

Н. А. Бохан, С. А. Иванова, Л. А. Левчук

**СЕРОТОНИНОВАЯ СИСТЕМА
В МОДУЛЯЦИИ ДЕПРЕССИВНОГО
И АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Издательство «Иван Федоров»

Томск

2013

УДК 616.89-008.444.9-008.454-02:577.175.823
ББК Р64-324
Б863

Рецензенты:

П. П. Балашов – доктор мед. наук, профессор, заведующий
кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Томск)

Б863 **Бохан Н. А. Иванова С. А., Левчук Л. А.** Серотониновая система в модуляции депрессивного и агрессивного поведения. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2013. – 102 с.

ISBN

В предлагаемой вниманию читательской аудитории монографии освещены современные гипотезы участия серотониновой системы в формировании депрессивного, аддиктивного и агрессивного паттернов поведения. Представлены и обобщены результаты собственных исследований содержания серотонина и полиморфизмов генов, регулирующих работу серотонинергического синапса у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами. Приводится список основной рекомендуемой отечественной и зарубежной литературы по проблеме. Для врачей-психиатров, специалистов, работающих в области психофизиологии, психологии и патофизиологии психических заболеваний, студентов медицинских и биологических факультетов.

Одобрена и рекомендована к печати Проблемной комиссией № 56.13 «Основные психические заболевания и наркология» Научного совета РАМН и МЗ РФ № 56 по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера.

Подготовлена и издана при финансовой поддержке гранта РГНФ 11-36-00213а1 «Серотониновая система в модуляции агрессивного и депрессивного поведения: разработка новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению психических расстройств»

УДК 616.89-008.444.9-008.454-02:577.175.823
ББК Р64-324

ISBN

© Бохан Н. А. Иванова С. А., Левчук Л. А., 2013

© ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, 2013

Список сокращений

5-HT	– Серотонин 5-Hydroxytryptamine; 3-(β -aminoethyl)-5-hydroxyindole
5-HTP	– 5-hydroxytryptofan 5-гидрокситриптофан
5-HIAA	– 5-гидроксииндолуксусная кислота, основной метаболит серотонина
Архикортекс Archicortex	– от греч. archi старший и лат. cortex – кора, архипаллиум, старая кора, филогенетически относительно ранняя часть коры головного мозга позвоночных
Бульбо/бульбарный	– bulbar – относящийся к продолговатому мозгу; находящийся в стволе мозга
Вентральный	– от лат. ventralis – брюшной, расположенный (или обращенный) на (к) передней, брюшной поверхности тела
Гиппокамп Hippocampus	– расположен в глубине височных долей мозга, основная структура лимбической системы
Дорзальный	– спинная часть
ДГЭА	– дегидроэпиандростерон
ИФА	– иммуноферментный анализ
Каудальный	– хвостовая часть
ЛСД	– диэтиламид д-лизергиновой кислоты
MAO	– моноаминоксидаза
NaCCA	– норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
Неокортекс	– новая кора головного мозга
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
СДВ	– синдром дефицита внимания
СИОЗС, SSRI	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
Тельэнцефалон	– конечный мозг
ТПГ	– триптофангидроксилаза
ТДО, TDO	– триптофан-2,3-диоксигеназа
ТЦА	– трициклические антидепрессанты
BDNF	– Brain-Derived Neurotrophic Factor, мозговой нейротрофический фактор
locus coeruleus	– центр норадренергической системы
MDMA	– экстази
NE	– норадреналин, норепинефрин
NO-синтаза	– синтаза оксида азота
RIMA	– reversibile inhibitor MAO _A , обратимый ингибитор MAO _A
SNC	– substantia nigra, pars compacta, субстанция нигра, парс компакта
VTA	– вентральная тегментальная зона

Актуальность проблемы исследования депрессивных и аддиктивных расстройств определяется ее большим медицинским и социальным значением. Это связано с высоким распространением депрессии среди населения, ежегодным увеличением заболеваемости, трудностями диагностики и недостаточно четко разработанными подходами к ее профилактике и лечению (Семке В. Я., 2003; Бохан Н. А. и др., 2006; Краснов В. Н., 2009; Носкова Т. Г., 2009; Daly E. J. et al., 2010; Guajardo V. D. et al., 2011).

Эпидемиологические исследования отечественных и зарубежных авторов демонстрируют увеличение выявляемости депрессивных расстройств за последние 10—15 лет. «Чума двадцать первого века» — так красноречиво называют депрессию СМИ, и сравнение с самым страшным заболеванием времен средневековья возникло совсем не случайно: по прогнозам ВОЗ, к 2020 г. депрессия выйдет на первое место среди других заболеваний, обогнав сегодняшних лидеров — инфекционные и сердечно-сосудистые заболевания; в двадцать первом веке именно депрессия станет «убийцей номер один» (ВОЗ, 2001). Обновленные экспертные данные (Global Burden of Disease), опубликованные в 2008 г., подтверждают этот прогноз и свидетельствуют, что к 2030 г. депрессивные расстройства выйдут на первое место в мире среди причин утраты здоровья, опередив сердечно-сосудистые заболевания, дорожные аварии, хроническую обструктивную болезнь легких и ВИЧ-инфекцию. Однако уже сейчас депрессивные расстройства занимают третью позицию в этом списке.

По экспертным оценкам ВОЗ, депрессией страдает около 350 миллионов человек. Современные исследования, охватившие 17 стран, показали, что как минимум 1 человек из 20 страдает депрессивным расстройством, которое может начинаться в достаточно юном возрасте. Депрессивные расстройства тесно связаны с риском самоубийства и положение дел здесь можно оценивать как катастрофичное: обобщенная оценка показывает, что ежедневно в мире совершается около 3 тысяч самоубийств (WHO, 2012). Депрессивным расстройством страдают около 6 % мужчин и 18 % женщин (Blazer D. G., 2000), а риск возникновения депрессии на протяжении жизни составляет 7—12 % для мужчин и 20—25 % для жен-

щин. Депрессивные расстройства относятся также к числу наиболее распространенных заболеваний в первичной соматической сети. У соматических больных распространенность депрессии достигает 22—33 %, а среди некоторых категорий больных (онкологических, с инфарктом миокарда) она развивается в 45—50 % случаев.

Исследование социальных последствий депрессии показывает, что это заболевание приводит к существенным ограничениям социальной активности и профессиональной деятельности. Наряду со снижением активности на работе, учебе, в выполнении повседневных обязанностей, у этих больных отмечаются нарушения взаимоотношений в семье, нестабильность в браке, нарушение коммуникативных функций и т. д. Сказанное выше определяет большой масштаб экономических потерь. Речь идет о суммарном бремени болезни — общем количестве потенциальных лет жизни, утраченных из-за нетрудоспособности и преждевременной смерти. В Англии общий ущерб от депрессии составляет 15,46 млрд долларов (эквивалентно 1,0 % ВВП страны, в США — 83,1 млрд долларов (0,8 % ВВП страны), в России — 4—7 % ВВП страны (Куликов А. Ю., Дедюрина Ю. М., 2011).

Одним из важных путей снижения этого бремени является внедрение в практику оптимальных лекарственных стратегий. Однако такие стратегии могут быть разработаны только на основе знания патогенеза заболевания, которые обычно находят отражение в соответствующих концепциях и гипотезах, обобщающих знания о заболеваниях в тот или иной период его исследования (Тиганов А. С. и др., 2012).

Немаловажное значение имеет также рост числа тяжких насильственных преступлений. Согласно докладу ВОЗ, насилие является глобальной проблемой общественного здоровья (World Report on Violence and Health, 2002). Проблема связи агрессии и депрессии, впервые сформулированная З. Фрейдом (Виллюнас В. К., Гиппенрейтер Ю. В., 1993), до сих пор остается актуальной. Результаты современных исследований, посвященных этой проблеме, весьма неоднозначны. С одной стороны, существует мнение, что для депрессивного расстройства не характерны агрессивные действия, за исключением суицидальных тенденций, которые расцениваются

как проявления аутоагрессии (Тиганов А. С., 1999; Смулевич А. Б., 2000; Castrogiovanni P. et al., 1998). С другой стороны, независимая группа авторов (Bjork K. et al., 1997; van Praag H. M., 1998; Wolfersdorf M. et al., 1998; Knox L. et al., 2000) считает, что при депрессивных расстройствах уровень агрессии повышен и, наряду с прямыми ее проявлениями, у больных наблюдаются раздражительность, подозрительность, жестокие действия, расширенные самоубийства. На наличие патогенетической связи депрессивного расстройства и агрессии указывают результаты исследований Л. М. Барденштейна и др. (2002), Л. С. Драгунской (1990), К. Э. Изарда (1999), L. Braconnier et al. (1997), R. Srikumar et al. (2001). Показано, что депрессивное и агрессивное поведение определяются взаимодействием многих медиаторных биохимических механизмов мозга, прежде всего серотонинергической системой (Wolk-Wassermann D., 1986).

Серотонинергическая система мозга имеет непосредственное отношение к формированию депрессивных состояний и участвует в контроле деятельности других медиаторных систем, прежде всего ГАМК-ергической и моноаминергической, имеющих отношение к коррекции агрессивного и импульсивного поведения. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что дефицит серотонинергической медиации может быть важным патофизиологическим механизмом депрессии. Согласно высказываниям K. van Heeringen (2003), депрессивное поведение является процессом, развивающимся при взаимодействии факторов, влияющих на черты личности, и факторов, воздействующих на состояние личности, изменения серотонинергической системы могут представлять собой биологическую основу компонента черт личности, предрасполагающего к депрессивным расстройствам. В работе T. E. Moffitt et al. (1998) показано, что повышенный (по сравнению со среднестатистическим) уровень серотонина в цельной крови коррелирует с проявлениями агрессии и насилия, а сниженный уровень серотонина – с депрессивными расстройствами разной степени тяжести (Cleare A. J., 1997; Rao M. L. et al., 1998; Rilke O. et al., 1998).

Однако по другим данным, наоборот, низкая концентрация серотонина в ликворе и мозге либо притупленный ответ серотониновой системы на действие агонистов связаны с частыми эпизодами импульсивной агрессии, жестокости (Linnoila M., Virkkunen M., 1992; Hen R., 1996). Подобное противоречие имеющихся данных может быть результатом многогранности самого понятия агрессии. Так, в настоящее время для животных рассматривают шесть типов агрессии, в отношении людей общепринятой классификации до сих пор нет. В то же время есть данные, что различные подтипы агрессии регулируются различными механизмами (Porova N. K., 2006).

С агрессией и депрессией связано как непосредственное изменение концентрации серотонина в головном мозге, так и активность других компонентов серотониновой системы (рецепторов к серотонину, серотонинового транспортера и др.), о чем убедительно свидетельствуют результаты применения различных фармакологических средств (van Praag H. M., 1998). Выявлены прямые корреляционные отношения между содержанием серотонина и его метаболитов в спинномозговой жидкости и плазме крови, а также показана правомочность использования показателей периферического гуморального звена серотониновой системы в качестве модели для изучения синаптического (центрального) ее компонента (Celada P., Artigas F., 1993).

Депрессия и агрессия зачастую связаны с аддиктивным поведением. Так, одним из тяжелейших социальных последствий аддикций является криминальная агрессия (Игодин А. Л., Тузикова Ю. Б., Иришкин Д. А., 2004; Семке В. Я., Бохан Н. А., Гусев С. И. и др., 2006; Бохан Н. А., Семке В. Я., 2009). Показана прямая взаимосвязь между употреблением алкоголя и агрессией (Greenfield L. A., 1998; Cook P. J. et al., 2006). Проблема механизмов алкогольно-индуцированной агрессии является предметом спора большого количества исследователей. Главный вопрос, стоящий перед исследователями метаболизма серотонина в контексте отношений между потреблением алкоголя и агрессивным поведением, заключается в том, как алкоголь влияет на метаболизм и функции серотонина, вызывая агрессивное поведение.

Так как агрессия связана с уменьшенной функцией и истощением серотонина, можно предположить, что вызванная алкоголем агрессия возникает вследствие истощения серотонина после потребления алкоголя. Кроме того, так как некоторые, но не все, потребляющие алкоголь субъекты показывают агрессивное поведение после потребления алкоголя, можно предположить, что эта «подгруппа» может быть особенно уязвимой для возможного истощающего серотонин эффекта потребления алкоголя. M. Birger et al. (2003), придерживающиеся этой гипотезы, постулируют, что у восприимчивых субъектов есть большая чувствительность или восприимчивость к острому понижающему серотонин эффекту потребления алкоголя. Такая большая чувствительность или восприимчивость могут иметь в основе биосинтетический путь серотонина, который может быть нормальной активности, но неустойчивый или уязвимый для ингибирующего влияния алкоголя; либо на границе или на более низком, чем нормальный уровень, и поэтому, скорее всего, модулируемый далее алкоголем. Либо в другом случае восприимчивые люди демонстрируют большее истощение мозгового серотонина после потребления алкоголя и поэтому могут быть склонными к эпизодам агрессии в ответ на незначительные провокационные стимулы или ситуации.

В настоящей монографии предпринята попытка на основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований оценить и по-новому взглянуть на роль серотонина в патогенезе депрессивных расстройств, аддиктивного и агрессивного поведения.

СЕРТОНИН: ФУНКЦИИ, МЕТАБОЛИЗМ, РЕЦЕПТОРЫ*

Функция медиатора серотонина (5-Hydroxytryptamine; 5-HT; 3-(β -aminoethyl)-5-Hydroxyindole) в последние десятилетия полностью исследована. Было обнаружено, что серотонинергическая нейротрансмиссия играет ключевую роль в осуществлении различных физиологических функций. Последние исследования заставили ученых задуматься о роли серотонинергической системы в возникновении психических расстройств и предоставили им возможность открытия новых психофармакологических препаратов. Таким образом были найдены препараты для лечения симптомов и болезней, которые ранее не имели эффективного фармакологического лечения, также появились препараты, которые можно использовать для лечения резистентных форм заболеваний. Воздействие на серотониновую нейротрансмиссию зачастую формирует профиль побочных эффектов психофармакологического препарата, которые основаны на стимуляции или блокаде серотониновых рецепторов. Эти побочные эффекты, как правило, выражены намного сильнее, чем эффекты, которые связаны с влиянием других нейротрансмиттеров.

1.1. Происхождение серотонина

Серотонин образуется в так называемых аргентаффиных и энтерохромаффиных клетках стенок ЖКТ (90 процентов от общего количества в организме человека), в кровяных тельцах (тромбоцитах) и ЦНС (головной и спинной мозг). Функция серотонина в энтерохромаффиных клетках до сих пор остается не до конца изучена. Известно, что опухоли из этих клеток, так называемые карциноиды, продуцируют большое количество 5-гидрокситриптамина.

* Адаптированный перевод главы из книги Anton J. M. Loonen «Het beweeglijke brein: de neurowetenschappelijke achtergronden van de psychische functies» (2013) с любезного согласия автора. Перевод выполнен врачом-наркологом Т. Галюк (Нидерланды) и к. м. н. А. К. Кос-тиным (Томск).

В этом случае серотонин ответствен за возникновение таких явлений, как диарея, головная боль и тошнота. При выделении из кровяных телец серотонин играет незаменимую роль в гемостазе (остановке кровотечений). На локальном уровне это приводит к сосудистому спазму, уменьшению кровотока и остановке кровотечения. В шишковидной железе (эпифизе) серотонин используется для синтеза гормона мелатонина, который участвует в регуляции суточных ритмов.

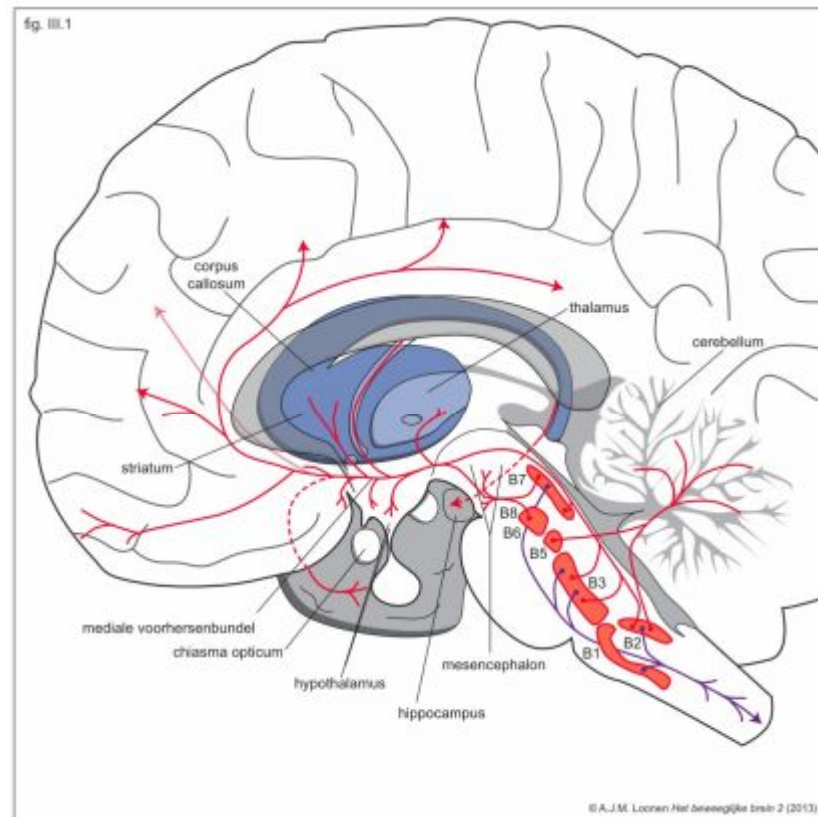


Рис. 1. Клеточные тела в ядрах шва ствола мозга

Примечание. Проекция из ростральных ядерных зон через «medial forebrain bundle» (передний медиальный пучок мозга) на среднемозговые, промежуточные и тельэнцефалические структуры. Проекция из каудальных ядерных зон на спинной мозг. Проекция на мозжечок. Другие проприобульбарные проекции не изображены.

В головном мозге серотонин обнаруживают в серотонинергических нейронах (рис. 1), где большинство клеточных тел находятся в ядрах шва ствола мозга: nucleus raphes pallidus (клеточная группа B1), nucleus raphes obscurus (B2), nucleus raphes magnus (B3), nucleus raphes pontis (B5), nucleus raphes dorsalis (B7). Однако известно, что ядра шва не являются собственно «серотонинергическими» ядрами ЦНС.

Большое количество серотонинергических нейронов располагается вне ядер шва, но и большая часть нейронов ядер шва не являются серотонинергическими. Тела серотонинергических нейронов, наряду с вышеупомянутыми локализациями, можно обнаружить в nucleus centralis superior (B6 и B8), но и также в двух зонах, которые не соответствуют конкретным анатомическим структурам (клеточная группа B4 и B9). Пучки серотонинергических нейронов от ствола мозга распределяются вдоль 6 различных каскадов на выше и ниже расположенные участки в ЦНС.

