов нейронов образует тысячи синапсов с другими нейронами, что в результате дает около триллиона химических синапсов.

Связь между всеми этими нейронами в синапсах является химической, а не электрической. То есть электрический импульс из первого нейрона преобразуется в химический сигнал в синапсе между ним и вторым нейроном. Это происходит благодаря процессу, который называется электросекреторным сопряжением и является первым этапом химической нейротрансмиссии. Данный процесс происходит преимущественно в одном направлении: от терминали *пресинаптического* аксона ко второму, *постсинаптическому*, нейрону (см. рис. 1.2 и 1.3). В конечном итоге нейротрансмиссия продолжается во втором нейроне. Происходит это либо путем преобразования химической информации от первого нейрона обратно в электрический импульс, либо более изящно, когда химическая информация от первого нейрона запускает каскад дальнейших реакций во втором нейроне, что приводит к изменению его молекулярного и генетического функционирования (см. рис. 1.3).

Интересным поворотом в изучении нейротрансмиссии оказался тот факт, что постсинаптические нейроны могут также «ответить» их пресинаптическим нейронам. Это происходит

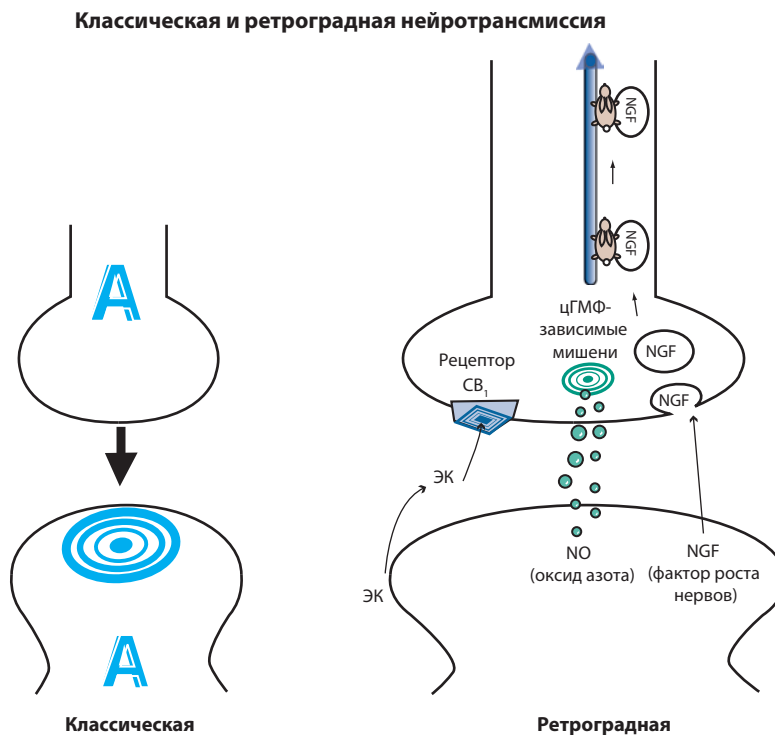


Рис. 1.5. Ретроградная нейротрансмиссия. Не вся нейротрансмиссия осуществляется по классическому anterogradному пути, то есть сверху вниз, от пресинаптического нейрона к постсинаптическому (слева). Постсинаптические нейроны могут связываться с пресинаптическими нейронами снизу вверх за счет ретроградной нейротрансмиссии, осуществляемой в направлении от постсинаптического нейрона к пресинаптическому (справа). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально продуцируются в качестве ретроградных. К ним относятся: эндоканнабиноиды (ЭК, или «эндогенная марихуана»), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, а затем высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор 1-го типа (CB₁, cannabinoid 1 receptor); газообразный нейромедиатор — оксид азота (NO), синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической, где он взаимодействует с цГМФ-зависимыми мишенями (цГМФ, циклический гуанозинмонофосфат); нейротрофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor), который высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону, где захватывается в везикулы и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом

за счет *ретроградной нейротрансмиссии* от второго нейрона к первому по синапсу между ними (рис. 1.5, правая часть). В некоторых синапсах отдельные нейромедиаторы изначально вырабатываются в качестве ретроградных. К ним относятся эндоканнабиноиды (также известные как эндогенная марихуана), которые синтезируются в постсинаптическом нейроне, высвобождаются и путем диффузии направляются к пресинаптическим каннабиноидным рецепторам, таким как каннабиноидный рецептор 1-го типа, или CB₁ (cannabinoid 1 receptor) (см. рис. 1.5, правая часть). Другой ретроградный нейромедиатор — это газообразный NO, или оксид азота, синтезируемый постсинаптически, а затем диффундирующий от постсинаптической мембраны к пресинаптической, где он взаимодействует с цГМФ-зависимыми мишенями (цГМФ, циклический гуанозинмонофосфат) (см. рис. 1.5, пра-