1. Из nucleus raphes dorsalis (B7) и nucleus centralis superior (B6 и B8) восходит большой вентральный серотонинергический путь. Этот путь идет через вентральную тегментальную зону на гипоталамус и входит в fasciculus telencephalicus medialis, или же медиальный передний мозговой пучок. На пути через средний мозг этот путь разветвляется на большое количество проводящих путей. Эти пути идут на substantia nigra, pars compacta, VTA и впоследствии на таламус и эпителиум. Другие волокна из этого вентрального каскада идут на некоторые ядра в гипоталамусе и впоследствии достигают большого количества зон в конечном мозге, такие как ядра амигдалы, зоны перегородки, striatum, archicortex (гиппокамп), мезокортекс и новой коры головного мозга (неокортекс). В коре головного мозга через эти волокна осуществляют связь прежде всего первичные соматосенсорные зоны парietальной доли и первичные визуальные зоны затылочной доли. Также множество волокон находят в клеточных слоях III и IV префронтальной коры головного мозга. В префронтальной коре большинство волокон формируют синапсы с GABA-интернейронами.

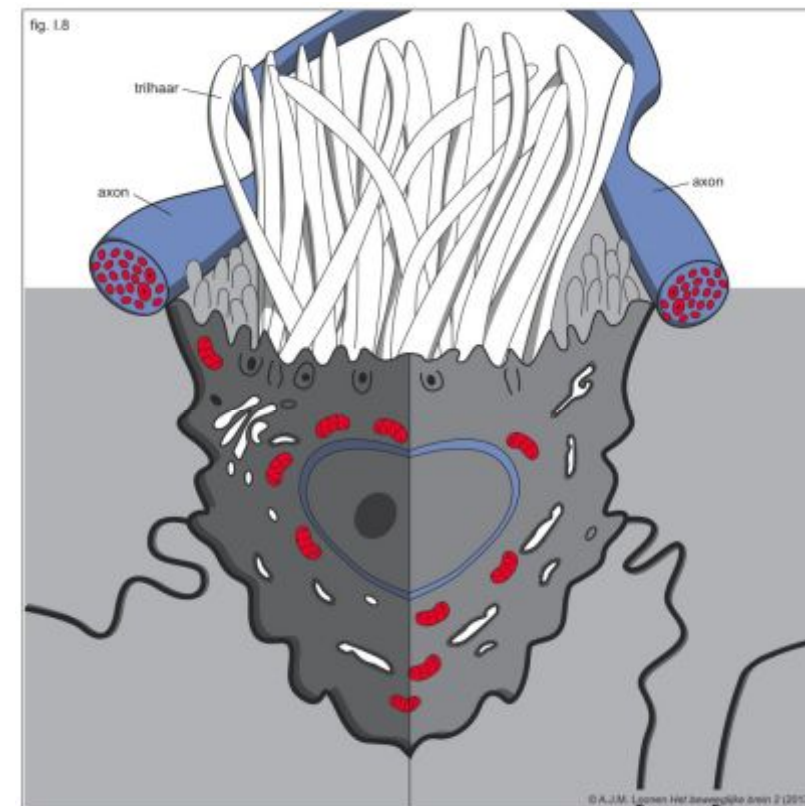


Рис. 2. Эпидимозит

2. От приблизительно тех же ядерных зон начинается немного меньший дорсальный восходящий пучок серотониновых волокон. Он ответвляется на средний мозг и гипоталамус и впоследствии воссоединяется с вентральным путем в медиальном переднем мозговом пучке.

3. Главным образом из нижних ядерных зон (B1 и B3) направляются волокна к спинному мозгу. Эти волокна достигают нейронов, как дорсального, так и вентрального рога, спинного мозга. Кроме того, существуют проекции на нейроны nucleus intermediolateralis в грудной части спинного мозга. Они формируют преганглионарную часть симпатикуса.

4. Почти из всех серотонинергических ядерных зон существуют проекции на центральные ядра и кору мозжечка.

5. В середине моста и продолговатого мозга компактно присутствует множество серотонинергических проекций.

6. Многие ядра в стволе головного мозга, например locus coeruleus (синее пятно) и nucleus solitarius, а также ретикулярная формация, получают серотонинергическую иннервацию из ядер шва.

7. В эпендиме желудочков мозга существует серотонинергическая сеть нейронов (рис. 2). Эти волокна выходят из ядра рафес dorsalis и centralis superior.

Клеточные тела серотонинергических нейронов располагаются в верхних и нижних ядрах шва по средней линии ствола головного мозга. От этой области отходят пути вверх, на мозжечок и спинной мозг. Последние волокна частично заканчиваются на нейронах, которые формируют преганглионарную часть симпатикуса. Волокна,двигающиеся вверх, отдают много ответвлений в направлении среднего мозга и промежуточного мозга. Из медиального переднего мозгового пучка впоследствии они двигаются на основание лобной доли, стриатум, амигдалу, гиппокамп и распространяются на всю кору головного мозга.

1.2. Серотониновые рецепторы

В 70-х и 80-х гг. прошлого века было описано много различных типов серотониновых рецепторов. В этих исследованиях использовались рецепторсвязывающие методики и позже молекулярно-биологические. Серотониновые рецепторы подразделяются на семь типов, внутри каждого типа выделяются субтипы.

Следует отметить, что некоторые субтипы рецепторов были выделены неправильно (ошибочно). Например, 5-HT1-рецептор соответствует 5-HT1d-рецептору, а 5-HT1c рецептор соответствует 5-HT2c-рецептору. Почти все серотониновые рецепторы относятся к так называемым G-белок-связывающим рецепторам (табл. 1), только 5-HT3-рецепторы напрямую связаны с ионным каналом.

Таблица 1

Классификация серотониновых рецепторов

Обозначение	Эффектор
5-HT1A	Gi/o-белок (K ⁺ -канал ↑; Ca ²⁺ -канал ↓; cAMP ↓)
5-HT1B	Gi/o-белок (K ⁺ -канал ↑; Ca ²⁺ -канал ↓; cAMP ↓)
5-HT1D	Gi/o-белок (K ⁺ -канал ↑; Ca ²⁺ -канал ↓; cAMP ↓)
5-HT1E	Gi/o-белок (K ⁺ -канал ↑; Ca ²⁺ -канал ↓; cAMP ↓)
5-HT1F	Gi/o-белок (K ⁺ -канал ↑; Ca ²⁺ -канал ↓; cAMP ↓)
5-HT2A	Gq/II-белок (Метаболизм фосфоинозитидов (IP3/DG))
5-HT2B	Gq/II-белок (Метаболизм фосфоинозитидов (IP3/DG))
5-HT2C	Gq/II-белок (Метаболизм фосфоинозитидов (IP3/DG))
5-HT3	интринсиковый катионный-канал
5-HT4	Gs (cAMP ↑)
5-HT5A	Gs (cAMP ↑)
5-HT5B	Gs (cAMP ↑)
5-HT6	Gs (cAMP ↑)
5-HT7	Gs (cAMP ↑)

5-HT1-рецепторы

Рецепторы типа 5-HT1 оказывают ингибирующий эффект на постсинаптический нейрон. Они увеличивают через G-протеин поступление в клетку ионов калия (K⁺), что приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны. Важнейшим субтипом 5-HT1-рецепторов является 5-HT1a-рецептор. Этот рецептор в больших количествах обнаруживают на телах и дендритах серотонинергических нейронов ядер шва. Поэтому их часто обозначают как пресинаптические рецепторы, однако это не означает, что они находятся в синапсах на пресинаптической мембране. Для этих рецепторов используют также название «соматодендритные ауторецепторы». Вещества с агонистической активностью по отношению к этим 5-HT1a-рецепторам ингибируют нейроны ядер шва. К этой группе относят анксиолитики буспирон, который воздействует на дофаминовые и 5-HT1a-рецепторы и используется при фобиях, краткосрочном лечении генерализованного тревожного расстройства, не имеет гипнотического, миорелаксирующего, противосудорожного эффектов, и ипсапирон (зарегистрирован в Германии, Испании, является селективным парциальным агонистом 5-HT1a).

Пресинаптический 5-HT_{1a}-ауторецептор блокируется в блокатором пиндололом, который, по всей вероятности, производит эффект, усиливающий действие селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В других областях мозга серотонин ингибирует нейрональную активность также посредством стимуляции 5-HT₁-рецепторов. В nucleus accumbens, например, это происходит через 5-HT_{1b} рецептор. Этот рецептор, который обнаруживается только в мозге грызунов, стимулируется веществами, оказывающими позитивное влияние при агрессии (так называемая сереника – успокоительный препарат, подавляющий агрессию).

Ингибирующий 5-HT_{1a}-рецептор играет очень важную роль в гиппокампе. Через этот рецептор серотонин ингибирует активность пирамидных клеток в областях CA1 и CA3, что необходимо учитывать при рассмотрении антидепрессивного и анксиолитического эффектов серотонинергических антидепрессантов.

В префронтальной коре головного мозга 5-HT_{1a}-рецепторы обнаруживают, прежде всего, в наиболее поверхностных слоях (I-III). Большинство этих рецепторов оказывают воздействие на тела и дендриты глутаматергических клеток. Расположенные на периферии 5-HT_{1a}-рецепторы служат точкой приложения эффекта триптанов. Эти вещества, одним из наиболее известных представителей которых выступает суматриптан, являются агонистами для 5-HT_{1b-1d} рецепторов и вызывают сужение (констрикцию) расширенных краниальных экстрацеребральных сосудов, что используется при лечении мигрени.

5-HT₂-рецепторы

Рецепторы 5-HT₂ увеличивают чувствительность нейрональной мембраны к стимулам. Они уменьшают поступление ионов калия (K⁺) в клетку и облегчают посредством данного эффекта возникновение деполяризации, в этом отношении они оказывают эффект, противоположный 5-HT₁-рецепторам. Рецепторы 5-HT_{2a}-типа обнаруживаются в большом количестве в переднем мозге и в меньшем количестве – в стволе головного мозга.

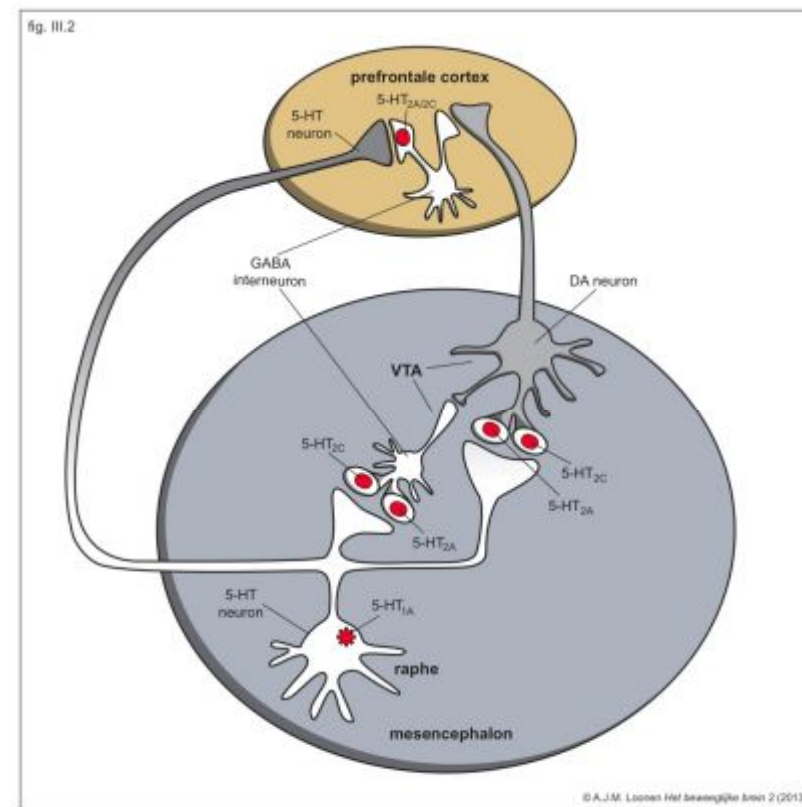


Рис. 3. Модель серотонинергического регулирования дофаминергической нейротрансмиссии

В префронтальной коре головного мозга большинство 5-HT_{2a}-рецепторов стимулируются в клеточных слоях 3 и 5 и в основном под влиянием глутаматергических нейронов. GABA-ергические интернейроны также имеют влияние на 5-HT_{2a}-рецепторы, прежде всего это влияние GABA-интернейронов максимально выражено в клеточном слое 6. Таким образом, можно предположить, что серотонин оказывает влияние на выделение дофамина через GABA содержащие интернейроны. В среднем мозге мы также находим достаточно много 5-HT₂-рецептор содержащих интернейронов.

Стимулируя эти интернейроны, серотонин ингибирует посредством 5-HT₂-рецепторов активность дофаминергических нейронов в среднем мозге (SN и вентротегментальная зона) и также ингибирует в префронтальной коре выделение дофамина из конечных терминалей (синапсов) этих волокон (рис. 3).

В вышеописанных зонах и областях приведены и описаны важнейшие эффекты действия через 5-HT_{2a} антагонисты. Препараты, которые обладают данной активностью (аффинитетом), играют большую роль в регуляции ритма сна. Вещества с повышенной афинностью (сродством) к 5-HT_{2c}-рецепторам широко известны по их влиянию на аппетит. Однако было выявлено, что множество других эффектов серотонина осуществляются с использованием 5-HT_{2c}-рецепторов и многие антагонисты 5-HT_{2a}-рецепторов также блокируют и 5-HT_{2c}-рецепторы.

5-HT₃-рецептор

5-HT₃-рецептор оказывает стимулирующее влияние на функцию GABA-ергических нейронов в гиппокампе и новой коре головного мозга. Потому что GABA является ингибирующим нейротрансмиттером, что приводит в итоге к уменьшению его активности.

Нейрофизиологические свойства указывают на то, что сам 5-HT₃-рецептор не является G-белок-связанным рецептором. Активность ионного канала регулируется ионами кальция и магния (Ca²⁺ и Mg²⁺). Периферические антагонисты 5-HT₃-рецептора, такие как ондансетрон, граниситрон и трописетрон, играют значительную роль как противорвотные средства при применении цитостатиков и радиотерапии (преимущественно используются в странах Европы и Америки). При этом 5-HT₃-рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне и ЖКТ получают стимуляцию посредством циркулирующего в кровотоке серотонина (из энтерохромаффинных клеток). Антагонисты центральных 5-HT₃-рецепторов имеют анксиолитические эффекты и когнитивные, стимулирующие умственную деятельность.

5-HT₄-рецептор

5-HT₄-рецептор обнаруживается в гиппокампе, стриатуме, SN и tuberculum olfactorium. Этот рецептор, вероятно, является родственным 5-HT₁-типу. Через влияние на транспорт ионов 5-HT₄-рецепторы ингибируют гиперполяризацию нейронов и вследствие этого увеличивают их чувствительность. Периферические и центрально расположенные 5-HT₄-рецепторы играют значимую роль как пресинаптические гетерорецепторы на холинергических окончаниях нервных клеток. Стимуляция этих нейронов приводит к облегчению выделения ацетилхолина.

5-HT₅ и 5-HT₆-рецепторы

На сегодняшний день всё ещё немного известно о функции 5-HT₅ и 5-HT₆-рецепторов. Установлено, что оба рецептора стимулируют активность аденилциклазы. Они находятся в оболочке мозга и гиппокампе (5-HT₅), в оболочке мозга, стриатуме и ядрах амигдалы (5-HT₆). 5-HT₅-рецептор связывается с такими лекарствами, как эрготамин и метисергид (блокатор серотониновых рецепторов, который в определенной степени блокирует и рецепторы норадреналина, служит эффективным средством профилактики мигрени).

5-HT₇-рецепторы

5-HT₇-рецептор осуществляет свое действие через влияние на активность аденилциклазы. Этот рецептор играет очень большую роль в определении биоритма. Этот рецептор также находят в коре головного мозга и гиппокампа. Интересным считается тот факт, что как 5-HT₆-рецепторы, так и 5-HT₇-рецепторы интенсивно связываются клозапином и некоторыми трициклическими антидепрессантами.

1.3. Функция серотонина в центральной нервной системе

Серотонин играет очень важную роль почти в каждой физиологической функции, которую мы в состоянии представить. Его связывают с регуляцией внимания, аффекта, агрессии, страхов, когнитивных, тошноты, рвоты, работы кишечника, кровотечений, аппетита, эмоций, поддержанием гормональ-

ного уровня, моторики, сексуального поведения, нейропластичности, перцепции, боли, секреции, сенсорики, сна и еще многих других функций. Наряду с этим серотонину приписывают очень важную роль в возникновении различных психических расстройств. Существуют психофармакологические препараты, которые осуществляют свои эффекты посредством влияния на серотониновую нейротрансмиссию.

В целом серотонинергическая система оказывает эффекты, противоположные адренергической системе. Там, где активируется секреция норадреналина (норэпинефрина), уменьшается активность серотонина. Серотонинергические нейроны находятся в контакте с кровью и цереброспинальной жидкостью. Они не только играют очень важную роль в регуляции мозгового кровообращения, но и имеют ингибирующее влияние на locus coeruleus и SN/вентротегментальную область, которые являются важнейшими дофаминергическими и адренергическими ядрами. Кроме того, они вовлечены в регуляцию болевой перцепции и выполняют важную функцию в том, что касается чувствительности соматосенсорной и нейромышечной дуг рефлексом.

Сон

Серотонинергическая система влияет на ритм сна-бодрствования и фазы сна с быстрым движением глаз (REM-сон). Агонисты 5-HT_{1a}-рецепторов задерживают наступление фазы сна с быстрым движением глаз, а 5-HT_{2a} антагонисты подавляют эту фазу. Кроме того, предполагается, что 5-HT_{2a}-антагонисты восстанавливают архитектуру сна, в связи с чем их применяют для лечения нарушений биологических ритмов.

Галлюцинации

Серотонину приписывают большую роль в возникновении зрительных нарушений перцепции и зрительных галлюцинаций. Различные галлюциногены, такие как ЛСД (диэтиламид д-лизергиновой кислоты), мескалин и псилоцибин, воздействуют на 5-HT_{2a}-рецепторы. Однако место их действия и молекулярно-биологический эффект остаются до конца не изученными.

Эти вещества являются частичными агонистами 5-HT_{2a}-рецепторов (часть рецепторов стимулируют, а другие блокируют) и оказывают влияние также и на другие рецепторы. Природа галлюцинаций и нарушений перцепции отличается от психозов при шизофрении и в результате действия амфетамина. Галлюцинации могут возникать через усиление дофаминергической нейротрансмиссии в gyrus hippocampalis и энторинальной коре, это имеет отношение к 5-HT_{2a}-антагонизму. Однако этот механизм не является единственным и наиболее важным для возникновения галлюцинаций.

Наркотическая зависимость

Серотонин подавляет «чувство влечения» при алкоголизме. Это действие развивается и при употреблении ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), частичных 5-HT_{1a}-агонистов, 5-HT₂-антагонистов и 5-HT₃-антагонистов. Эти вещества оказывают ингибирующий эффект на дофаминергические проекции из вентрального тегмента (вентральная тегментальная зона) на вентральный стриатум (нуклеус акумбенс NAc).

Моторика

Серотонин в экстрапирамидной системе играет очень важную роль. Классические антипсихотики вызывают паркинсонизм из-за блокады D₂-рецепторов в скорлупе (путамен). Экспериментальный 5-HT_{2a/2c}-антагонист ритансерин в этом случае оказывает уменьшающее влияние. Ритансерин – серотониновый антагонист, его применение исследовалось на экспериментальных животных, из-за множества выявленных побочных эффектов он не был допущен к последующим стадиям клинических испытаний. Благодаря антипаркинсоническому эффекту ритансерина впоследствии был разработан современный антипсихотический препарат рисперидон (риспердал). Данное вещество блокирует как D₂, так и 5-HT_{2a/2c}-рецепторы.

Другие современные антипсихотические вещества, такие как арипипразол, оланзапин и сертиндол, действуют антагонистически на 5-HT_{2a/2c}-рецептор.

Активация 5-HT_{2a/2c}-рецептора ингибирует дофаминергическую активность в нигростриальных проекциях. Этот эффект осуществляется посредством двух процессов. С одной стороны, мы говорим об ингибирующем влиянии на серотонинергические проекции из ядер шва на дофаминовые нейроны (субстанция нигра (SN) и pars compacta). С другой стороны, происходит ингибирование выделения дофамина из стриатума как результат действия серотонина. Это воздействие осуществляется прежде всего через GABA-ергические интернейроны.

В дополнение к вышесказанному можно дополнительно остановиться на влиянии дофаминергической нейротрансмиссии в префронтальной коре головного мозга. Здесь идет речь о влиянии на рабочую память и инициативу, снижение которых может рассматриваться как негативные симптомы шизофрении. Серотонин оказывает ингибирующее влияние на мезокортикальные дофаминергические нейроны, что непосредственно осуществляется через 5-HT_{2a/2c}-рецепторы. Возможно, точка действия может располагаться как в среднем мозге, так и в префронтальной коре головного мозга.

Аппетит

Различные источники подтверждают функцию серотонина в процессе насыщения. Предполагается, что этот эффект поддерживается через 5-HT_{2c}-рецепторы. Вещества, которые прямо или обратно стимулируют данный рецептор, такие как фенлорамин (регулятор аппетита, производное амфетамина, относится к СИОЗС, приводит к легочной гипертензии, приобретенному пороку сердца, в Российской Федерации включен список наркотических средств), флуоксетин и m-CPP (метаклорфенилпиперазин — метаболит trazodone; обладает психоактивными свойствами, аналогичными свойствам MDMA, при этом не обладает периферическим симпатомиметическим действием; нередко является компонентом таблеток, продающихся под видом экстази), подавляют аппетит у подопытных животных. Возможно, происходит влияние на гистаминергические нейроны в латеральном гипоталамусе. Вещества с антагонистической активностью по отношению к этому рецептору, такие как клозапин, оланзапин, наоборот,

усиливают аппетит. Однако до сих пор не ясно, идет ли здесь речь о прямом влиянии или о непрямом воздействии через дофаминергическую нейротрансмиссию. Наряду с этим, взаимодействие с указанным рецептором только в ограниченном количестве наблюдений коррелирует с влиянием на аппетит. Также известно, что на аппетит оказывают влияние различные моноамины и другие нейрорегуляторы, такие как нейропептиды и нейrogормоны.

Эмоции

Вещества, которые воздействуют на функции серотонинергической системы, оказывают большое влияние на переживание таких эмоций, как страх, паника, и на такие состояния, как навязчивости, (ауто)агрессия и депрессия. Этот эффект осуществляется, вероятно, через различные 5-HT-рецепторы (прежде всего через 5-HT_{1a}- и 5-HT_{2a}-рецепторы). Однако достоверных результатов исследований, подтверждающих это, на сегодняшний день не существует.

Согласно сильно упрощенной модели вещества, которые стимулируют 5-HT_{1a}-рецептор как прямым, так и непрямым способом, оказывают антидепрессивный эффект, а вещества, которые действуют на данный рецептор антагонистически, демонстрируют анксиолитический эффект. Вещества, которые оказывают антагонистический эффект на 5-HT₂-рецептор («down» регуляция), оказывают также антидепрессивное и анксиолитическое действие. Однако 5-HT₂-рецептор оказывает меньшее влияние, чем 5-HT₁-рецептор. Точка приложения действия 5-HT₁-агонистов находится, прежде всего, в гиппокампе. Вещества, которые стимулируют соматодендритные 5-HT_{1a}-рецепторы в ядрах шва, ингибируют вместе с тем активность проекций на гиппокамп, что приводит к уменьшению стимуляции 5-HT_{1a}-рецепторов в гиппокампе. Поэтому данные вещества действуют как анксиолитики. По этой аналогии можно объяснить антидепрессивное действие пиндолола через блокаду этих соматодендритных рецепторов. Гиппокамп играет очень важную роль в распознавании образов как уже виденных, воспринятых относительно декларативной памяти. Гиппокампальный анализ имеет большое значение в определении эмоционального ответа.

Вероятно, в гиппокампе также определяется, какие эмоциональные квалификации из амигдалы на определенную перцепцию (определенное восприятие) будут даны.

Существует гипотеза, что неуместные эмоции возникают в ответ на очень сильное восприятие или неправильное распознавание объекта, ситуации (маркировка). Нейтральный стимул может вызвать очень сильную реакцию бегства/борьбы в ответ на агрессию или страх. Нейтральный стимул может вызывать сильные негативные и позитивные ожидания при депрессии или мании. Серотонин играет здесь значимую роль как регулятор. В последние годы появились очень интересные данные о том, каким образом серотонин осуществляет свою функцию в этом контексте. Установлено, что как ответ на стресс происходит так называемое рубцевание в гиппокампальных нейронах. Предполагают, что такие изменения, вероятно, индуцируют кортикостероиды. Это происходит через торможение экспрессии нейротрофического фактора BDNF. Этот гиппокампальный BDNF является очень важным для правильного прохождения процесса обучения. Влияние стресса на экспрессию BDNF быстро блокируется при помощи назначения антагонистов 5-HT_{2a}-рецептора. Длительное лечение при помощи антидепрессантов приводит к повышенной экспрессии BDNF. Вероятно, это происходит под влиянием 5-HT-рецепторов.

1.4. Серотонинергические препараты

В последние годы было сделано много открытий в области серотонинергических препаратов. В 70-е гг. прошлого века были известны несколько антидепрессантов, которые, наряду с другими эффектами, также оказывали влияние на серотониновую систему. Наряду с этим существовали несколько противоаллергических и стимулирующих аппетит препаратов с антисеротониновым действием. 30 лет назад появился первый селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС, SSRI) – препарат зимельдин, который обладал редким, но тяжелым побочным эффектом, вызывал в некоторых случаях полирадикулонейропатию Жульена-Барре, в связи с чем в 1983 г. был снят с производства.

Данный препарат явился первым из большой серии последующих в этом ряду современных препаратов-антидепрессантов из группы СИОЗС с широким спектром действия: флуоксетин, флювоксамин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин. Наряду с этими препаратами существует несколько других специфических антидепрессантов, которые с помощью иных эффектов влияют на серотониновую систему. Кроме того, существуют различные 5-HT-рецепторы агонисты и антагонисты. Все эти фармакологические препараты обладают различными эффектами в различных областях (табл. 2).

Таблица 2

Возможные точки действия серотонинергических препаратов

Нарушения	Точка действия
Депрессивные расстройства	Система обратного захвата серотонина, 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , 5-HT ₃
Шизофрения	5-HT _{2A} , 5-HT ₃
Генерализованное тревожное расстройство	5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , 5-HT ₃
Паническое расстройство	Система обратного захвата серотонина
Фобии	Система обратного захвата серотонина, ингибирование MAOA
Обсессивно-компульсивные расстройства	Система обратного захвата серотонина
Расстройства питания	Система обратного захвата серотонина, 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C}
Расстройства цикла «сон – бодрствование»	5-HT ₂
Когнитивные расстройства	5-HT ₃
Агрессия	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B}
Галлюцинации	5-HT ₂
Паркинсонизм	5-HT ₂
Мигрень	5-HT _{1D} , 5-HT ₂
Тошнота	5-HT ₃
Расстройства терморегуляции	5-HT ₁ , 5-HT ₂
Гипертензия	5-HT ₂

Антидепрессивные и противотревожные препараты

К классическим антидепрессантам относятся трициклические антидепрессанты и неспецифические МАО-ингибиторы, которые оказывают влияние как на адренергическую, так и на серотонинергическую нейротрансмиссию. Трициклические препараты ингибируют обратный захват норадреналина (норэпинефрина) и серотонина. В большинстве случаев акцент смещается на обратный захват норадреналина (норэпинефрина). Это касается случая вторичных аминов, таких как дезипрамин (аналог имипрамина) и нортриптилин. Наиболее селективным ингибитором обратного захвата среди трициклических препаратов по отношению к серотонину является кломипрамин. Наряду с влиянием на обратный захват моноаминов эти вещества также оказывают неспецифический антагонистический эффект на 5-HT-рецепторы. Ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, SSRI) демонстрируют различия в потенциале и селективности действия. Считается, что наиболее сильным эффектом обладает пароксетин, который ингибирует транспортер при наименьшей концентрации в плазме крови по сравнению с другими СИОЗС (табл. 3).

Таблица 3

Антидепрессивные и противотревожные препараты

СИОЗС	5-HT-захват	NE-захват	DA-захват
Циталопрам	1,16 nM	3500x слабее	2400x слабее
Кломипрамин	0,28 nM	130x слабее	250x слабее
Дулоксетин	0,80 nM	9x слабее	300x слабее
Флуоксетин	0,81 nM	300x слабее	4300x слабее
Флувоксамин	2,2 nM	580x слабее	4100x слабее
Имипрамин	1,4 nM	27x слабее	50x слабее
Пароксетин	0,13 nM	300x слабее	3700x слабее
Сертралин	0,29 nM	1400x слабее	86x слабее
Венлафаксин	8,9 nM	120x слабее	1000x слабее

Наиболее селективным СИОЗС является циталопрам, у которого существуют два стереоизомера, один из которых сам себя усиливает. Более активным стереоизомером считают используемый в психиатрии эсциталопрам. Большинство СИОЗС имеют также и другие эффекты.

Например, пароксетин блокирует холинергические мускариновые рецепторы также сильно, как и кломипрамин, который обладает антихолинергическими побочными эффектами. Пароксетин также достаточно сильно ингибирует фермент синтазу оксида азота (NO-синтазу), что приводит к нарушению эрекции и эякуляции. Флуоксетин является агонистом 5-HT_{2C}-рецепторов и подавляет аппетит. Сертралин оказывает определенное воздействие на транспорт дофамина. Этот эффект еще сильнее выражен при употреблении бупропиона. Наименее селективными СИОЗС считаются венлафаксин и дулоксетин. Венлафаксин ингибирует только 5-HT-транспортер при дозах в среднем 150 миллиграммов/сутки, а при больших дозировках возникает ингибирование NE-транспортера (норадреналин – норэпинефрин). Дулоксетин больше не относят к СИОЗС.

Обратимый ингибитор моноаминоксидазы моклобемид тормозит разрушение 5-HT и NE (норадреналина) через фермент МАОа. В профиле побочных эффектов преобладают серотонинергические побочные эффекты. Антидепрессивные препараты миансерин и миртазапин блокируют пресинаптические NE-ауторецепторы (α_2 -адренорецепторы) и таким образом способствуют выделению норадреналина (норэпинефрина). При употреблении миансерина также постсинаптически блокируются NE-рецепторы (α_1 -адренорецепторы), расположенные на серотонинергических нейронах. При употреблении миртазапина такого не наблюдается, так как происходит стимуляция серотонинергической нейротрансмиссии. Оба этих антидепрессивных препарата (миртазапин и миансерин) блокируют 5-HT₂-и 5-HT₃-рецепторы. Комбинация этих свойств приводит при употреблении миртазапина к стимуляции адренергической нейротрансмиссии в комбинации с селективным стимулированием 5-HT₁-рецепторов. Антидепрессивные препараты тразодон и нефазодон угнетают захват как NE, так и 5-HT, и блокируют 5-HT₂-рецепторы. Нефазодон – дериват хлорфенилпиперазина, нециклический антидепрессант, аналог тразодона, но в связи с побочными эффектами запрещен к продаже в Голландии в 2002 г.

Азапироны буспирон, гепирон, ипсапирон заимствуют свои анксиолитические и антидепрессивные эффекты в частичной агонистической активности по отношению к 5-HT_{1A}-рецептору. Агомелатин имеет также, наряду с аффинитетом к 5-HT_{2C}-рецепторам, тропность к мелатониновому рецептору.

Кокаин, амфетамин, фенфлюрамин и «экстези»

Действие психостимуляторов, прежде всего, приписывают стимулированию дофаминергической трансмиссии. Однако эти вещества обладают также влиянием на серотонинергическую систему. Кокаин блокирует обратный захват всех биогенных аминов. Аналоги амфетамина вызывают, наряду с другими эффектами, также выделение биогенных аминов. Употребление амфетамина способствует повышенному выделению дофамина, тогда как фенфлюрамин является достаточно специфическим препаратом, способствующим выделению серотонина. При употреблении экстези сильный эйфорирующий эффект приписывают влиянию на серотонинергическую трансмиссию, однако наблюдается это в ограниченном объеме наблюдений.

Нейролептики (антипсихотики)

Многие современные антипсихотики имеют антагонистическую активность по отношению к 5-HT_{2a}-рецепторам. Это приводит к увеличению выделения дофамина, что было доказано рядом исследований для дорзального стриатума и префронтальной коры головного мозга. Это утверждение объясняет относительно мягкий паркинсонизм как побочный эффект и позитивные эффекты на когнитивные и позитивные симптомы шизофрении современных антипсихотиков.

Литература к главе 1

1. Aghajanian, G. K. Serotonin / G. K. Aghajanian, E. Sanders-Bush // *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. – 2002. – P. 15—34.
2. De Almeida, J. Distribution of 5-HT and DA receptors in primate prefrontal cortex: implications for pathophysiology and treatment / De J. Almeida, J. M. Palacios, M. Mengod // *Progress Brain Res*. – 2008. – Vol. 172. – P. 101—115.
3. Fuster, J. M. The prefrontal cortex / J. M. Fuster. – Elsevier Science, 2008. – 424 p.
4. Leonard, B. E. Fundamentals of psychopharmacology / B. E. Leonard. – Wiley, 2003. – 520 p.
5. McIntyre, R. S. Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain / R. S. McIntyre, D. A. Mancini, V. S. Basile // *J. Clin. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62 (Suppl. 23). – P. 23—29.
6. Nieuwenhuys, R. Chemoarchitecture of the brain / R. Nieuwenhuys. – New York: Springer Verlag, 1985. – 246 p.
7. Russo-Neustadt, A. Brain-derived neurotrophic Factor, behaviour, and new directions for the treatment of mental disorders / A. Russo-Neustadt // *Semin. Clin. Neuropsychiatry*. – 2003. – Vol. 8. – p. 109—118.
8. Watson, S. TIPS receptor and ion channel nomenclature. 5th edition / eds. S. Watson, D. Girdlestone. – 1995.

СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ФОРМИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РАЗНОГО УРОВНЯ

2.1. Серотониновая система в патогенезе депрессивных расстройств (анализ литературных данных)

В настоящее время считается наиболее обоснованным положение о том, что ключевые патогенетические механизмы депрессивных расстройств связаны с нарушениями ряда нейрохимических систем, в том числе дисрегуляцией серотонинергической системы, о чем свидетельствуют многообразие клинических проявлений депрессивных расстройств и множественность молекулярных механизмов действия антидепрессантов разных групп (Bondy B., 2002). Показано, что депрессивное поведение определяется взаимодействием многих медиаторных биохимических систем мозга, прежде всего серотонинергической. В последнее время появились существенные новые данные, в первую очередь о факторах, детерминирующих предрасположенность к развитию депрессии, и нейрохимии аффективной патологии, а также действию антидепрессантов на уровне рецепторов нервных клеток. Эти данные позволяют по-новому взглянуть на роль установленных ранее нарушений обмена биогенных аминов в патогенезе депрессивных расстройств (Левчук Л. А., Шмиголь М. В., Иванова С. А., 2012).

Серотонинергическая система мозга представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола, среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга (Амелин А. В. и др., 2000). Основными ядрами, содержащими около 80 % серотонина (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ) головного мозга, являются ядра шва среднего мозга (Azmitia E. C. et al., 1978; Cooper G. F. et al., 1988).

Серотонинергические синаптические образования контролируют формирование двигательных актов, систем положительного подкрепления, играют заметную роль в пищевом, половом, исследовательском поведении, участвуют в формировании аффективных компонентов поведенческих актов, определяют становление и поддержание суточных и циркадианных ритмов физиологических процессов, осуществляют

температурную регуляцию организма (Azmitia E. C. et al., 1978; Mistlberger R. E. et al., 2000). Повышение серотонинергической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения, недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию. Серотониновая система имеет непосредственное отношение к формированию депрессивных состояний и участвует в контроле деятельности других медиаторных систем, прежде всего ГАМК-ергической и моноаминергической. Серотонин участвует в формировании аффективных компонентов поведенческих актов, самообладании и эмоциональной устойчивости (Papakostad G. I. et al., 2010). Острый и хронический стресс вызывает в разной мере выраженное в отдельных структурах мозга изменение уровня серотонина, числа пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов, особенно в участках мозга, связанных с контролем страха и тревожности (Molina E. et al., 2011).

Серотонин является основным химическим медиаторным соединением, контролирующим агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды (Anderson M., Deakin J. F. W., 2001). Дефицит серотонинергической медиации является важным механизмом суицидальности (Mann J., Arango V., 1998; Traskman-Bendz L. et al., 1998). Сниженная концентрация 5-НТ в ликворе является частым спутником таких психических особенностей, как суицидальные тенденции и импульсивность, повышенная агрессивность и тревожность (Cremniter D. et al., 2001). Увеличение содержания серотонина в спинномозговой жидкости по сравнению с контрольными значениями иногда отмечается при обсессивно-компульсивных расстройствах (Insel T. R. et al., 1985; Leonard H. L., Swedo S. E., 1989). В работе Т. Е. Moffitt et al. (1998) показано, что повышенный (по сравнению со среднестатистическим) уровень серотонина в цельной крови коррелирует с проявлениями агрессии и насилия, а сниженный уровень серотонина – с депрессивными расстройствами разной степени тяжести.