вая часть). Третья группа ретроградных нейромедиаторов включает в себя нейротрофические факторы, такие как NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов). NGF высвобождается из постсинаптических участков и диффундирует к пресинаптическому нейрону, где захватывается в пузырьки и за счет систем ретроградного транспорта направляется к ядру клетки, где взаимодействует с геномом (см. рис. 1.5, правая часть). Что сообщают эти ретроградные нейромедиаторы пресинаптическому нейрону и как это видоизменяет или регулирует связь между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами? Поиск ответов на эти вопросы лежит в основе активных научных исследований.

Помимо «обратной», или ретроградной, нейротрансмиссии в синапсах известно еще и о такой нейротрансмиссии, которая вообще не нуждается в синапсах! Нейротрансмиссия

без синапсов носит название *объемной (экстрасинаптической) нейротрансмиссии*, или *внесинаптической диффузной нейротрансмиссии* (примеры показаны на рис. 1.6–1.8). Химические мессенджеры (посредники), отправленные одним нейроном другому, могут путем диффузии распространяться к отдаленным от синапса участкам (см. рис. 1.6). Таким образом, нейротрансмиссия может возникнуть в любом

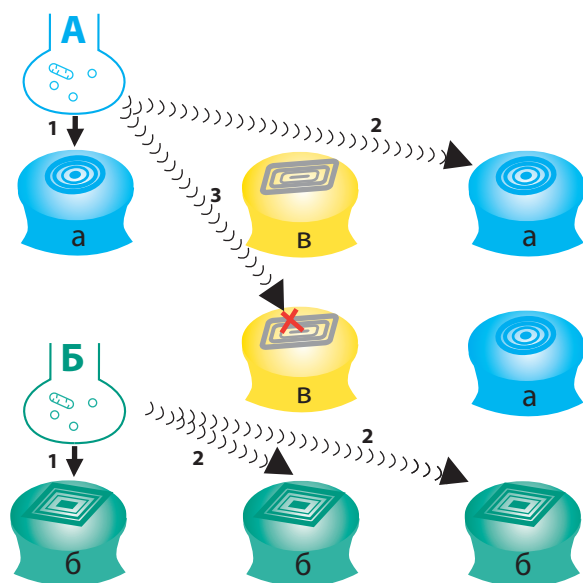


Рис. 1.6. Объемная нейротрансмиссия. Нейротрансмиссия также может осуществляться без участия синапса; такой процесс называется объемной нейротрансмиссией или внесинаптической диффузией. На данном рисунке два синапса (нейроны А и Б), показаны взаимодействующими (стрелки 1) с соответствующими им постсинаптическими рецепторами (а и б). Тем не менее также существуют рецепторы для нейромедиатора а, нейромедиатора б и нейромедиатора в, которые расположены отдаленно от синаптических соединений. Если нейромедиаторы а или б смогут диффундировать от своих синапсов до того, как окажутся разрушенными, то они будут способны взаимодействовать с другими соответствующими рецепторными участками, отдаленными от их собственных синапсов (стрелки 2). Если нейромедиаторы а или б встретятся с другим видом рецептора, который не сможет их распознать (рецептор в), то они не станут взаимодействовать с этим рецептором, даже если доберутся до него путем диффузии (стрелка 3). Таким образом, химический мессенджер, отправленный одним нейроном к другому, может путем диффузии распространяться к отдаленным от синапса участкам. Нейротрансмиссия может возникнуть в совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии соответствующего нейромедиатора. Это аналогично современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи. Данный феномен является одним из свойств химической составляющей нервной системы, при этом такую нейротрансмиссию можно сравнить с химическим «порывом ветра». Таким образом, головной мозг — это не только набор проводов, но еще и изысканный «химический суп»

совместимом рецепторе в пределах радиуса диффузии нейромедиатора, подобно современным сотовым телефонам, которые функционируют в пределах радиуса действия вышки сотовой связи (см. рис. 1.6). Данный феномен является одним из свойств химической составляющей нервной системы, при этом такую нейротрансмиссию можно сравнить с химическим «порывом ветра». Стало быть, головной мозг — это не только набор проводов, но еще и изысканный «химический суп» (см. рис. 1.6–1.8). Химическая составляющая нервной системы играет очень важную роль в опосредовании действий лекарственных препаратов, взаимодействующих с различными рецепторами к нейромедиаторам. Дело в том, что лекарственные препараты будут осуществлять свое действие везде, где есть соответствующие рецепторы, а не только там, где эти рецепторы иннервируются синапсами, являющимися частью анатомической составляющей нервной системы. Вполне возможно, что модификация объемной нейротрансмиссии в нейронах головного мозга является одним из основных механизмов действия некоторых психотропных препаратов.