Однако согласно другим данным, наоборот, низкая концентрация серотонина в ликворе и мозге либо притупленный ответ серотониновой системы на действие агонистов связаны

с частыми эпизодами импульсивной агрессии, жестокости (Linnoila M., Virkkunen M., 1992; Hen R., 1996). С депрессией связано как непосредственное изменение концентрации серотонина в головном мозге, так и активность других компонентов серотониновой системы-рецепторов к серотонину, транспортера и др., о чем убедительно свидетельствуют результаты применения различных фармакологических средств (Н. М. van Praag, 1998). Ингибиторы обратного захвата серотонина повышают концентрацию медиатора в синаптической щели, однако они же по механизму отрицательной обратной связи подавляют активность серотониновых нейронов и снижают секрецию и синтез медиатора. Эта способность антидепрессантов снижать синтез серотонина обуславливает задержку терапевтического эффекта и устойчивость к антидепрессантам у некоторых пациентов (Bluer P., de Montigny C., 1994; Pineyro G., Bluer P., 1999). У больных аффективными расстройствами выявлено повышение лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к серотонину, процент которых снижается в результате фармакотерапии антидепрессантами (Ветлугина Т. П. и др., 1999; Иванова С. А., 2000). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина оказывают непосредственное влияние на лимфоциты в эксперименте *in vitro* (Ветлугина Т. П. и др., 2000).

Выявлены прямые корреляционные отношения между содержанием серотонина и его метаболитов в спинномозговой жидкости и плазме крови, а также показана правомочность использования показателей периферического гуморального звена серотониновой системы в качестве модели для изучения синаптического (центрального) ее компонента (Celada P., Artigas F., 1993).

17 молекул (ТПГ, МАОА, транспортер серотонина и 14 рецепторов серотонина) регулируют функцию серотонинового синапса и способны, теоретически, влиять на контролируемые серотонином формы поведения человека (рис. 4). Нуклеотидные последовательности генов, кодирующих ТПГ, МАОА, транспортер и все рецепторы серотонина человека, клонированы и определена их локализация на хромосомах человека.

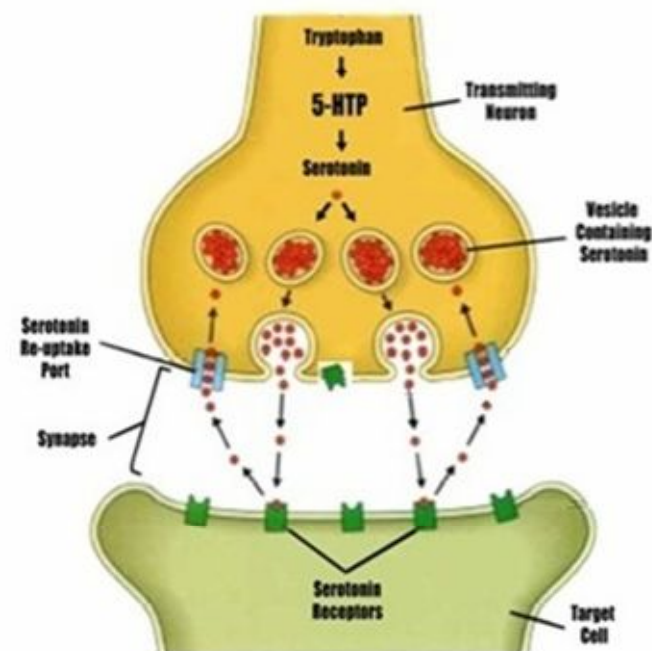


Рис. 4. Структура серотонинового синапса

В настоящее время гены, кодирующие ТПГ, МАОА, транспортер и ряд рецепторов серотонина, рассматриваются как гены-кандидаты, вовлеченные в детерминацию наследственного полиморфизма в выраженности различных форм поведения. Значительное число работ свидетельствует о связи полиморфизма в этих генах-кандидатах с генетически обусловленной изменчивостью в проявлениях таких психических нарушений, как шизофрения и маниакально-депрессивный психоз (Veenstra Van der Weele J. et al., 2000). Так, не вызывает сомнения, что медиатор мозга серотонин вовлечен в механизм депрессивных психозов (Arora R., Meltzer H. Y., 1989; Hrdina P. D. et al., 1993; Arango V. et al., 2003). Серотониновые рецепторы и транспортер являются мишенями для клинически эффективных анксиолитиков (De Vry J. et al., 1991; Barrett J., Vanover K., 1993; Handley S. L., 1995) и антидепрессантов (Куликов А. В., Попова Н. К., 1991; Ramamoorthy S. et al., 1993; Horschitz S. et al., 2001).

Предшественником серотонина является незаменимая аминокислота триптофан. Поступая с пищей, более 95 % триптофана метаболизируется в печени по киноурениновому пути, становясь недоступным для синтеза серотонина, на который расходуется не более 1 % триптофана (Myint A., 2012). Фермент, опосредующий превращение триптофана в N-формилкиноуренин – триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO), является скоростью лимитирующим этапом киноуренинового пути (Myint, 2012). Изменения активности данного фермента существенно влияют на концентрацию триптофана в крови и его доступность для синтеза серотонина. Ген TDO2 расположен на хромосоме 4q31.3. Приводятся данные о связи этого гена с биполярным расстройством, шизофренией, аутизмом и алкоголизмом (Vasiliev G. et al., 1999; Nabi et al., 2004; Miller et al., 2006).

Синтез серотонина в нейроне происходит в два этапа. На первом этапе L-триптофан гидроксилируется до L-5-гидрокситриптофана. Эта реакция катализируется ферментом триптофангидроксилазой (ТПГ) и является ключевой реакцией, ограничивающей биосинтез серотонина (Fitzpatrick P. F., 1999). В организме млекопитающих обнаружены две формы ТРН: ТРН1, регулирующий синтез медиатора в эпифизе, тучных клетках и кишечнике, и ТРН2, катализирующий синтез серотонина в мозге. Воздействия, изменяющие активность фермента, существенно влияют на интенсивность синтеза серотонина в мозге (Mandell A. et al., 1974). Присутствие ТПГ является основным биохимическим маркером серотониновых нейронов (Victor S. et al., 1974). Полиморфный вариант гена *TRH1*, расположенный в интроне 7, локализован в потенциальном транскрипционном факторе GATA и может модифицировать экспрессию гена путем изменения процессинга пре-мРНК. Причем наличие аллеля А приводит к повышению экспрессии этого гена (Ono H. et al., 2003). Сообщается об ассоциации аллеля А и/или генотипа АА с попытками суицида у лиц с аффективными расстройствами (Abbar M. et al., 2001).

Ген *TRH2* локализован на хромосоме 12q21.1, содержит около 100 кб, включает в себя 11 экзонов (Walitz S. et al., 2005). Широко исследуется ассоциация полиморфных вариантов гена *TRH2* с различными психопатологиями.

Так, например, показана ассоциация различных полиморфных вариантов этого гена с депрессией, аффективными расстройствами, суицидальным поведением, обсессивно-компульсивным расстройством, аутизмом, синдромом дефицита внимания, паническими расстройствами, синдромом хронической усталости и синдромом Жилия де ля Туретта (Chen G.-L. et al., 2008).

У человека обнаружена редкая G1463A замена в экзоне 11 гена *TRH2*, переводящая Arg⁴⁴¹ в His⁴⁴¹. Эта мутация вызывает снижение продукции серотонина трансфицированными клетками PC12 (Zhang X. et al., 2005). X. Zhang et al. (2005) обнаружили повышение концентрации 1463A аллеля у больных униполярной депрессией.

Другой полиморфизм – G-703T (rs4570625) – однонуклеотидная замена G на T в положении -703 промоторной области гена триптофангидроксилазы. Данные об участии генов *TRH1* и *TRH2* в формировании депрессивных расстройств противоречивы: в исследовании R. Gizatullin et al. (2006) показана связь гена *TRH1* с развитием депрессии, в то время как X. Zhang et al. (2005) обнаружили ассоциацию полиморфизма гена *TRH2* с депрессивными расстройствами. По другим данным, носители -703T-аллеля имеют сниженную активность триптофангидроксилазы в головном мозге. Согласно другим данным, полиморфизм мало влияет на экспрессию гена (Scheuch K. et al., 2007). Частоты аллелей в европейской популяции составляют, по данным разных исследователей: 72—77 % – G-аллель, 22—28 % – T-аллель. Показано, что редкий TT-генотип связан с более длительным временем реакции и значительно большим числом ошибок в тесте на внимание, ослабленным «executive control», который напрямую связан с импульсивностью, т. е. ослабленным контролем за импульсом (Reutera M. et al., 2008).

Рецепторам серотонина принадлежит важная роль в функционировании ЦНС. Серотониновые рецепторы типа 2A (5-HT_{2A}), регулирующие уровень 5-НТ в мозге, в значительных количествах содержатся в структурах, связанных с эмоциональными и когнитивными процессами, в частности в гиппокампе и передней коре мозга (Hernandez I., Sokolov B. P., 2000).

Синтез 5-HT₁-рецепторов подавляется высокими концентрациями кортизола, это может быть следствием того, что повышенный уровень кортикостероидов активирует триптофанпирролазу, которая переводит обмен триптофана (предшественник серотонина) на кинурениновый путь, что вызывает снижение биосинтеза серотонина (Максимова Н. М. и др., 2007). Рецепторы 5-HT_{1A} угнетают функциональную активность нейронов (Maura G. et al., 1998). В отношении функционального полиморфного локуса rs6295 в промоторном регионе гена *5-HTR1A* было показано, что он может влиять на плотность рецепторов 1A серотонина на пресинаптических мембранах нейронов ядра шва, что может приводить к уменьшению серотониновой активности у пациентов с депрессией (Lemond S. et al., 2003). В исследовании C. F. Reynolds et al. (2000) показано, что аллель С вовлечен в развитие униполярной депрессии и негативных симптомов в группе пациентов с первым депрессивным эпизодом.

В гене *5-HTR2A*, расположенном на хромосоме 13, описано несколько полиморфных локусов. Один из них обусловлен заменой тимина на цитозин во втором интроне участка 13q 14—21 (локус T102C) и представлен двумя аллельными вариантами: A1 и A2. Второй полиморфный локус гена *5-HTR2A* (A-1438-G) находится в неравновесном генетическом сцеплении с локусом T102C и расположен в зоне промотора гена, т. е. может иметь функциональное значение. Полиморфные варианты гена серотонинового рецептора типа 2A (*5-HTR2A*) связаны с клинической гетерогенностью шизофрении и заболеваниями шизофренического спектра (Голимбет В. Е., 2008). Показана ассоциация аллеля A2 гена *5-HTR2A* с семейной формой шизофрении и ранним (до 15 лет) началом заболевания (Орлова В. А., 2000; Голимбет В. Е., 2008), алкоголизмом, отягощенным асоциальным поведением (Hwu H. G., Chen C. H., 1997), паническими расстройствами (Inayama Y. et al., 1996) и поздними дискинезиями, проявляющимися при длительном приеме нейролептиков (Macciardi F. et al., 1997). Выявлено дозозависимое влияние локуса T102C гена *5-HTR2A* на опосредованную память и коммуникативные навыки у психически здоровых лиц (Алфимова М. В., Трубников В. И., 2000).

Аллели A2 и G гена *5-HTR2A* связаны с проявлениями шизотипических черт личности у психически здоровых людей (Митюшина Н. Г. и др., 2003). Описаны ассоциации между аллелем G и сезонными аффективными психозами, алкоголизмом у лиц японской национальности и семейными случаями шизофрении (Митюшина Н. Г. и др., 2003).

Известно, что серотонин участвует в регуляции секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза в основном посредством рецепторов подтипов 2A и 2C. Рецепторы 2C являются важными модуляторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, длительная активация и нарушение которой приводит к возникновению тревожной и депрессивной симптоматики. Показано, что 5-HTR_{2C} рецепторы контролируют выброс других нейромедиаторов, в частности норадреналина и дофамина. 5-HTR_{2C} рецепторы участвуют в регуляции настроения, тревоги, сна, аппетита, сексуальных функций, сердечно-сосудистой системы. Агонисты данных рецепторов вызывают анксиогенный и панический эффекты, нарушают сон. Блокада 5-HT_{2C}-рецепторов является одним из механизмов лечения депрессии. С этим связана эффективность антидепрессантов, являющихся антагонистами данных рецепторов. Антагонисты 5-HTR_{2C}-рецепторов улучшают сон и обладают анксиолитическим свойством. Последним частично объясняется противотревожное действие антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Приводится описание полиморфного варианта Cys23Ser гена *5-HTR2C*, обуславливающего замену нуклеотида гуанина на цитозин и приводящего к замене аминокислоты цистеина на серин в белке. В связи с тем, что ген рецептора серотонина 2C *5-HTR2C* локализован на хромосоме X, наследование этого гена сцеплено с полом (наследуется со 100 % вероятностью от отца и с вероятностью 50 % от матери к детям). Этот ген кодирует один из факторов контроля пищевого поведения, продукт гена является важной частью орексигенной центральной регуляции аппетита и насыщения. Полиморфный вариант Cys23Ser гена *5-HTR2C* ассоциирован с патологической гиперсекрецией серотонина в ответ на прием пищи.

Показана связь локуса Cys23Ser гена *5-HTR2C* с большим депрессивным и биполярным расстройством, суицидным поведением, тардивной дискинезией при шизофрении, алкоголизмом и опийной наркоманией (Левчук Л. А. и др., 2013; Nadithy A. F. Y. Al et al., 2009) и др. Ген *5-HTR2C* является не только функциональным, но и позиционным геном-кандидатом суицидального поведения. Недавно опубликованные результаты полногеномного сканирования свидетельствуют о функциональной значимости региона Xq25-26.1, в пределах которого локализован данный ген, для риска попыток суицида у лиц с униполярной депрессией.

Известно, что экспрессия гена *5-HTR2C* с аллелем С в локусе Cys23Ser приводит к образованию белка, имеющего более низкую (в 2 раза) аффинность к серотонину. Другими словами, продукты каждого из аллелей отличаются способностью связывать серотонин. Белок, кодируемый аллелем С, связывается с молекулами модулятора с силой в два раза меньшей, чем вариант молекулы, получаемый от аллеля G. Во всех клетках организма человека, кроме половых, имеется двойной набор хромосом, а следовательно, и генов.

Таким образом, при одинаковой концентрации серотонина человеку, имеющему генотип CC по гену *5-HTR2C*, для нормального функционирования связанных с нейромодулятором систем потребуется концентрация серотонина в 2 раза больше, чем индивиду с генотипом GG. Исследование K. Iwamoto et al. (2005) показало, что полиморфизм гена *5-HTR2C* участвует в патогенезе депрессии и действии антидепрессантов. Показано, что для жертв самоубийств женского пола характерно преобладание гомозиготного генотипа GG и аллеля G. Показана ассоциация аллеля С с большим депрессивным и биполярным расстройством. В исследовании Н. М. Fentress (2005) выявлена связь присутствия минорного аллеля С со сниженным уровнем бессонницы и наличием психосоматических заболеваний у пациентов с депрессивными расстройствами.

Молекулярным механизмом инактивации секретированного серотонина является обратный захват медиатора, осуществляемый особым белком-транспортером, который переносит серотонин из синаптической щели в цитоплазму серото-

нинового нейрона или глиальной клетки (Barker E. L., Blakey R. D., 1995). Транспортёр является специфическим молекулярным элементом серотонинового нейрона и играет важную роль в пространственно-временной регуляции передачи в серотониновом синапсе (Lesch K. P., Mosner R., 1998). Серотонин, захваченный из синаптической щели назад в нейрон или глиальную клетку, разрушается с помощью фермента моноаминоксидазы типа А (МАОА), дезаминирующая активность которого у больных психическими расстройствами повышена по сравнению с нормой серотонина (Максимова Н. М. и др., 2007).

Ген транспортера серотонина *5-HTT* локализован на хромосоме 17q11.1-q12, имеет размер 37,8 кб, включает 14 экзонов. Изучение структуры гена-переносчика серотонина *5-HTT* у человека обнаружило два полиморфных локуса, первый обусловлен изменением числа tandemных повторов (VNTR-17) во втором интроне с двумя типичными (12 и 10 единиц повтора) и одним редким (9 единиц повтора) аллелями, второй полиморфизм (5-HTTLPR) – инсерционно-делеционный, характеризующийся различным числом (14 – s-аллель или 16 – l-аллель) повторяющихся элементов по 20—23 п. о. в промоторном участке гена на расстоянии примерно 1кб от сайта инициации транскрипции (SLC6A4 локус). Последний полиморфизм является функциональным: присутствие длинного l аллеля обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность метаболизма серотонина по сравнению с коротким аллелем (Lesch K. P., Mosner R., 1998), наличие короткого s-аллеля 5-HTTLPR связано со снижением обратного захвата серотонина, что увеличивает длительность серотонинергической активности (Stotenberg S. F. et al., 2002). Известно, что снижение активности серотонина у женщин ведет к депрессивным состояниям, мужчины после данной процедуры становятся более импульсивными, однако не проявляют смены настроения в ответ на химические изменения в их организме (Гайсина Д. А., 2004).

Исследования ассоциации полиморфных локусов гена переносчика серотонина с психическими расстройствами обнаружили значимую ассоциацию аллеля 12 локуса VNTR-17 с аффективными расстройствами и шизофренией (Ohnishi T. et al., 2007).

Выявлены ассоциации аллелей локуса 5-HTTLPR с аффективными расстройствами с тревожным личностным радикалом, депрессией и суицидальными тенденциями (Belmaker R. H., Agam G., 2008). Показано, что s-аллель полиморфизма 5-HTTLPR ассоциирован со сниженной экспрессией серотонинового рецептора 5-HT_{1A} (David S. P. et al., 2005). Также известно, что ll генотип этого же полиморфизма характеризуется на 30—50 % более высокой экспрессией мембранной формы транспортера, чем у носителей генотипов ls и ss (Murphy D. L. et al., 2004). Частоты аллелей этого полиморфизма в европейской популяции составляют: 57 % – l-аллель, 43 % – s-аллель, распределение генотипов: 32 % – ll, 49 % – ls, 19 % – ss (Murphy D. L. et al., 2004).

Для локуса 5-HTTLPR значимые различия получены между гомо- и гетерозиготами. Обнаружено, что для психически здоровых носителей генотипа ls характерны наихудшие показатели опосредованной памяти (Алфимова М. В. и др., 2001). Генотип ll связан с выраженностью симптомов заболевания у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (Retz W. et al., 2002), а также с агрессивностью при болезни Альцгеймера (Sukonick D. L. et al., 2001) и антисоциальным поведением у лиц, пытавшихся совершить самоубийство (Zalsman G. et al., 2001). Подобный полиморфизм может быть особенно важен в отношении больных аффективными расстройствами (Ogilvie A. D. et al., 1996; Billet E. A. et al., 1997; Schoeler A. et al., 1998), с тревожным личностным радикалом (Lesch K. P. et al., 1996), депрессией (Collier D. A. et al., 1996) и суицидальными тенденциями (Bondy B. et al., 2000). В соответствии с гипотезой К. Р. Lesch et al. (1997) и Т. Nakamura et al. (1997) носители генотипа ss более склонны к соблюдению социальных норм. Ассоциация между генотипом ll локуса 5-HTTLPR и выраженностью шизоидных и параноидных признаков существует как у больных эндогенными психозами, так и у психически здоровых лиц. У больных депрессивными расстройствами с поздним началом заболевания генотип ss связан с меньшей выраженностью депрессивной симптоматики и снижением уровня невротизма (Голимбет В. Е., 2008).

У психически здоровых людей была обнаружена ассоциация генотипа ss локуса 5-HTTLPR с выраженностью черт тревожного ряда: невротизмом и «избеганием ущерба» (Katsuragi S. et al., 1999; Melke J. et al., 2001), а также с такими качествами личности, как альтруизм, склонность идти на встречу людям и способность сострадать (Lesch K. P., Mosner R., 1998). Носители генотипа ss в группе психически здоровых лиц имели наиболее низкие значения по шкалам шизофрении, психопатии и паранойи (Голимбет В. Е. и др., 2003). Генотип ss у психически здоровых лиц ассоциирован с отсутствием никотиновой зависимости и большей устойчивостью к стрессам (Голимбет В. Е. и др., 2004), меньшей частотой возникновения инфарктов и более поздним возрастом их проявления (Coto E. et al., 2003), благоприятными показателями метаболизма, меньшим снижением когнитивного функционирования и, вероятно, как следствие большей продолжительности жизни (Голимбет В. Е. и др., 2004). Носители короткого аллеля s локуса 5-HTTLPR имеют повышенный риск развития депрессии под влиянием стрессирующих факторов (Schinka J. A. et al., 2004).

При исследовании взаимоотношений между промоторным генотипом и экспрессией 5-HTT in vivo с использованием позитронной эмиссионной томографии оказалось, что больные алкоголизмом с генотипом ll имеют значительно сниженный уровень экспрессии 5-HTT по сравнению со здоровыми носителями того же генотипа; существенных различий в группах с генотипами ls и ss обнаружено не было. Авторы предполагают, что такой эффект может быть следствием токсического действия алкоголя (Veenstra van der Weele J. et al., 2000). При исследовании частот аллелей и генотипов этого полиморфизма у больных алкоголизмом и в контрольной группе некоторые авторы находят ассоциацию алкоголизма с s-аллелем, другие не отмечают каких-либо существенных отличий (Gorwood P. et al., 2000; Herman A. I. et al., 2003; Lichtermann D. et al., 1998). По другим данным, наоборот, именно l-аллель ассоциирован с негативным аффектом (депрессия, тревога) и расторможенным поведением (импульсивная агрессия, алкоголизм) (Twitchell G. R. et al., 2001).

Немецкие ученые обнаружили, что высокая толерантность к алкоголю ассоциирована с ss-генотипом. Другими авторами показана ассоциация аллеля I с курением (Kremer I. et al., 2005).

С депрессивными расстройствами связано как непосредственное изменение концентрации серотонина в головном мозге, так и активность других компонентов серотониновой системы-рецепторов к серотонину, серотонинового транспортера и др., о чем убедительно свидетельствуют результаты применения различных фармакологических средств и исследование антидепрессантов в моделях *in vitro* (Ветлугина Т. П. и др., 2000). Известно, что такие клинически эффективные антидепрессанты, как ингибиторы обратного захвата серотонина, повышают концентрацию медиатора в синаптической щели. Однако эти же соединения по механизму отрицательной обратной связи подавляют активность серотониновых нейронов, снижают секрецию и синтез медиатора. Эта способность антидепрессантов снижать синтез серотонина обуславливает задержку терапевтического эффекта и устойчивость к антидепрессантам у некоторых депрессивных пациентов (Ветлугина Т. П. и др., 1999; Pineyro G., Blier P., 1999).

Постоянно возрастающее количество выпускаемых психотропных лекарственных препаратов никак не решает вопрос о вариабельности и непредсказуемости ответа на терапию. Фармакогенетика использует генетические тесты для определения значения наследственных факторов в реакции организма на фармакологические препараты. Биохимические подходы к пониманию депрессивных расстройств сфокусированы на фармакологических методах и генах-кандидатах, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств (Lanni C. et al., 2009). Поскольку фармакотерапия депрессивных расстройств связана с участием серотонина и обратного захвата норадреналина, гены-кандидаты предрасположенности к депрессии непосредственно связывают с этими процессами (Belmaker R. H., Agam G., 2008). В исследовании R. Uher et al. (2009) показано, что генетические вариации в гене рецептора серотонина *5-HTR2A* и гене переносчика норадреналина *SLC6A2* способны прогнозировать фармакологический ответ на антидепрессанты.

В настоящее время исследуются конкретные аллели генов, вовлеченные в развитие депрессивных расстройств, для определения фармакологического ответа на лекарственные препараты (Leonardo E. D., Hen R., 2006). Согласно данным S. Stahl (2008), первое поколение препаратов, рекомендуемых в настоящее время для лечения депрессии, включает ингибитор одного нейротрансммиттера (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и двойные ингибиторы обратного захвата (ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Поскольку у некоторых пациентов наблюдаются множественные эффекты генов, то комбинация антидепрессантов может повысить терапевтический эффект. Тройные ингибиторы обратного захвата (ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина) рассматриваются в качестве следующего этапа развития антидепрессантов (Lanni C. et al., 2009). Таким образом, основные генетические пути развития депрессивных расстройств связаны с серотонином, дофамином и норадреналином, в каждом из них наблюдается множественное взаимодействие генов, которые участвуют в индивидуальном ответе организма на фармакологические препараты (Bleakley S., 2009).

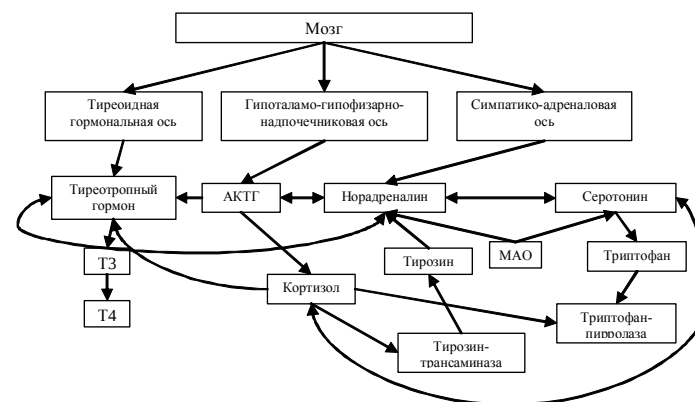


Рис. 5. Механизмы регуляции эндокринных и моноаминовых систем (рисунок модифицирован на основе иллюстраций из монографии В. И. Покровского [2003])

Интересно, что функционирование серотониновой системы находится в тесной взаимосвязи с эндокринной регуляцией. По данным ряда авторов (Bliss E. L., Zwanziger J., 1966; Tafet G. E., Bernardini R., 2003), гиперпродукция кортикостероидов приводит к уменьшению содержания биогенных аминов в головном мозге (рис. 5).

Высокий уровень кортизола вызывает резкое снижение активности серотонинергической системы, через внутриклеточные рецепторы кортизола подавляется синтез 5-HT₁-рецепторов (Кочетков Я. А., 2004). Это может быть следствием того, что повышенный уровень кортикостероидов активирует триптофанпирролазу, которая переводит обмен триптофана (предшественник серотонина) на кинурениновый путь, что вызывает снижение биосинтеза серотонина (Максимова Н. М. и др., 2007; Dinan T. G., 1994). Усиленная секреция кортизола повышает активность тирозин-трансаминазы, которая приводит к уменьшению содержания тирозина и понижению синтеза норадреналина в мозге (Tafet G. E., Bernardini R., 2003).

Дефицит норадреналина ведет к повышению уровня кортизола, дефицит серотонина вызывает нарушение регуляции секреции кортизола. Дефицит обоих моноаминов приводит к нарушению циркадных ритмов в секреции гормона, высокий уровень кортизола сохраняется в течение всего суточного цикла и, следовательно, различные ферментные системы находятся под постоянным воздействием глюкокортикоидов (Максимова Н. М. и др., 2007; Иванова С. А. и др., 2010).

Весомый вклад в снижение уровня серотонина и норадреналина в головном мозге вносит и моноаминоксидаза (МАО), дезаминирующая активность которой у больных психическими расстройствами повышена по сравнению с нормой (Максимова Н. М. и др., 2007). Кортизол оказывает различное по выраженности влияние на обмен серотонина и норадреналина, в то же время МАО с различной скоростью дезаминирует эти биогенные моноамины (Schildkraut J. J., 1965; Sher L., 2004). Повышенный уровень гормона, с одной стороны, активирует моноаминоксидазу, которая более интенсивно дезаминирует эти моноамины (рис. 6); с другой стороны, под влиянием высоких концентраций кортизола нарушаются пути биосинтеза серотонина и норадреналина, что усугубляет их дефицит (Максимова Н. М. и др., 2007).

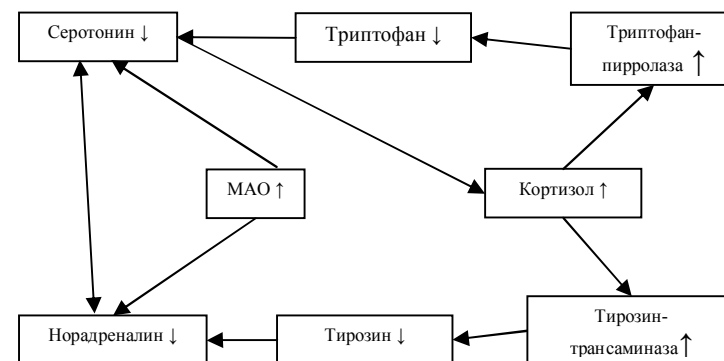


Рис. 6. Биохимический механизм снижения серотонинергической активности (цитировано по Н. М. Максимовой и др., 2007).

Следовательно, можно полагать, что при психической дезадаптации изменяется не только абсолютная концентрация этих соединений в клеточных структурах головного мозга, но и нарушается равновесное состояние между ними – «баланс», присущий здоровому организму (Kasper S., 2001). Теория баланса поддерживается фактом, что ядра шва (центр серотонинергической системы в головном мозге) и locus coeruleus (центр норадренергической системы) являются взаимосвязанными и взаимозависимыми структурами. Серотонинергическая и норадренергическая системы находятся в реципрокных отношениях (активация одной системы ведет к торможению другой и наоборот) и эмоциональная реактивность организма в значительной мере определяется балансом их активностей.

2.2. Метаболизм серотонина при депрессивных расстройствах невротического уровня

Депрессивные расстройства невротического уровня, относящиеся к числу универсальных проявлений состояний психической дезадаптации, представляют собой проблему медицинского и социального плана вследствие широкой распространенности, склонности к затяжному течению и нарушению социальной и трудовой адаптации (Семке В. Я., 1999; Иванова С. А. и др., 2006; Александровский Ю. А., 2006; Семке В. Я., Гуткевич Е. В., Иванова С. А., 2008).

Серотонинергическая система имеет непосредственное отношение к формированию депрессивных состояний и участвует в формировании аффективных компонентов поведения и эмоциональной устойчивости. Острый и хронический стресс вызывает изменение уровня серотонина, числа пре- и постсинаптических серотониновых рецепторов. Выявлены корреляционные отношения между содержанием серотонина и его метаболитов в спинномозговой жидкости и плазме крови, Р. Celada, F. Artigas (1993) показали возможность использования показателей периферического гуморального звена серотониновой системы в качестве модели для изучения синаптического (центрального) ее компонента.

С целью оценки участия гуморального компонента серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств невротического уровня проведено исследование содержания сывороточного серотонина у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций (F43.2, МКБ-10). Группу сравнения составили пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами (F44, МКБ-10).

Изучение содержания сывороточного серотонина показало более широкие границы колебания его содержания у пациентов с диссоциативными расстройствами по сравнению с больными расстройствами адаптации и психически здоровыми лицами. Исследование гуморального звена серотонинергической системы показало повышение содержания сывороточного серотонина у лиц с диссоциативными расстройствами и статистически значимую сниженную концентрацию серотонина у лиц с расстройствами адаптации по сравнению с данным показателем в группе психически здоровых лиц и пациентов из группы сравнения ($p < 0,05$). Лица с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характеризуются значительным снижением уровня серотонина сыворотки периферической крови, разрушением и истощением запасов серотонина в период выраженного напряжения стресс-протективных систем (Рядовая Л. А. и др., 2008), в то время как диссоциативные (конверсионные) расстройства сопровождаются напряжением стрессорных систем организма, усилением активности серотонинергических структур с повышением концентрации гуморального серотонина в сыворотке крови (Левчук Л. А. и др., 2011).

Молекулярным механизмом инактивации секретируемого серотонина является обратный захват медиатора, осуществляемый особым белком-транспортером, который переносит серотонин из синаптической щели в цитоплазму серотонинового нейрона или глиальной клетки. Транспортер является специфическим молекулярным элементом серотонинового нейрона и играет важную роль в пространственно-временной регуляции передачи в серотониновом синапсе. Индивидуальные особенности оборота серотонина в ЦНС в числе прочих наследственных факторов зависят от эффектов гена-переносчика серотонина (*5-HTT*).

Нам был изучен полиморфизм гена переносчика серотонина *5-HTT* у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативными (конверсионными) расстройствами (Рядовая Л. А. и др., 2008, 2009). Для определения полиморфизма в локусе VNTR-17 гена *5-HTT* проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) на основе использования двух олигонуклеотидных праймеров 5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3' и 5'-TGTTCTAGTCTTACGCCAGTG-3'.

Реакционная смесь содержала 100 нг ДНК, 200 мкМ дезоксирибонуклеотидтрифосфаты, 10 пкмоль каждого праймера, 0,05 ед. Tag-полимеразы и 10х буфер для Tag-полимеразы. После денатурации ДНК при 94 °С в течение 4 минут проводили 30 циклов ПЦР при следующих условиях: денатурация 94 °С – 30 секунд, отжиг праймеров 57 °С – 30 секунд, элонгация 72 °С – 30 секунд. Полученные ПЦР-фрагменты разделяли в 5 %-ном полиакриламидном геле. Статистическую обработку результатов производили с помощью программ «Microsoft Excel» и «GraphPad Prism» (версия 5.0).

Генотипирование по локусу VNTR-17 гена переносчика серотонина *5-HTT* показало, что среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип 12 10 локуса VNTR-17, среди лиц с диссоциативными расстройствами гомозиготный генотип 12 12 и гетерозиготный генотип 12 10 представлены с одинаковой частотой (табл. 4). Статистический анализ не выявил достоверные различия между частотами генотипов и аллелей среди пациентов с диссоциативными расстройствами и расстройствами адаптации.

Т а б л и ц а 4

Частоты генотипов полиморфного локуса VNTR-17 гена 5-HTT у лиц с психической дезадаптацией

Группа	Локус VNTR-17 гена 5-HTT					
	12 12 (%)	12 10 (%)	12 9 (%)	10 10 (%)	10 9 (%)	9 9 (%)
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций	12 (27,9)	21 (48,8)	2 (4,7)	5 (11,6)	3 (7,0)	0 (0)
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	25 (41,7)	25 (41,7)	3 (5)	7 (11,6)	0 (0)	0 (0)

Примечание. В скобках приведена частота встречаемости, %.

Полиморфизм в локусе 5'-HTTLPR выявляли на основе использования двух олигонуклеотидных праймеров: 5'-GGCGTTGCCGCTCGTAATGC-3' и 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACC-3'.

Реакционная смесь содержала 100 нг ДНК, 200 мкМ дезоксинуклеотидтрифосфаты, 10 пкмоль каждого праймера, 3 %-ный формамид, 0,05 ед. Таг-полимеразы и 10х буфер для Таг-полимеразы. После денатурации ДНК при 94 °С в течение 4 минут проводили 30 циклов ПЦР при следующих условиях: денатурация 94 °С – 30 секунд, отжиг праймеров 60 °С – 30 секунд, элонгация 72 °С – 30 секунд. Полученные ПЦР-фрагменты разделяли в 5 %-ном полиакриламидном геле.

Т а б л и ц а 5

Частоты генотипов полиморфного локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT у лиц с психической дезадаптацией

Группа	Локус 5'-HTTLPR гена 5-HTT				
	LL (%)	LS (%)	SS (%)	L (%)	S (%)
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций	18 (41,9)	20 (46,5)	5 (11,6)	56 (65,1)	30 (34,9)
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	25 (41,7)	24 (40,0)	11 (18,3)	74 (61,7)	46 (38,3)
Психически здоровые лица	45 (36,0)	58 (46,4)	22 (17,6)	148 (59,2)	102 (40,8)

Примечание. В скобках приведена частота встречаемости, %.

Исследование полиморфного локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT в выборке пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций показало, что 18 (41,9 %) пациентов имели генотип LL, 20 (46,5 %) – LS, 5 (11,6 %) – SS (табл. 5).

Частота аллеля L составила 65,1 %, аллеля S – 34,9 %, уровень гетерозиготности – 46,5 %. В группе лиц с диссоциативными расстройствами генотипы распределились следующим образом: 41,7 % пациентов имели генотип LL, гетерозиготный генотип LS встречался у 40,0 % обследуемых, минорный генотип SS имели 18,3 % пациентов. Частота аллеля L у лиц этой выборки составила 61,7 %, S – 38,3 %, уровень гетерозиготности – 40,0 %. Распределение генотипов в выборках не отличалось от ожидаемого распределения Харди-Вейнберга.

Генотипирование по локусу 5'-HTTLPR гена 5-HTT показало, что среди лиц с расстройствами адаптации преобладает гетерозиготный генотип LS, меньше всего представлен гомозиготный генотип SS, распределение генотипов в группе лиц с диссоциативными расстройствами незначительно отличается от контрольного. Статистический анализ не показал достоверных различий между распределением генотипов LL, LS и SS локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT у пациентов с диссоциативными расстройствами и расстройствами адаптации.

Однако частота аллеля L локуса 5'-HTTLPR выше у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, чем частота этого аллеля у лиц с диссоциативными расстройствами. Многочисленными исследователями показано, что полиморфизм локуса 5'-HTTLPR гена 5-HTT является функциональным, т. е. приводит к изменению концентрации серотонина в мозге или нарушению обратного захвата серотонина в синаптической щели. Присутствие длинного аллеля L обеспечивает более высокий уровень экспрессии гена и большую интенсивность обмена серотонина по сравнению с коротким аллелем S, наличие короткого аллеля 5'-HTTLPR связано со снижением обратного захвата серотонина, что увеличивает длительность серотонинергической активности.

Некоторые авторы отмечают, что этот полиморфизм может быть связан с депрессией не напрямую, но он может модулировать ответ серотониновой системы на стресс (Pungersic G. et al., 2006). Повышенная частота аллеля L локуса 5'-HTTLPR среди пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций, вероятно, объясняет снижение активности серотонина и уменьшение содержания сывороточного серотонина у лиц с депрессивным типом реагирования (Рядовая Л. А., 2008).