Хорошим примером объемной нейротрансмиссии является действие дофамина в префронтальной коре. В данной области мозга очень мало транспортных насосов обратного захвата дофамина (дофаминовые транспортёры), их недостаточно для прекращения действия дофамина, высвободившегося в префронтальной коре в ходе нейротрансмиссии. В других областях мозга положение дел обстоит совсем иначе: так, например, в полосатом теле насосы обратного захвата дофамина присутствуют в избыточном количестве. Таким образом, в ходе дофаминовой нейротрансмиссии в синапсе префронтальной коры дофамин свободно выходит за пределы этого синапса и диффундирует к соседним дофаминовым рецепторам, стимулируя их, даже если в этих местах нет синапсов (см. рис. 1.7).

Чтобы обратиться к другому важному примеру объемной нейротрансмиссии, следует рассмотреть ауторецепторы моноаминовых нейронов (см. рис. 1.8). На соматодендритном конце нейрона (верхушки нейронов на рис. 1.8) располагаются ауторецепторы, которые ингибируют высвобождение нейромедиатора из аксонального конца нейрона (нижняя часть нейронов на рис. 1.8). Хотя некоторые возвратные коллатерали аксонов и другие моноаминовые нейроны могут непосредственно иннервировать соматодендритные рецепторы, эти так называемые соматодендритные ауторецепторы также получают нейромедиатор, высвободившийся из дендрита (см. рис. 1.8, средняя и правая

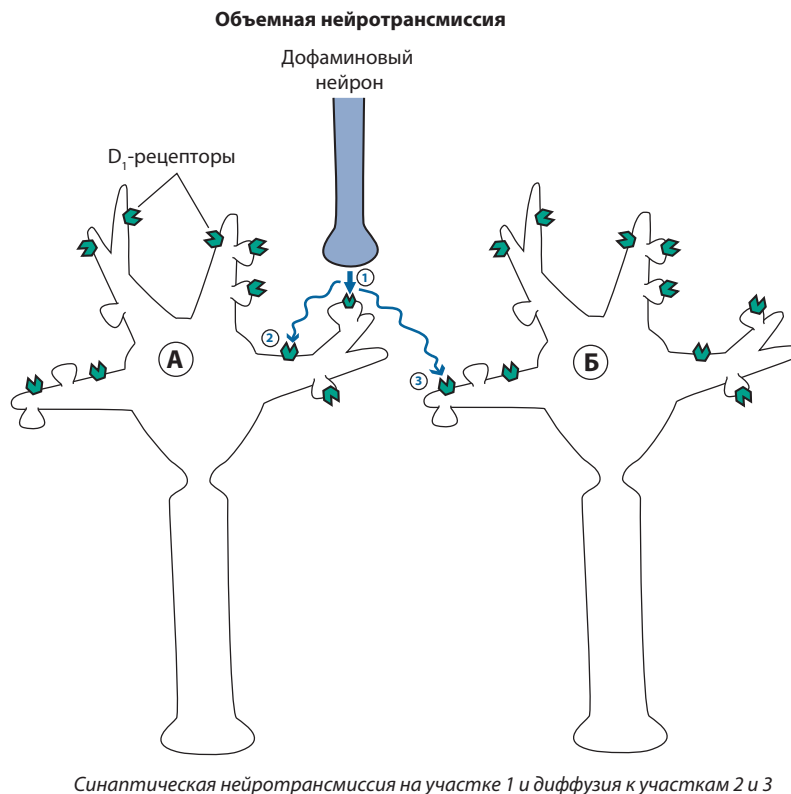


Рис. 1.7. Объемная нейротрансмиссия: дофамин. Примером объемной нейротрансмиссии может быть нейротрансмиссия дофамина в префронтальной коре. Поскольку в префронтальной коре количество насосов обратного захвата дофамина невелико, дофамин способен диффундировать к соседним рецепторным участкам. Таким образом, дофамин, высвобождаемый из синапса (стрелка 1) и направляющийся к постсинаптическому нейрону А, при отсутствии насоса обратного захвата может свободно диффундировать дальше и достигать дофаминовых рецепторов, расположенных на этом же нейроне, но за пределами того синапса, из которого он был высвобожден, например, на соседних дендритах (стрелка 2). Изображенный здесь дофамин также достигает внесинаптических рецепторов, расположенных на соседнем нейроне (стрелка 3)

части). Здесь нет синапсов, просто имеет место утечка нейромедиатора из нейрона к его же собственным рецепторам. Природа регуляции нейронов посредством соматодендритных ауторецепторов является предметом повышенного интереса и теоретически связана с механизмом действия многих антидепрессантов, что будет объяснено в главе 7. Важно запомнить, что не вся химическая нейротрансмиссия происходит в пределах синапсов.