Рецепторам серотонина принадлежит важная роль в функционировании ЦНС. Семейство 5-HT₂-рецепторов состоит из трех подтипов: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}. Эти рецепторы являются звеном системы подкрепления мозга, низкая активность которой обуславливает возникновение ангедонии – одного из ключевых симптомов депрессии. 5-HT_{2A}-рецепторы опосредуют анксиогенный эффект, участвуют в формировании полового поведения, вовлечены в регуляцию сна. Уменьшение их количества отмечено при посмертных исследованиях у лиц, страдавших депрессией и покончивших жизнь самоубийством. Современные атипичные антипсихотики обладают большой активностью в отношении 5-HT_{2A}-рецепторов, с чем связывают антидепрессивный эффект этих препаратов. Антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов увеличивают продолжительность медленноволнового сна, улучшая его качество, а агонисты сокращают фазу быстроволнового сна.

Нами было проведено генотипирование по локусам T102C и A-1438-G гена рецептора серотонина типа 2A 5-HT_{2A} у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций и диссоциативными (конверсионными) расстройствами. Для определения аллельного полиморфизма в локусе T102C гена 5-HT_{2A} проводили ПЦР на основе использования двух олигонуклеотидных праймеров: 5'-TCTGCTACAAGTTCTGGCTT-3' и 5'-CTGCAGCTTTTCTCTAGGG-3'. ПЦР проводили в 15 мкл реакционной смеси следующего состава: 10-кратный буфер для ПЦР [160 mM (NH₄)₂SO₄, 670 mM трис HCl (pH 8,8), 0,1 % Tween-20]; 15 mM раствор хлорида магния; 0,2 mM смеси дезоксинуклеозидтрифосфатов dNTP; 10 pM каждого праймера; 0,5 ед. Taq ДНК-полимеразы («МЕДИГЕН», Новосибирск) и до

100 нг геномной ДНК. После денатурации в течение 2 минут при 94,5°C проводили 30 циклов амплификации по следующей схеме: 94,5°C – 30 секунд, 60°C – 30 секунд, 72°C – 35 секунд. Достройку цепи проводили при 72°C в течение 4 минут, после чего пробы хранили при t -10—20°C. ПЦР продукт представлен фрагментом ДНК 342 пары оснований (п. о.). Для проведения аллельного MspI рестрикционного полиморфизма 12,5 мкл ПЦР смеси инкубировали с ферментом MspI (1—2 о. е. на пробу) в течение 12 часов при 37°C с последующим разделением полученных фрагментов в 3 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Фрагменты визуализировали в УФ-свете при длине волны 495 нм и идентифицировали в соответствии со стандартными фрагментами маркера pUC19/MspI («СибЭнзим», Новосибирск).

Генотипирование по локусу T102C гена 5-HT_{2A} в выборке пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций показало, что 8,3 % пациентов данной группы имели генотип A1A1, 50,0 % – A1A2, 41,7 % – A2A2 (табл. 6). Частота аллеля A1 составила 33 %, аллеля A2 – 67 %, уровень гетерозиготности – 50 %. В группе пациентов с диссоциативными (конверсионными) расстройствами 19,6 % имели генотип A1A1, 32,6 % больных – A1A2, 47,8 % – A2A2.

Таблица 6

Частоты генотипов полиморфного локуса T102C гена 5-HT_{2A} у психически здоровых лиц и лиц с психической дезадаптацией

Группа	Локус T102C гена 5-HT _{2A}				
	TT (A1A1) (%)	TC (A1A2) (%)	CC (A2A2) (%)	A1 (%)	A2 (%)
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций	3 (8,3*)	18 (50,0*)	15 (41,7)	24 (33,3)	48 (66,7)
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	9 (19,6)	15 (32,6)	22 (47,8)	33 (35,9)	59 (64,1)
Психически здоровые лица	22 (25,9)	29 (34,1)	34 (40,0)	73 (43,0)	97 (57,0)

Примечание. В скобках приведена частота встречаемости, %; * – достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05).

Частота аллеля A1 у лиц этой выборки составила 35,9 %, A2 – 64,1 %, уровень гетерозиготности – 32,6 %. В группе психически здоровых лиц соотношение генотипов было следующим: A1A1 – 25,9 % людей, A1A2 – 34,1 %, A2A2 – 40,0 %. Частота аллеля A1 составила 57,1 %, аллеля A2 – 42,9 %, уровень гетерозиготности – 34 % при ожидаемых 50 %. Распределение аллелей и генотипов в исследуемых выборках соответствовало равновесию Харди-Вейнберга, что с популяционно-генетических позиций указывает на отсутствие каких-либо существенных «возмущающих» факторов, влияющих на частоту генотипов рецептора серотонина типа 2A в исследуемой популяции.

Статистический анализ выявил достоверные различия между распределением генотипов A1A1 и A1A2 локуса T102C гена 5-*HTR2A* у пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций в сравнении с контрольной группой ($\chi^2=4,26$; $df=1$; $p=0,02$). Отмечена тенденция различий распределения гомозиготных генотипов локуса T102C среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ($\chi^2=2,2$; $df=1$; $p=0,07$). Выявлена тенденция различий между распределением генотипов A1A1, A1A2 и A2A2 локуса T102C среди пациентов с расстройствами адаптации и контрольной группой ($\chi^2=5,4$; $df=2$; $p=0,07$). Таким образом, лица с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций характеризуются повышенными частотами аллеля A2 и гетерозиготного генотипа A1A2 локуса T102C гена 5-*HTR2A*, среди пациентов с диссоциативными расстройствами и психически здоровых лиц превалирует гомозиготный генотип A2A2 этого локуса.

Для анализа полиморфизма A-1438-G гена 5-*HTR2A* в реакционную смесь вносили по 10 pM праймеров с последовательностью нуклеотидов: 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' и 5'-AACCAACTTATTCCTACCAC-3'. Проводили 30 циклов ПЦР по следующей программе: 94,5°C – 30 секунд, 59°C – 35 секунд, 72°C – 30 секунд. Для выявления полиморфизма реакционную смесь обрабатывали рестриктазой Msp1 в течение 12 часов при 37°C. Продукты рестрикции разделяли электрофоретически в 3 % агарозном геле, окрашенном этидием бромидом, и идентифицировали в УФ-свете.

Распределение аллелей и генотипов локуса A-1438-G гена 5-*HTR2A* в группе пациентов с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций было следующим: 12,5 % пациентов имели генотип AA, 37,5 % – AG, 50,0 % – GG (табл. 7). Частота аллеля A составила 31,2 %, аллеля G – 68,8 %, уровень гетерозиготности – 37,5 %. В группе пациентов с диссоциативными расстройствами у 11,4 % встречался генотип AA, 34,3 % пациентов имели гетерозиготный генотип AG, 54,3 % – GG. Частота аллеля A у лиц этой выборки составила 30,0 %, G – 70,0 %, уровень гетерозиготности – 31,4 %. В группе психически здоровых лиц соотношение генотипов было следующим: AA – 22,3 % лиц, AG – 45,9 %, GG – 31,8 %. Частота аллеля A составила 45,3 %, аллеля G – 54,7 %, уровень гетерозиготности – 45,9 %. Распределение аллелей и генотипов в исследуемых выборках соответствовало распределению Харди-Вейнберга.

Среди лиц с диссоциативными расстройствами преобладает гомозиготный генотип GG, менее представлен гомозиготный генотип AA, психически здоровые лица характеризуются преобладанием гетерозиготного генотипа AG локуса A-1438-G гена 5-*HTR2A*. Выявлены достоверные различия между распределением генотипов AA, AG и GG локуса A-1438-G гена 5-*HTR2A* у пациентов с диссоциативными (конверсионными) расстройствами и психически здоровых людей ($\chi^2=7,2$; $df=2$; $p=0,03$).

Т а б л и ц а 7

Частоты генотипов полиморфного локуса A-1438-G гена 5-*HTR2A* у психически здоровых лиц и лиц с психической дезадаптацией

Группа	Локус A-1438-G гена 5- <i>HTR2A</i>				
	AA (%)	AG (%)	GG (%)	A (%)	G (%)
Пациенты с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций	2 (12,5)	6 (37,5)	8 (50,0)	10 (31,25)	22 (68,75)
Пациенты с диссоциативными (конверсионными) расстройствами	5 (11,4*)	11 (34,3*)	19 (54,3*)	21 (30,0)	49 (70,0)
Психически здоровые лица	19 (22,3)	39 (45,9)	27 (31,8)	77 (45,3)	93 (54,7)

Примечание. В скобках приведена частота встречаемости, %. * – достоверность различий по отношению к контролю ($p<0,05$).

Таким образом, исследование полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора типа 2A *5-HTR2A* выявило ассоциацию локуса T102C гена *5-HTR2A* с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций с повышенными частотами аллеля A2 и гетерозиготного генотипа A1A2 этого локуса. Диссоциативные расстройства ассоциированы с локусом A-1438-G гена *5-HTR2A* с преобладанием гомозиготного генотипа GG в сравнении с другими генотипами этого локуса (Рядовая Л. А. и др., 2007). Показанные ассоциации, вероятно, свидетельствуют о вкладе серотонинергической системы, в частности полиморфных локусов гена рецептора серотонина типа 2A *5-HTR2A*, в развитие депрессивных состояний невротического спектра.

2.3. Система серотонина в клинике и терапии аффективных расстройств

Серотониновая система, тесно взаимодействуя с дофаминовой и норадреналиновой системами, участвует в регуляции настроения, познания, обучения, моторной активности, бодрствования, подкрепления, сна и аппетита. Известно, что серотонинергические синаптические образования контролируют формирование двигательных актов, систем положительного подкрепления, играют заметную роль в пищевом, половом и исследовательском поведении. Серотонин является основным химическим медиаторным соединением, контролирующим выраженность аффективных и тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды.

С целью оценки участия серотонинергической системы в патогенезе депрессивных расстройств было проведено исследование содержания серотонина сыворотки крови у лиц с аффективными расстройствами. Исследование было проведено в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках рубрик F31—F33 (МКБ-10) и психически и соматически здоровых людей. Концентрацию серотонина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением стандартного набора реактивов «Серотонин ELISA» («IBL HAMBURG», ФРГ).

Постановку реакций проводили согласно прилагаемой к набору инструкции с обязательным контролем стандартных сывороток, входящих в состав тест-системы. Результаты иммуноферментного анализа оценивали на планшетном спектрофотометре «УНИПЛАН» при длине волны 405 нм с ранжированием результатов в строгом соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции. Конечные результаты выражали в нг/мл – единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемых веществ.

Статистическую обработку результатов производили с помощью программ STATISTICA, версия 6,0 для Windows. Производили расчеты средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий определяли с использованием непараметрического рангового критерия Краскела-Уоллиса. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивали отличия распределения генеральной совокупности от нормального. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты полученных данных представлены в таблице 8.

Таблица 8
Содержание серотонина у лиц с депрессивной симптоматикой и контрольной группе, M (25 %Q-75 %Q)

Показатель	Исследуемая группа	
	Пациенты с текущим ДЭ (n=94)	Психически и соматически здоровые люди (n=134)
Серотонин, нг/мл	153 (91,4—232)	195 (141—215)

Примечание. * – Достоверность различий между пациентами с текущим депрессивным эпизодом и контролем ($p=0,00023$).

Проведенный статистический анализ содержания сывороточного серотонина в обследуемых группах выявил значимые различия в концентрации изучаемого нейромедиатора среди пациентов с текущим депрессивным эпизодом и психически здоровых людей (153 (91,4—232) нг/мл и 195 (141—215) нг/мл; $p=0,00023$).

Представлялось интересным исследование содержания сывороточного серотонина у лиц с текущим депрессивным эпизодом в зависимости от варианта аффективного расстройства (табл. 9).

Т а б л и ц а 9

Содержание серотонина у лиц с депрессивной симптоматикой в зависимости от варианта аффективного расстройства, М (25 %Q-75 %Q)

Показатель	Депрессивный эпизод (F32, МКБ-10)	Рекуррентное депрессивное расстройство (F33, МКБ-10)	Биполярное аффективное расстройство (F31, МКБ-10)
Серотонин, нг/мл	135,7 (95,4—225,3)	143 (87,6—216)	157 (81,3—242)

Оказалось, что наименьшее содержание серотонина характерно для пациентов с депрессивным эпизодом (135,7 (95,4—225,3) нг/мл), самый высокий уровень серотонина наблюдали в группе лиц с биполярным аффективным расстройством (157 (81,3—242) нг/мл).

Считается, что нейрохимической основой формирования проявления депрессивных расстройств является нарушение в таких нейротрансмиттерных системах, как серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая (Бардштейн Л. М., 2004; Табаева Г. Р., 2008; Тювина Н. А., 2009; Praagvan H., 2004; Aberg N. D., 2006; Duman R., 2006; Mossner R., 2007; Hamon M., 2007; Duncan L., 2009).

Показано, что снижение содержания биогенного амина в крови, каковым является серотонин, при стрессовых для организма состояниях может быть связано с истощением его запасов ввиду участия в различных патологических реакциях, повышенной инактивацией, уменьшением синтеза при нарушенных метаболических процессах, а также со снижением функции регуляторных структур головного мозга (Кушаковский М. С., 2006; Макаров А. Ю., 2006). Значительное снижение уровня серотонина сыворотки периферической крови, отражающего физиологическую активность серотонинергической нейромедиаторной системы головного мозга, у пациентов с текущим депрессивным эпизодом объясняется, вероятно, разрушением серотонина в период выраженного

напряжения стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и может рассматриваться как доказательство нарушений нормального функционального состояния центральных серотониновых структур при психических расстройствах с депрессивной симптоматикой. Следовательно, можно предположить, что увеличение поглощения нейромедиатора из зоны взаимодействия с рецепторами является одним из патогенетических механизмов, формирующих изменение концентрации серотонина в синаптической щели, а это, в свою очередь, может оказывать влияние на формирование психодезадапционного состояния с преобладанием депрессивной симптоматики.

Серотонинергическая система мозга представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола, среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга. 5-HT_{2c}-рецепторы обнаружены в наибольшем количестве в хориоидальном сплетении, гиппокампе, коре головного мозга, полосатом теле, черной субстанции. Известно, что серотониновые рецепторы 2С являются важными модуляторами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, длительная активация и нарушение которой приводит к возникновению тревожной и депрессивной симптоматики.

Нам казалось интересным изучить полиморфизм локуса Cys23Ser гена рецептора 2С серотонина (5-HT_{2C}) у пациентов с аффективными расстройствами (Левчук Л. А. и др., 2013). Исследование было проведено в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках рубрик F31—F33 (МКБ-10) и психически и соматически здоровых людей.

Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение аллельных вариантов гена *HTR2C* rs6318 проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами, результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных Taq-man зондов, комплиментарных полиморфному участку ДНК СТААТТGGCCTATTGGTTTGGCAAT[C/G]TGATATTTCTGTGA GCCCAGTAGCA.

Амплификацию ДНК проводили в объеме реакционной смеси, равной 20 мкл и содержащей 1 мкл ДНК матрицы и 19 мкл реакционной смеси набора в следующем режиме: первичный прогрев и регистрация флуоресцентных сигналов – 30 секунд при 60° С; начальная денатурация – 10 минут при 95° С; затем 60 циклов: денатурация – 15 секунд при 95° С; отжиг – 15 секунд при 60° С для пар праймеров HTR2C rs6318; элонгация – 45 секунд при 60° С; регистрация флуоресцентных сигналов – 15 секунд при 60° С; после чего конечная элонгация и регистрация флуоресцентных сигналов в конечной точке – 30 секунд при 60° С. Для проведения полимеразно-цепной реакции использовали Real-Time ДНК амплификатор «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows, версия 15.0. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемого гена равновесному распределению Харди-Вейнберга использовали модифицированный критерий χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей анализируемых групп проводили с помощью критериев χ^2 , Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах 10 и 11.

Ген рецептора серотонина 2C HTR2C локализован на хромосоме X в регионе Xq24, в связи с чем анализ распределения частот генотипов и аллелей проводили с учетом полового признака. Исследование распределения частот генотипов HTR2C в группах женщин показало преобладание гомозиготного генотипа GG. Так, частота данного генотипа в группе женщин с текущим депрессивным эпизодом составила 73,3 %, в группе здоровых женщин – 85,7 %. Вторым по частоте встречаемости был генотип CG, частота его составила 14,7 и 14,3 %, соответственно. Наиболее редким был генотип CC, этот генотип обнаружен у 12 % пациенток, в группе здоровых женщин минорный генотип не был обнаружен.

По частоте встречаемости аллелей в исследуемых группах преобладал аллель G: в группе женщин с текущим депрессивным эпизодом частота этого аллеля составила 81 %, в выборке здоровых женщин – 93 %. Минорный аллель C в группе пациенток составил 19 %, в группе здоровых женщин – 7 %.

Таблица 10
Распределение частот генотипов гена HTR2C и соответствие распределению Харди–Вайнберга (χ^2) в группе женщин с текущим депрессивным эпизодом

Исследуемая группа	Генотип			Аллель	
	GG (%)	GC (%)	CC (%)	G (%)	C (%)
Пациентки с текущим депрессивным эпизодом	55 (73,3)	11 (14,7)	9 (12)	121 (81)	29 (19)
	$\chi^2=17,6; P<0,05$				
Психически и соматически здоровые женщины	54 (85,7)	9 (14,3)	0 (0)	117 (93)	9 (7)
	$\chi^2=0,046; P=0,830$				

Примечание. В скобках приведена частота встречаемости, %.

Таблица 11
Распределение частот генотипов гена HTR2C и соответствие распределению Харди–Вайнберга (χ^2) в группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом

Исследуемая группа	Генотип			Аллель	
	GG (%)	GC (%)	CC (%)	G (%)	C (%)
Пациенты с текущим депрессивным эпизодом	15 (78,9)	3 (15,8)	1 (5,3)	33 (87)	5 (13)
	$\chi^2=0,698; P=0,403$				
Психически и соматически здоровые мужчины	23 (82,1)	1 (3,5)	4 (14,9)	47 (76)	15 (24)
	$\chi^2=17,6; p<0,05$				

Примечание. В скобках приведена частота встречаемости, %.

В группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом частота генотипа GG составила 78,9 %, в группе здоровых мужчин – 82,1 %. Обращает на себя внимание различие в распределении генотипов в группах мужчин. Так, в группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом вторым по частоте встречаемости был гетерозиготный генотип GC (15,8 % пациентов), менее всего представлен гомозиготный генотип CC (5,3 % случаев), в то время как в группе здоровых мужчин вторым по частоте встречаемости был генотип CC (14,9 % здоровых лиц), реже всего встречался генотип гетерозиготный генотип GC (3,5 % мужчин).

Анализ распределения частот аллелей в группах мужчин показал, что аллель G в группе мужчин с текущим депрессивным эпизодом встречается у 87 % пациентов, в группе здоровых мужчин частота этого аллеля снижается до 76 %. Аллель C встречается у 13 % пациентов и 24 % психически здоровых мужчин.

Генотипирование по локусу Cys23Ser гена 5-*HTR2C* выявило статистические различия между распределением генотипа CC у пациенток с текущим депрессивным эпизодом по сравнению с психически и соматически здоровыми женщинами ($\chi^2=8,2$; $p=0,016$). При анализе данного полиморфного локуса гена рецептора серотонина 2C среди мужчин обеих групп не было выявлено статистических различий ($\chi^2=2,86$; $p=0,239$).

Анализ распределения аллелей полиморфного варианта Cys23Ser гена 5-*HTR2C* показал, что частота аллеля C среди пациенток с текущим депрессивным эпизодом статистически значимо выше, чем у женщин контрольной группы ($\chi^2=7,57$; $p=0,006$). Статистически значимых различий в распределении аллелей изучаемого полиморфного локуса гена 5-*HTR2C* в группе мужчин двух изучаемых выборок обнаружено не было ($\chi^2=0,009$; $p=0,92$).

Нами также было проведено исследование содержания серотонина в сыворотке крови пациентов с текущим депрессивным эпизодом. Выявлено, что самая низкая концентрация серотонина наблюдалась у пациенток с генотипом CC гена рецептора 2C серотонина 5-*HTR2C* и составила 71 (58—85) нг/мл, а самая высокая концентрация серотонина отмечена при генотипе GG и составила 174 (92—232) нг/мл.

Таким образом, при исследовании полиморфизма гена рецептора 2C серотонина (5-*HTR2C*) выявлено значимое снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа CC и аллеля C среди пациенток с текущим депрессивным эпизодом по сравнению с психически здоровыми женщинами. Известно, что экспрессия гена 5-*HTR2C* с аллелем C в локусе Cys23Ser приводит к образованию белка, имеющего в 2 раза более низкую аффинность к серотонину. Белок, кодируемый аллелем C, связывается с молекулами модулятора с силой в два раза меньшей, чем вариант молекулы, получаемый от аллеля G.

Таким образом, при одинаковой концентрации серотонина человеку, имеющему генотип CC по гену 5-*HTR2C*, для нормального функционирования связанных с нейромодулятором систем потребуется концентрация серотонина в 2 раза большая, чем индивиду с генотипом GG. Этим, вероятно, объясняется сниженная концентрация серотонина в сыворотке крови у пациенток с текущим депрессивным эпизодом с гомозиготным генотипом CC гена рецептора 2C серотонина 5-*HTR2C*.

Клиническая динамика показателей тяжести депрессии и характеристика нейрогуморальных факторов в процессе фармакотерапии

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение динамики показателей тяжести аффективного расстройства и нейрогуморальных факторов в процессе фармакотерапии. Нами было проведено сравнение показателей тяжести текущей депрессии, обобщенной оценки тяжести расстройства, степени улучшения состояния пациентов и эффективности терапии по шкалам HDRS-17 и CGI до начала и на 14-й и 28-й дни антидепрессивной терапии.

В рамках проводимого нами исследования пациентам основной группы в качестве базисной терапии назначались средние терапевтические дозы антидепрессантов различных групп: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – СИОЗС, антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН, трициклические антидепрессанты – ТЦА, норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты – НаССА (миртазапин), мелатонинергический антидепрессант агомелатин (вальдоксан). Характеристика используемых антидепрессантов в основной группе представлена в таблице 12.

Как показано, в большинстве случаев пациенты основной группы (73,4 %) получали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, флувоксамин, эсциталопрам, сертралин, пароксетин.

Таблица 12
Используемые антидепрессанты в основной группе

Антидепрессанты	Основная группа	
	абс.	%
СИОЗС	69*	73,4
СИОЗСН	4	4,3
НаССА (миртазапин)	2	2,1
ТЦА	9	9,6
Агомелатин	10	10,6
Итого	94	100

Примечание. * – Достоверное внутригрупповое различие ($p < 0,05$).

В случае биполярной депрессии наряду с антидепрессантом, имеющим незначительный риск инверсии фазы (СИОЗС, агомелатин), назначался нормотимик (депакин-хроно, карбамазепин). При необходимости (тяжелая депрессия, выраженная тревога, агрипнические расстройства, психотические симптомы) дополнительно назначались атипичные нейролептики (кветиапин, оланзапин, рисперидон) и бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, алпразолам).

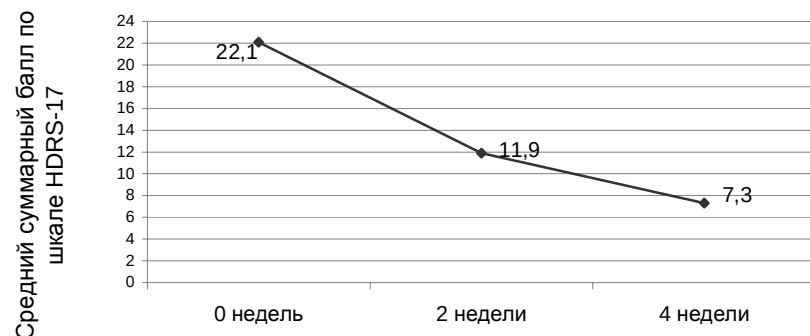


Рис. 7. Динамика депрессивных симптомов, оцененная по шкале HDRS-17, в основной группе

Анализ выраженности и динамики депрессивных симптомов, оцененных по шкале HDRS-17 (рис. 7), показал наличие статистически значимых различий между показателями по данной шкале до начала и на 14-й, 28-й дни антидепрессивной терапии ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

При поступлении пациентов в клинику средний суммарный балл в основной группе по шкале HDRS-17 составил $22,1 \pm 7,4$ балла, на 14-й день – $11,9 \pm 5,6$ и на 28-й день – $7,3 \pm 1,8$ балла.

Кроме того, с помощью шкалы общего клинического впечатления (CGI) была проведена сравнительная оценка степени тяжести заболевания у пациентов исследуемой группы. Исходный, на 14-й и 28-й день терапии средний суммарный балл по субшкале CGI-S в исследуемой группе составлял соответственно $4,4 \pm 0,7$ балла; $3,6 \pm 0,7$ и $2,6 \pm 0,8$ балла ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

При анализе средних суммарных баллов субшкалы CGI-I, оценивающей степень улучшения психического состояния пациентов, на 14-й и 28-й день антидепрессивной терапии, были получены следующие результаты: средний суммарный балл на 14-й день составил $2,6 \pm 0,6$ балла и на 28-й день – $1,8 \pm 0,8$ балла ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона).

Интегративный показатель эффективности терапии по шкале CGI позволяет оценить степень терапевтического эффекта и наличие побочных эффектов, связанных с проводимой терапией, а также определить степень влияния данных побочных эффектов на деятельность пациента. Средний суммарный балл показателя эффективности терапии по шкале CGI на 14-й и 28-й дни терапии составлял соответственно $6,9 \pm 0,4$ балла и $1,5 \pm 0,7$ балла ($p < 0,01$, критерий Вилкоксона). При этом общий показатель эффективности терапии по шкале CGI отражал хороший терапевтический эффект при отсутствии значимых побочных эффектов от проводимой антидепрессивной терапии.

Результаты исследования динамики гуморального серотонина в процессе фармакотерапии представлены в таблице 13. Проведенный статистический анализ показал явную тенденцию к повышению концентрации серотонина сыворотки крови на 28-й день фармакотерапии.

Таблица 13
Динамика серотонина сыворотки крови в процессе фармакотерапии пациентов с текущим депрессивным эпизодом

Показатель	До лечения	На 28-й день терапии
Серотонин, нг/мл	153 (94,5—232)	174 (90—224)

Следовательно, показатели тяжести собственно депрессивной симптоматики, тяжести расстройства и степени улучшения состояния пациентов основной группы к 28-му дню отражали хороший терапевтический ответ на проводимую антидепрессивную терапию. Клиническая эффективность проводимой терапии подтверждается тенденцией к нормализации уровня сывороточного серотонина пациентов с текущим депрессивным эпизодом на 28-й день фармакотерапии.

Таким образом, нами показано, что пациенты с депрессивными состояниями характеризуются наличием особых вариантов генов. Так, среди пациентов с депрессивными расстройствами аллель L локуса 5'-HTTLPR гена *5-HTT*, вариант A2 локуса T102C гена *5-HTR2A* и аллель C гена *5-HTR2C* встречаются чаще, чем среди психически здоровых людей. Эти генетические маркеры, вероятно, являются предрасполагающими и прогностическими факторами в формировании психических расстройств с преобладанием депрессивной симптоматики, и на основе которых можно сформировать группы лиц повышенного риска депрессивных расстройств для наблюдения этих пациентов уже на начальных этапах заболевания и предотвратить неблагоприятную тенденцию в динамике расстройств.

Знание о том, какие варианты генов, задействованных в серотонинергической системе, присутствуют у конкретного пациента, позволит подбирать индивидуальные, а значит, и наиболее эффективные фармакологические средства лечения, что поможет снизить риск развития побочных эффектов терапии и дифференцированно подходить к организации лечебного и реабилитационного процессов. В связи с полученными результатами и данными современных исследований можно предположить, что непосредственная связь между вариантами генов и болезненными состояниями, вероятно, объясняется взаимодействием генов и вкладом каждого из них в развитие психических расстройств. Однако аффективные расстройства – мультифакторные заболевания, развитие которых зависит от взаимодействия определенных комбинаций вариантов (аллелей) разных локусов генов и специфических воздействий факторов окружающей среды, и каждый отдельный ген-кандидат вносит определенный вклад в эндотип депрессивных расстройств.

РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В АГРЕССИВНОМ И АДДИКТИВНОМ ПОВЕДЕНИИ

3.1. Биологическая детерминированность агрессивных форм поведения

Эксперименты с животными, проводимые еще в начале 80-х гг. прошлого века, показали наличие обратной связи между активностью серотониновой системы головного мозга и агрессивным поведением. Так, манипуляции, приводящие к снижению уровня серотонина в мозге, вызывали повышение агрессивности животных, и наоборот, повышение серотонина вело к снижению агрессивного ответа (Ney R., 1996).

Многие авторы отмечали ассоциацию между активностью серотониновой системы у людей и импульсивной агрессией, вне зависимости от того, на кого она направлена – на окружающих или на себя. Низкая концентрация серотонина в мозге или притупленный ответ серотониновой системы на действие агонистов были обнаружены у субъектов, характеризующихся частыми эпизодами импульсивной агрессии, жестокости, попытками самоубийства (Ney R., 1996). Данные фармакологических исследований в свою очередь также свидетельствуют о вовлечении специфических серотониновых рецепторов в регуляцию агрессивного поведения. Агонисты 5-HT_{1A} и 5-HT_{1B} рецепторов снижали агрессию в моделях агрессии на грызунах (самец-самец, лактирующая самка-самец) (Pорова N. K., 2006).

Функцию серотонинового синапса регулируют 17 молекул (ТПГ, МАОА, транспортер серотонина и 14 рецепторов серотонина), которые, теоретически, способны влиять на контролируемые серотонином формы поведения человека. Гены, кодирующие ТПГ, МАОА, транспортер и рецепторы серотонина, рассматриваются как гены-кандидаты различных форм агрессивного поведения. Авторами показано, что серотониновая система играет важную роль в регуляции наследственного полиморфизма по выраженности некоторых форм защитного поведения животных (Куликов А. В., Попова Н. К., 1991).

В настоящее время работы многих исследователей указывают на существенную роль серотонина головного мозга в регуляции межсамцовой агрессии грызунов (Eichelmann B. et al., 1981). У человека внутривидовая агрессия является биологической основой асоциального поведения и преступности (Scott J. P., 1989). Показано, что нокаут по гену МАОА у мышей приводит к увеличению агрессивности (Cases O. et al., 1995), а у человека – к асоциальному и криминальному поведению (Brunner H. G. et al., 1993). Таким образом, накопленные экспериментальные данные создали предпосылки для возникновения серотониновой гипотезы агрессивного поведения.

Рецепторам серотонина принадлежит важная роль в функционировании ЦНС. 5-HT_{1A}-рецепторы, располагаясь на телах и дендритах серотониновых нейронов, угнетают спайковую активность этих нейронов (Corradetti R. et al., 1996) и секрецию медиатора (Sharp T. et al., 1996). Исследования, выполненные с использованием селективных лигандов серотониновых рецепторов, показали, что агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов вызывают дозозависимое снижение интенсивности агрессии, вызванной изоляцией, у мышей (Mendoza D. L., 1999). Учитывая тот факт, что агонисты рецепторов этого типа снижают импульсную активность серотониновых нейронов (Asian S et al., 1981) и уменьшают секрецию серотонина (Sharp T. et al., 1996), эти данные хорошо согласуются с положением о стимулирующей роли серотонина в регуляции данной формы агрессии.

Особый белок-транспортер является специфическим молекулярным элементом серотонинового нейрона, он переносит серотонин из синаптической щели в цитоплазму серотонинового нейрона или глиальной клетки. Индивидуальные особенности оборота серотонина в центральной нервной системе зависят от эффектов гена-переносчика серотонина 5-HTT (локус 5-HTTLPR), который отвечает за выработку транспортных молекул для серотонина. Выявлено, что нокаут этого гена у мышей ведет к снижению их агрессии (Pорова N. K., 2006).

У человека ген транспортера серотонина локализован на хромосоме 17q11.1-q12, имеет размер 37,8 кб, включает 14 экзонов. Исследование жертв самоубийств и больных депрессией выявило возможную ассоциацию I аллеля гена 5-HTT локуса 5-HTTLPR с депрессией, хотя часть авторов в своих исследованиях вовсе не находят ассоциации этого аллеля с суицидальным поведением (Hranilovic D. et al., 2003; Pungercic G. et al., 2006). Другие исследователи, наоборот, находят связь s-аллеля с жестоким суицидальным поведением (Courtet P. et al., 2001). Генотипирование детей с синдромом дефицита внимания (СДВ) и агрессивным поведением показало значительно более высокую частоту длинного I аллеля в группе больных СДВ по сравнению с контролем, однако ассоциации с агрессивным поведением выявлено не было (Sharp T. et al., 1996). Исследования на выборке преступников, совершивших жестокие преступления, связанные с насилием в Германии и в Китае, показали возможную ассоциацию s аллеля с жестокостью (Retz W. et al., 2004; Liao D.-L. et al., 2004). По другим данным, частота аллеля s значительно выше в группе больных героиновой наркоманией по сравнению с контролем. Кроме того, частота генотипа ss значительно выше у наркозависимых лиц с агрессивным поведением, чем в группе наркозависимых, не характеризующихся агрессией (Gerra G. et al., 2004). Аллель s полиморфного локуса 5-HTTLPR гена транспортера серотонина в некоторых популяциях может являться генетическим маркером развития расстройств поведения (Иванова С. А. и др., 2011).

Проведенное исследование концентраций 5-HIAA (5-гидроксиндолуксусная кислота, основной метаболит серотонина) в ликворе, показало, что концентрации ликворного 5-HIAA отрицательно коррелируют с импульсивным поведением и с несдержанной агрессией, но не с общей агрессией. Высокие уровни импульсивности поведения были положительно связаны с несдержанной агрессией, но не с общей агрессией. Авторы приходят к заключению, что низкие концентрации 5-HIAA в СМЖ связаны с агрессией, которая является результатом ослабления контроля за импульсивным поведением (Birger M. et al., 2003).

Угнетение функций серотонина было обнаружено у преступников с пограничными личностными расстройствами, у преступников с аутоагрессией в анамнезе, а также у больных алкоголизмом. При этом установлено, что 5-HT-функция обратно пропорционально связана именно с импульсивностью, а не с агрессией в целом (Dolan M. et al., 2001).

Авторы единодушно считают, что криминальная агрессия является одним из тяжелейших социальных последствий аддикций (Игонин А. Л., Тузикова Ю. Б., Иришкин Д. А., 2004; Семке В. Я., Бохан Н. А., Гусев С. И. и др., 2006). Показана прямая взаимосвязь между употреблением алкоголя и агрессией (Greenfield L. A., 1998; Cook P. J. et al., 2006). Считается, что у человека внутривидовая агрессия является биологической основой асоциального поведения и преступности (Maxson S. C., 1992). Проблема механизмов алкогольно-индуцированной агрессии является предметом спора большого количества исследователей. Само по себе понятие агрессивности является неоднозначным.

Традиционно агрессию определяют как поведение, направленное против другого человека с намерением причинить ему вред, это касается, прежде всего, социально неприемлемого поведения. Р. Фрэнкин (2003) определяет агрессию как готовность к физическим и психологическим действиям, направленным на причинение вреда другим людям, чтобы контролировать их поведение (инструментальное поведение).

Существуют две полярные точки зрения на проблему источников агрессивности. Первая из них говорит о том, что агрессивность нечто врожденное, биологически обусловленное, существует в форме влечения, инстинкта. Следовательно, агрессивность как форма проявления активности изначально присуща организму и передается по наследству. Вторая придерживается другого: агрессия является результатом научения, воспитания, единственный ее источник – внешние условия. Генетические факторы могут обуславливать аномалии характера, что особенно видно на примере конституциональных психопатий. Анализ данных, полученных в 24 исследованиях агрессивного поведения, в том числе на близнецах, показал, что генетическим фактором можно объяснить 50 % существующих вариаций (Miles D. R., 1997).

В результате анализа авторы выяснили, что проявление агрессии у детей связано с факторами окружающей среды, а у взрослых – с генетическими.

Многочисленные работы посвящены изучению механизмов провоцирующей роли этанола в проявлении агрессии (Стояк В. А., Иванова С. А., 2010). Одной из основных гипотез агрессивного поведения, связанного с алкоголем, является серотониновая гипотеза. Исследования, проведенные на мышах и приматах, показали взаимосвязь низкого уровня серотонина с агрессивным, импульсивным поведением (Pihl R. O., Lemarquand D., 1998). Концентрация серотонина в спинной жидкости обратно взаимосвязана с уровнем спонтанной агрессии, высокой смертности, и прямо взаимосвязана с просоциальным поведением, высоким социальным статусом как у самцов, так и самок макак-резус.

Большинство работ, посвященных агрессии у людей, также свидетельствует о связи низкого уровня серотонина в цереброспинальной жидкости и высокой агрессивности. Это показано в исследованиях людей с личностными расстройствами, характеризующихся агрессивным и импульсивным поведением, также у заключенных с личностными расстройствами, носителями генотипа ХХУ, заключенных, убивших своего сексуального партнера или детей, у больных алкоголизмом, нормальных волонтеров, характеризовавшихся высокой агрессией. Низкий уровень серотонина в ликворе обнаружен также у людей с суицидальным поведением, заключенных, осужденных за насильственные преступления, совершенные в состоянии алкогольного опьянения. Таким образом, большинство исследований, направленных на изучение связи серотонина и агрессии, свидетельствует о наличии обратной корреляции между функционированием серотониновой системы и агрессивным поведением. Более того, выдвинуто предположение, что с низким уровнем серотонина ассоциирована преимущественно импульсивная агрессия.