Электросекреторное сопряжение

Электрический импульс в первом — пресинаптическом — нейроне преобразуется в химический сигнал в синапсе с помощью процесса, известного как *электросекреторное сопряжение*. После того как электрический импульс охватывает пресинаптическую терминаль аксона, он вызывает высвобождение хранящегося там медиатора (см. рис. 1.3 и 1.4). Электрические импульсы открывают ионные каналы — *потенциал-зависимые*

натриевые каналы (ПЗНК) (voltage-sensitive sodium channels, VSSCs) и потенциал-зависимые кальциевые каналы (ПЗКК) (voltage-sensitive calcium channels, VSCCs) — за счет изменения ионного заряда на мембранах нейронов. Одновременно с проникновением натрия в пресинаптический нейрон через натриевые каналы мембраны аксона электрический заряд потенциала действия перемещается вдоль аксона, пока не достигнет терминалей пресинаптического нейрона, где он открывает кальциевые каналы. Проникновение ионов кальция в пресинаптическое нервное окончание приводит к тому, что плотно прикрепленные к внутренней мембране пузырьки высвобождают свое химическое содержимое в синаптическую щель. При этом путь для химической связи уже проложен за счет предварительного синтеза нейромедиатора и его хранения в пресинаптическом окончании аксона первого нейрона.

Таким образом, электросекреторное сопряжение — это путь, по которому нейрон преобразует

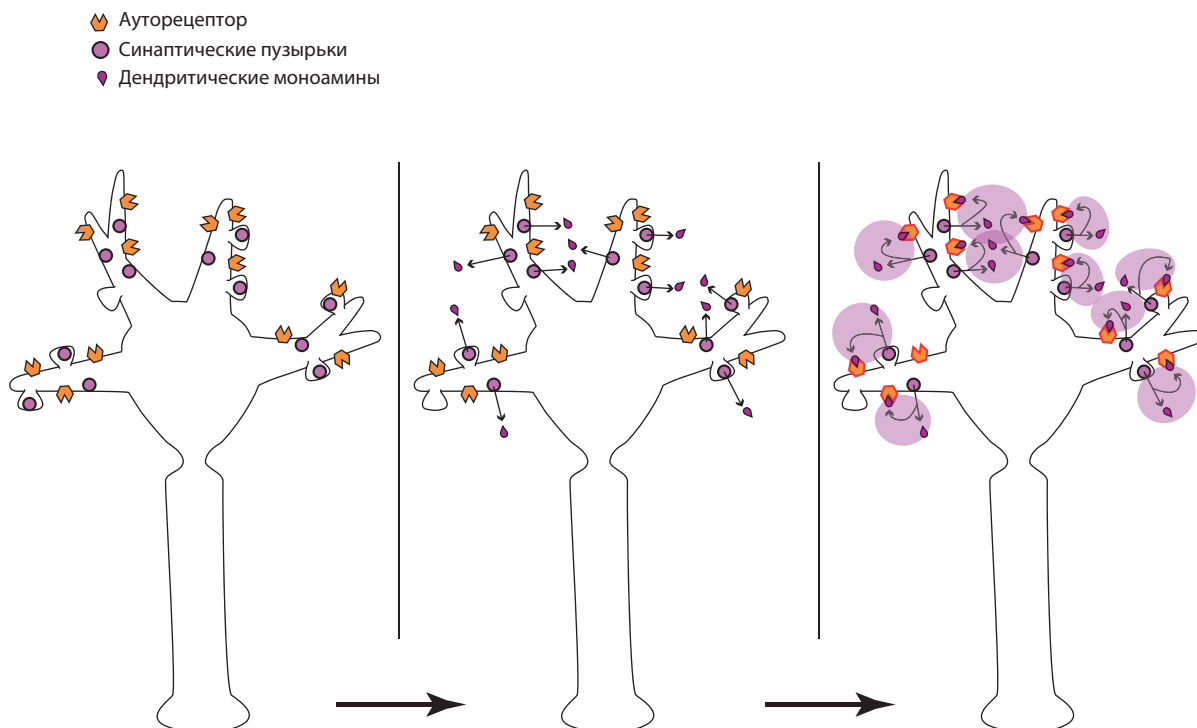


Рис. 1.8. Объемная нейротрансмиссия: моноаминовые ауторецепторы. Другим примером объемной нейротрансмиссии является нейротрансмиссия, задействующая ауторецепторы, расположенные на моноаминовых нейронах. Ауторецепторы, расположенные на дендритах и теле нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного слева), в норме ингибируют высвобождение нейромедиатора из аксона данного нейрона (нижняя часть нейрона, изображенного слева). Таким образом, эти ауторецепторы ингибируют поток импульсов через данный нейрон сверху вниз. Моноамины, высвобождаемые из дендритов данного нейрона (верхняя часть нейрона, изображенного в центре), связываются с этими ауторецепторами (верхняя часть нейрона, изображенного справа) и ингибируют поток нервных импульсов в данном нейроне (нижняя часть нейрона, изображенного справа). Данное явление происходит благодаря объемной нейротрансмиссии и вопреки отсутствию синаптической нейротрансмиссии в соматодендритных областях этих нейронов

электрический импульс в химическое явление. Это происходит очень быстро, как только электрический импульс достигает пресинаптического нейрона. Также возможно и обратное преобразование химического сигнала от пресинаптического нейрона в электрохимический сигнал в постсинаптическом нейроне за счет открытия ионных каналов, работа которых опосредована нейромедиаторами. Это тоже происходит очень быстро: химические нейромедиаторы открывают ионные каналы, что изменяет поток заряженных ионов в нейроне, в результате чего в постсинаптическом нейроне возникают потенциалы действия. Таким образом, процесс нейротрансмиссии — это постоянное преобразование химических сигналов в электрические, и наоборот.

Каскады передачи сигнала

Обзор

Нейротрансмиссию можно рассматривать как часть значительно более масштабного процесса,

нежели просто связь пресинаптического аксона с постсинаптическим нейроном в синапсе между ними. Нейротрансмиссию можно рассматривать как связь генома пресинаптического нейрона (нейрон А на рис. 1.3) с геномом постсинаптического нейрона (нейрон Б на рис. 1.3), а в последующем и наоборот за счет ретроградной нейротрансмиссии (правая часть на рис. 1.5). Такой процесс включает длинные цепочки химических сообщений в пресинаптическом и постсинаптическом нейронах, называемых каскадами передачи сигнала.

Таким образом, в каскадах передачи сигнала, запускаемых химической трансмиссией, задействованы многочисленные молекулы, начиная с нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, и заканчивая вторичным, третичным, четвертичным и последующими мессенджерами (рис. 1.9–1.30). Начальные события данного процесса происходят быстрее, чем за секунду, однако последующими мессенджерами обеспечиваются долгосрочные последствия, активация которых требует от нескольких часов

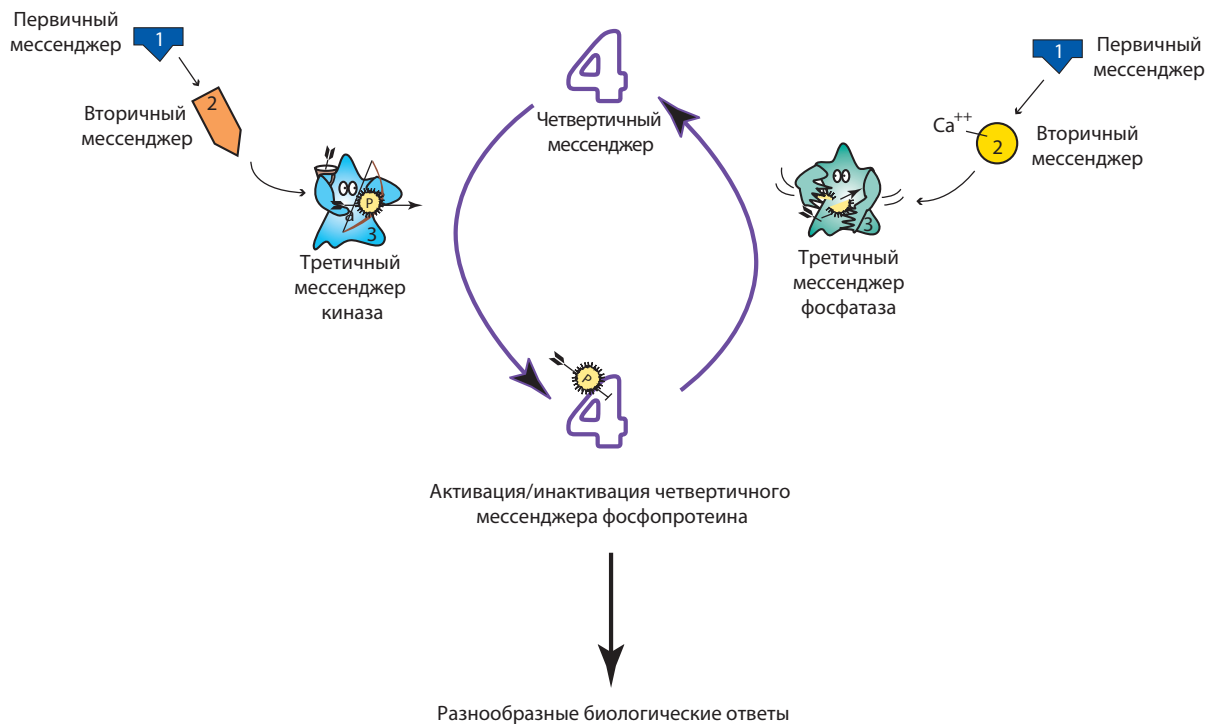


Рис. 1.9. Каскад передачи сигнала. Передача сигнала — это каскад событий, происходящих после стимуляции пост-синаптического рецептора. Каскады передачи сигнала могут активировать киназы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами, которые присоединяют фосфатные группы к белкам, образуя фосфопротеины (слева). Другие каскады передачи сигнала могут активировать фосфатазы — ферменты, являющиеся третичными мессенджерами, которые отсоединяют фосфатные группы от фосфопротеинов (справа). Баланс между активностью киназы и фосфатазы свидетельствует о балансе между двумя нейромедиаторами, которые активируют каждый из этих ферментов. Этот баланс определяет степень последующей химической активности, которая проявляется в различных биологических ответах, таких как экспрессия генов и синаптогенез

до нескольких дней, а действие их может продолжаться в течение множества дней и даже всей жизни синапса или нейрона (см. рис. 1.10). Каскады передачи сигнала в некоторой степени похожи на молекулярную «курьерскую почту» со специализированными молекулами, которые, подобно череде курьеров, передают сообщение следующей специализированной молекуле до тех пор, пока оно не достигнет точки своего функционального назначения, такой как экспрессия гена или активация «спящих» и инактивированных молекул (см. примеры на рис. 1.9–1.19).

На рис. 1.9 представлен общий вид такой молекулярной «курьерской почты», начиная с нейромедиатора, являющегося первичным мессенджером, и проходя затем через нескольких «молекулярных курьеров» к выработке разнообразных биологических ответов. В частности, представленный слева нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, активирует выработку вторичного химического мессенджера, что, в свою очередь, активирует

третичный мессенджер — фермент, известный как киназа, который присоединяет фосфатные группы к белкам четвертичного мессенджера, приводя к образованию фосфопротеинов (см. рис. 1.9, слева). Другой каскад передачи сигнала показан справа: нейромедиатор, являющийся первичным мессенджером, открывает ионный канал, позволяющий кальцию проникнуть в нейрон и стать вторичным мессенджером этой каскадной системы (см. рис. 1.9, справа). Затем кальций активирует третичный мессенджер — фермент фосфатазу, который отсоединяет фосфатные группы от фосфопротеинов четвертичного мессенджера и, таким образом, действует противоположно третичному мессенджеру, показанному слева. Баланс между активностями киназы и фосфатазы обеспечивается за счет баланса между двумя нейромедиаторами, активирующими каждый из этих ферментов, и определяет степень последующей химической активности, которая передается активному четвертичному мессенджеру, способному инициировать различные биологиче-

Протекание передачи сигнала во времени

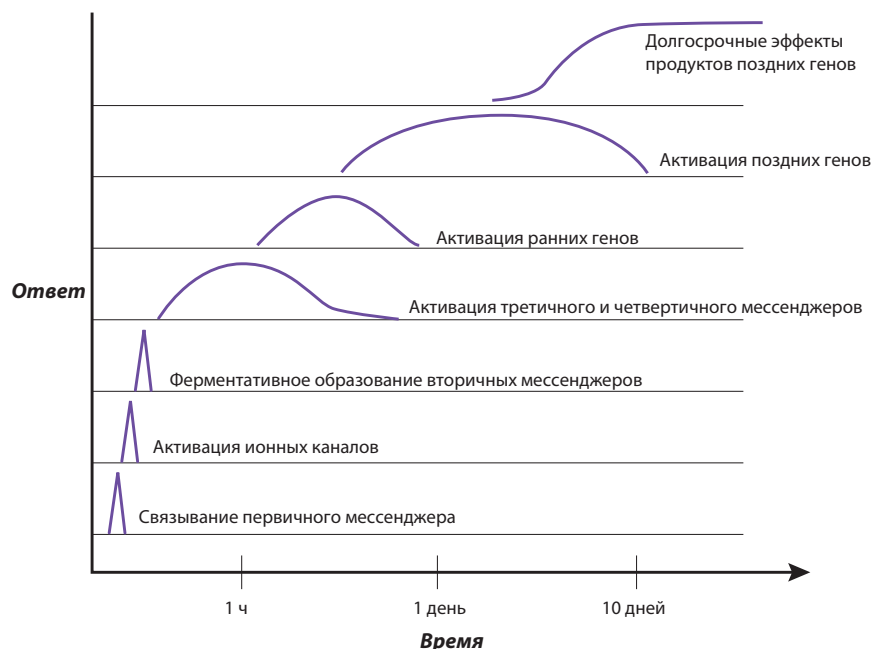


Рис. 1.10. Протекание процесса передачи сигнала во времени. На данном рисунке изображено протекание процесса передачи сигнала во времени. Данный процесс начинается со связывания первичного мессенджера (внизу), что приводит к активации ионных каналов или ферментативному образованию вторичных мессенджеров. Это, в свою очередь, может привести к активации третичного и четвертичного мессенджеров, которые зачастую являются фосфопротеинами. Если впоследствии активируются гены, это приводит к синтезу новых белков, способных изменять функции нейрона. Инициированные функциональные изменения, связанные с активацией или синтезом новых белков, могут длиться на протяжении, по меньшей мере, многих дней, а возможно, и гораздо дольше. Таким образом, конечные эффекты каскадов передачи сигнала, которые запускаются химической нейротрансмиссией, являются не только отсроченными, но и довольно продолжительными

ские ответы, такие как экспрессия генов или синаптогенез (см. рис. 1.9). Каждый молекулярный участок этого каскада передачи химического или электрического сигнала является потенциальным местом поломки, связанной с психическими расстройствами и потенциальной мишенью для психотропных препаратов. Таким образом, различные элементы многих каскадов передачи сигнала играют очень важную роль в психофармакологии.

Четыре наиболее важных каскада передачи сигнала в головном мозге показаны на рис. 1.11. Они включают в себя системы, связанные с G-белком, ионными каналами, гормонами и нейротрофинами. Существует множество химических мессенджеров для каждого из этих четырех важнейших каскадов передачи сигнала. Каскады, связанные с G-белком и ионными каналами, запускаются нейромедиаторами (рис. 1.11). Многие из психотропных препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике, воздействуют на один из этих двух типов каскадов передачи сигнала.

Препараты, воздействующие на систему, связанную с G-белком, рассматриваются в главе 2. В свою очередь, препараты, воздействующие на систему, связанную с ионными каналами, рассматриваются в главе 3.

Формирование вторичного мессенджера

Каждый из четырех каскадов передачи сигнала (см. рис. 1.11) передает информацию от внеклеточного первичного мессенджера к внутриклеточному вторичному мессенджеру. В случае систем, связанных с G-белком, вторичный мессенджер является химическим соединением, тогда как для системы, связанной с ионными каналами, вторичным мессенджером может быть ион, к примеру, кальций (см. рис. 1.11). В некоторых системах, связанных с гормонами, вторичный мессенджер образуется, когда гормон находит свой рецептор в цитоплазме и связывается с ним, формируя комплекс гормона и ядерного рецептора (см. рис. 1.11). Для

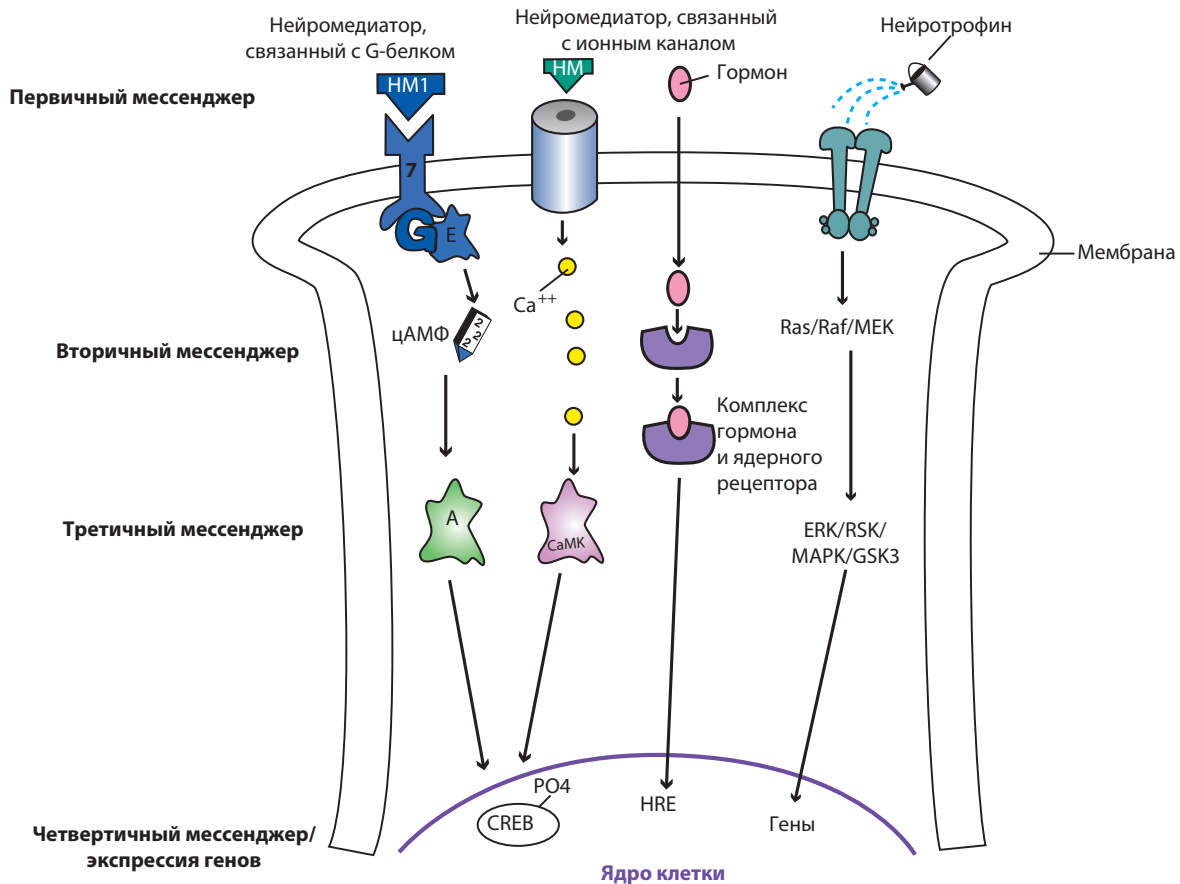


Рис. 1.11. Различные каскады передачи сигнала. На данном рисунке представлены четыре наиболее важные группы каскадов передачи сигнала в головном мозге. Речь идет о каскадах передачи сигнала, связанных с системами G-белков, ионных каналов, гормонов и нейротрофинов. Каждый каскад начинается с первичного мессенджера (различного для каждой из систем), связывающегося со своим специфическим рецептором, что приводит к активации различных вторичных, третичных и последующих химических мессенджеров. Наличие множества различных каскадов передачи сигнала позволяет нейронам давать поразительно разнообразные биологические ответы на целый ряд различных химических сообщений, передаваемых разными системами. Нейромедиаторы (НМ) активируют как систему, связанную с G-белком, так и систему, связанную с ионными каналами, и обе эти системы (расположены слева) активируют гены в ядре клетки путем фосфорилирования белка, связывающего цАМФ-чувствительный элемент (CREB, cAMP response element-binding protein). Система, связанная с G-белком, действует через каскад с участием цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) и протеинкиназы A, тогда как система, связанная с ионными каналами, осуществляет свое действие посредством кальция благодаря его способности активировать другую киназу, которая называется кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназой (CaMK, calcium/calmodulin-dependent protein kinase). Некоторые гормоны, такие как эстроген и другие стероиды, могут проникать в нейрон, находить свои рецепторы в цитоплазме и связываться с ними, образуя комплекс гормона и ядерного рецептора. Данный комплекс может в дальнейшем проникать в ядро клетки и взаимодействовать там с элементами отклика гормонов (HRE, hormone response elements), вызывая активацию определенных генов. Наконец, система, связанная с нейротрофинами, изображенная крайней справа, активирует ряд киназных ферментов с запутанными аббревиатурными названиями с целью запуска экспрессии генов, которые могут контролировать такие функции, как синаптогенез и выживание нейрона. Ras — это G-белок, Raf — это киназа. Другие элементы данного каскада также являются белками: MEK — это митоген-активируемая протеинкиназа/киназа внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (MAPK/ERK kinase, mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase), ERK — это сама внеклеточная сигнал-регулируемая киназа (extracellular signal-regulated kinase), RSK — это рибосомальная S6-киназа (ribosomal S6 kinase), MAPK — это сама митоген-активируемая протеинкиназа, или MAP-киназа (mitogen-activated protein kinase, MAP kinase), а GSK-3 — это киназа 3-гликогенсинтазы (glycogen synthase kinase 3).

нейротрофинов существует сложный набор различных вторичных мессенджеров (см. рис. 1.11), который включает в себя ферменты-киназы со сложными аббревиатурными названиями.

Процесс передачи информации от внеклеточного нейромедиатора, являющегося первичным

мессенджером, из пресинаптического нейрона к внутриклеточному вторичному мессенджеру в постсинаптическом нейроне детально изучен в случае некоторых систем вторичного мессенджера, например, в системах, связанных с G-белками (см. рис. 1.12–1.15). Существует