Что касается роли дефицита серотонина при вызванной или связанной с алкоголем агрессии у человека, R. O. Pihl, D. Lemarquand (1998) показали низкие концентрации 5-НТ в цереброспинальной жидкости у субъектов с агрессивным поведением, связанным со злоупотреблением алкогольных

напитков и алкоголизмом. Авторы предполагают, что агрессивное поведение или насилие связано с уменьшенным мозговым оборотом серотонина.

Главный вопрос, стоящий перед исследователями метаболизма серотонина в контексте отношений между потреблением алкоголя и агрессивным поведением, касается того, как алкоголь влияет на метаболизм и функции серотонина, вызывая агрессивное поведение. Так как агрессия связана с уменьшенной функцией и истощением серотонина, можно предположить, что вызванная алкоголем агрессия возникает вследствие истощения серотонина после потребления алкоголя. Кроме того, так как некоторые, но не все, потребляющие алкоголь субъекты показывают агрессивное поведение после потребления алкоголя, можно предположить, что эта «подгруппа» может быть особенно уязвимой для возможного истощающего серотонин эффекта потребления алкоголя.

M. Birger et al. (2003), придерживающиеся этой гипотезы, постулируют, что у восприимчивых субъектов есть большая чувствительность или восприимчивость к острому понижающему серотонин эффекту потребления алкоголя. Такая большая чувствительность или восприимчивость могут иметь в основе биосинтетический путь серотонина, который может быть нормальной активности, но неустойчивый или уязвимый для ингибирующего влияния алкоголя; либо на границе или на более низком, чем нормальный уровень, и поэтому, скорее всего, модулируемый далее алкоголем. Либо в другом случае восприимчивые люди демонстрируют большее истощение мозгового серотонина после потребления алкоголя и поэтому могут быть склонными к эпизодам агрессии в ответ на незначительные провокационные стимулы или ситуации.

В эксперименте с участием здоровых людей показано, что острый прием алкоголя ведет к снижению доступности триптофана для мозга, вызванный активацией печеночной триптофанпирролазы, и следовательно, торможение синтеза серотонина в мозге. Но в то же время оказалось, что при хроническом алкоголизме в период запоя активность печеночной триптофанпирролазы ингибирована, в то время как в стадию ремиссии активность пирролазы оказалась более высокой, чем в норме (Pihl R. O., Lemarquand D., 1998).

Таким образом, помимо регуляции механизмов агрессивного поведения, нейромедиатор серотонин, по всей видимости, играет значительную роль в формировании алкогольной аддикции и алкогольно-индуцированной агрессии.

3.2. Концентрация серотонина у больных алкоголизмом с противоправным поведением

С целью исследования роли серотонинергической системы в патогенезе агрессивного поведения исследовали концентрацию серотонина в сыворотке крови больных алкоголизмом с- и без противоправного поведения и психически и соматически здоровых людей. Всего было обследовано 219 человек, в том числе: 59 человек – больные алкоголизмом, осужденные за убийства (насильственное преступление, предположительно более высокая агрессия, склонность к физической агрессии), 27 человек – больные алкоголизмом, осужденные за кражи (ненасильственное преступление, предположительно более низкий уровень агрессии, склонность к косвенной агрессии), осужденные за кражи без наркологической патологии – 49 человек, 43 больных алкоголизмом, находившихся в состоянии ремиссии в течении месяца и проходивших лечение на базе клиник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН, а также 41 психически и соматически здоровый мужчина в качестве группы контроля.

Концентрацию серотонина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением стандартного набора реактивов «Серотонин ELISA» («IBL HAMBURG», ФРГ). Постановку реакций проводили согласно прилагаемой к набору инструкции с обязательным контролем стандартных сывороток, входящих в состав тест-системы. Результаты ИФА оценивали на планшетном спектрофотометре «УНИПЛАН» при длине волны 405 нм с ранжированием результатов в строгом соответствии с рекомендациями, указанными в инструкции. Конечные результаты выражали в нг/мл – единицах, рекомендованных фирмой-изготовителем для построения калибровочных графиков из стандартных навесок определяемых веществ.

Результаты исследования сывороточного серотонина у исследуемых лиц представлены в таблице 14. Так как данные не соответствовали нормальному распределению, результаты представлены в виде медианы, 25 % и 75 % квартилей. Между группами осужденных не выявлено достоверных отличий по уровням исследуемого медиатора, в связи с чем больные алкоголизмом, осужденные за убийства, и больные алкоголизмом, осужденные за кражи, были объединены в общую группу больных алкоголизмом с противоправным поведением.

Т а б л и ц а 14
Уровень серотонина у исследуемых лиц
(М (25 %Q-75 %Q), *- $p < 0,05$)

Показатель	Группа 1 Больные алкоголизмом с противоправным поведением (n=87)	Группа 2 Больные алкоголизмом без противоправного поведения (n=43)	Группа 3 Психически и соматически здоровые лица (n=41)	p Тест Крускала-Уоллиса	p Тест Манна-Уитни с поправкой Бонферони
Серотонин, нг/мл	240,5 (178,8-301,7)	97 (68,2-128)	195,2 (156,9-275,7)	0,000*	$p_{1-2}=0,000000*$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{2-3}=0,00000*$

Примечание. p_{1-3} – Достоверность различий при попарном сравнении групп по критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферони; p – достоверность различий между тремя исследуемыми группами по критерию Крускала-Уоллиса.

Как видно из таблицы 14, у больных алкоголизмом без противоправного поведения наблюдается достоверное снижение уровня серотонина по сравнению со здоровыми мужчинами и осужденными больными алкоголизмом. Однако у больных алкоголизмом с противоправным поведением уровень серотонина достоверно не отличается от такового в контрольной группе, но имеет тенденцию к повышению. Имеются данные о том, что повышенный уровень серотонина в головном мозге связан у больных алкоголизмом с тягой к алкоголю, гневом, тревожностью (Krystal J. H. et al., 1994). Также у больных алкоголизмом в более позднем периоде воздержания от приема этанола обнаружено повышение уровня триптофана – предшественника серотонина в сыворотке крови (Farren C. K. et al., 1996).

Таким образом, происходящее повышение уровня серотонина в группе больных с противоправным поведением по сравнению с группой больных алкоголизмом без противоправного поведения и контрольной группой может быть связано с более длительным периодом воздержания и действием пенитенциарного стресса, способствующего проявлению тревожности (Гаврилова В. А., 2012).

С целью исследования взаимосвязи уровня серотонина с клинико-психологическими данными был проведен корреляционный анализ по методу Кендала, который выявил слабые коэффициенты корреляции изучаемого метаболита с клинико-психологическими характеристиками по опросникам Леонгарда-Шмишека, Басса-Дарки, Бека: с уровнем серотонина коррелировала гипертимность (0,168, $p=0,049$).

На следующем этапе исследования осужденные, совершившие различные типы преступлений, были разделены на подгруппы в зависимости от значения индекса агрессивности. Средний индекс агрессивности по опроснику Басса-Дарки во всей группе составил 17 баллов, поэтому были выделены 2 подгруппы – лица с высоким индексом агрессивности (>17) и низким (≤ 17) индексом агрессивности.

Результаты сравнения уровня нейромедиатора в этих подгруппах представлены в таблице 15.

Таблица 15

Уровень серотонина сыворотки крови в группах больных алкоголизмом, совершивших убийства и кражи, с высоким (>17) и низким (≤ 17) индексами агрессивности

Группа	Серотонин, нг/мл	p, Критерий Манна-Уитни
Больные алкоголизмом, совершившие убийства с высоким индексом агрессивности (n=22)	241,8 (178,8—341,3)	0,97
Больные алкоголизмом, совершившие убийства с низким индексом агрессивности (n=34)	246,3 (183,4—310,4)	
Больные алкоголизмом, совершившие кражи с высоким индексом агрессивности (n=22)	229,8 (172,9—270,9)	0,44
Больные алкоголизмом, совершившие кражи с низким индексом агрессивности (n=34)	253,2 (179,8—283,6)	

Как следует из представленной таблицы 15, значимые различия в концентрации серотонина у больных алкоголизмом, совершивших убийства и кражи, с разными уровнями агрессивности обнаружены не были. Однако видно, что для преступников с высоким уровнем агрессивности характерно незначительное снижение уровня серотонина по сравнению с преступниками с низким индексом агрессивности.

Далее нами было проанализировано, связан ли уровень сывороточного серотонина с состоянием опьянения в момент совершения преступления. Результаты сравнения двух групп (группа совершивших преступления в состоянии опьянения и группа совершивших преступления в трезвом состоянии) представлены в таблице 16.

Таблица 16

Концентрация серотонина у больных алкоголизмом и психически здоровых, осужденных за убийства и кражи, совершивших преступление вне и в состоянии опьянения

Группа	Серотонин, нг/мл	p, Критерий Манна-Уитни
Больные алкоголизмом, совершившие убийство в состоянии алкогольного опьянения (n=47)	250,6 (181,3—333,4)	0,26
Больные алкоголизмом, совершившие убийство в трезвом состоянии (n=11)	226,1 (178,8—254,8)	
Больные алкоголизмом, совершившие кражу в состоянии алкогольного опьянения (n=11)	264,1 (207,2—283,7)	0,85
Больные алкоголизмом, совершившие кражу в трезвом состоянии (n=17)	228,2 (166,3—262,8)	
Психически здоровые осужденные, совершившие кражу в состоянии алкогольного опьянения (n=15)	283,1 (185,5—331,7)	0,156
Психически здоровые осужденные, совершившие кражу в трезвом состоянии (n=33)	219,99 (151,8—271,2)	

Как видно из таблицы 16, для преступников, совершивших убийства и кражи в состоянии алкогольного опьянения, характерны более высокие уровни серотонина по сравнению с преступниками, совершившими противоправные действия в трезвом состоянии, однако выявленные различия не достигают уровня значимости.

Таким образом, нами были выявлены изменения уровня сывороточного серотонина у больных алкоголизмом с- и без противоправного поведения по сравнению с контролем, данные изменения оказались взаимосвязаны с клинико-психологическими показателями и анамнестическими данными.

3.3. Полиморфные варианты гена триптофанпирролазы у больных алкоголизмом с противоправным поведением

Для изучения роли генов серотонинергической системы в криминальном поведении проведены генотипирование и статистический анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена триптофан-2,3-диоксигеназы (триптофанпирролазы). Были обследованы больные алкоголизмом с противоправным поведением и соматически и психически здоровые люди (в качестве группы контроля). Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение аллельных вариантов гена *TDO2* rs2271537 проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами, результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных Taq-man зондов. Амплификацию и анализ результатов осуществляли с помощью Real-Time ДНК амплификатора «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США).

Таблица 17

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs2271537 гена триптофан-2,3-диоксигеназы (триптофанпирролазы) в контрольной и исследуемой группах

Показатель		Больные алкоголизмом с противоправным поведением (n=87)	Психически и соматически здоровые лица (n=82)
Частоты генотипов (%)	Aa	32,9	26,8
	Ac	41,2	43,9
	Cc	25,9	29,3
Частоты аллелей (%)	A	53,5	48,8
	C	46,5	51,2
Соответствие распределению Харди-Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=2,52$ p=0,127	$\chi^2=1,2$ p=0,274
χ^2 , p по сравнению с контролем		$\chi^2=0,767$ p=0,681	-

Частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма в различных группах обследованных лиц представлены в таблице 17.

Из приводимых в таблице 17 данных следует, что по этому локусу в группах обследования наблюдается равновесие по Харди-Вайнбергу, различий в частотах встречаемости между группой больных алкоголизмом с противоправным поведением и группой контроля выявлено не было. Полученные частоты соответствуют данным литературы по частотам данных полиморфизмов для европеоидов (Strobel A. et al., 2003; Serretti A. et al., 2007; Reuter P. et al., 2008).

Согласно литературным данным, некоторые полиморфизмы генов серотонинового обмена являются функциональными и оказывают выраженное воздействие на характеристики поведения и личностные особенности. Для выявления взаимосвязей клинико-психологических характеристик с генетическими особенностями пациентов был проведен статистический анализ с использованием метода MANOVA, результаты которого представлены на рисунках 8 и 9.

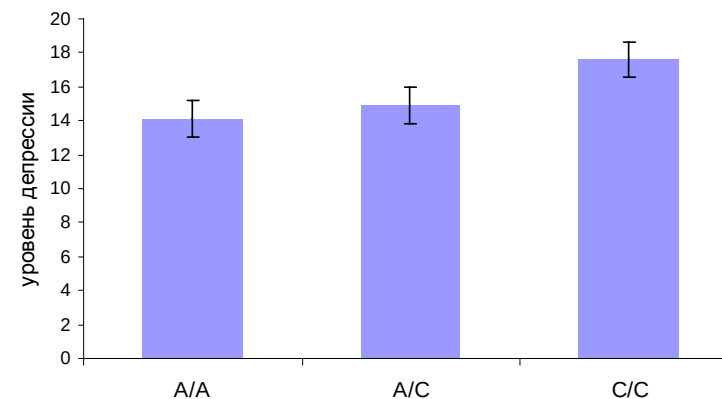


Рис. 8. Выраженность депрессии по опроснику Бека у больных алкоголизмом с противоправным поведением с генотипами A/A, C/C и A/C полиморфизма rs2271537 в гене TDO2

Для гомозигот C/C характерен более высокий уровень депрессии по шкале Бека по сравнению с носителями генотипов A/A и A/C (рис. 8).

Интересны результаты анализа связи полиморфизма rs2271537 в гене *TDO2* с акцентуациями характера по Леонгарду-Шмишеку (рис. 9).

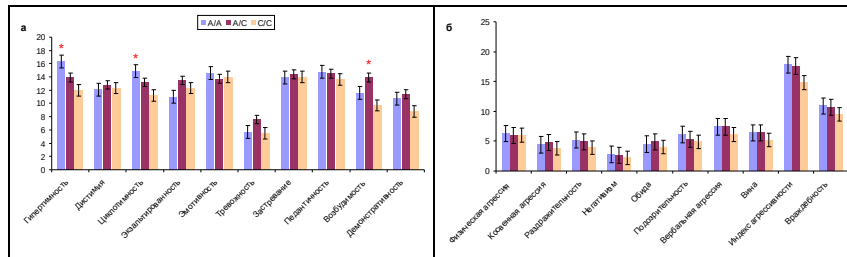


Рис. 9. Выраженность акцентуаций характера по опроснику Леонгарда-Шмишека (а), типов агрессии по опроснику Баса-Дарки (б) у больных алкоголизмом с противоправным поведением с генотипами A/A, C/C и A/C полиморфизма rs2271537 в гене *TDO2*
Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с C/C.

Так, гомозиготы A/A по сравнению с гомозиготами C/C имеют более высокие уровни гипертимности ($F=6,6$; $p=0,042$), циклотимности ($F=10,7$; $p=0,007$), для гетерозигот по сравнению с гомозиготами C/C характерна большая выраженность возбудимости ($F=9,99$; $p=0,009$).

На следующем этапе нами было проведено сравнение частот исследуемых полиморфизмов в группах осужденных, совершивших преступления в состоянии алкогольного опьянения и в трезвом состоянии.

Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18

Частоты встречаемости полиморфных вариантов генов серотонинового обмена в группах больных алкоголизмом

Показатель		Больные алкоголизмом, совершившие преступление в состоянии алкогольного опьянения	Больные алкоголизмом, совершившие преступление в трезвом состоянии	p
Rs2271537 в гене <i>TDO2</i>	A/A	31	37	0,84
	A/C	43,1	37,1	
	C/C	25,9	25,9	

Как следует из представленной таблицы 18, различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов выявить не удалось.

Далее нами был проанализирован уровень серотонина у носителей различных генотипов по исследуемому локусу гена триптофан-2,3-диоксигеназы (триптофанпирролазы); полученные результаты приведены в таблице 19.

Таблица 19

Уровень серотонина у носителей различных генотипов по полиморфизмам генов серотониновой системы

Показатель		Серотонин, нг/мл	p
rs2271537 в гене <i>TDO2</i>	A/A	263,6 (184,5—319,3)	0,312
	A/C	224,3 (168,1—279,3)	
	C/C	222,8 (181,3—279,4)	

Как следует из таблицы 19, достоверных различий по уровню серотонина между больными алкоголизмом, носителями различных генотипов, выявлено не было, однако можно отметить тенденцию к снижению уровня серотонина у носителей C/C генотипа гена *TDO2*, что подтверждает повышенный уровень депрессии по опроснику Бека у гомозигот C/C.

Следовательно, нами показаны интересные взаимосвязи между полиморфизмом гена триптофанпирролазы и клинико-психологическими характеристиками по опросникам Леонгарда-Шмишека и Бека.

Таким образом, в ходе анализа результатов исследования больные алкоголизмом с противоправным поведением были разделены на группы с предположительно различным преобладающим типом агрессии, лежащим в основе совершенного правонарушения: совершившие убийство (прямая, физическая агрессия), совершившие кражи (косвенная, непряная агрессия). Данное разделение сделано в связи с присутствующим в научной литературе мнением, что в основе различных типов агрессии могут быть разные биологические механизмы.

Однако проведенный анализ не выявил различий в гормональном статусе, не было выявлено ассоциаций с полиморфизмами генов серотонинового обмена, и, что особенно неожиданно на первый взгляд – с уровнем и типами агрессии по Бассу-Дарки. Такой результат может быть объяснен с различных позиций.

Многие современные исследователи сходятся в том, что склонность индивида к криминальному поведению может быть детерминирована биологическими факторами, но вероятность высокоагрессивного деструктивного поведения в форме гомицида определяется в относительно большей мере личностными, социально сформированными predispositionами индивида, «детабуированием зла» (Антонян Ю. М., Гульдман В. В., 1991; Леонтьев Д. А., 1996).

Согласно Мойеру (Мойер К. Е., 1981), наследственность может детерминировать тот личностный порог, за которым начинается активация специфических нейрогуморальных реакций, связанных с агрессивным поведением, он пишет: «человек, унаследовавший причинно-следственную цепочку «низкий порог возбудимости нервной системы – агрессивные реакции», в депривационной, фрустрационной и стрессовой ситуации будет склонен к проявлению гнева и враждебности. С другой стороны, если этот же человек будет окружен любовью и в значительной степени защищен от жестокости и насилия, а также не будет часто провоцироваться на агрессию, он вряд ли будет склонен к агрессивному поведению».

Медник и его коллеги (Mednick S. A., Gabrielli W. F., Hutchings B., 1983, 1987; Van Dusen K. T., Mednick S. A., Gabrielli W. F., Hutchings B., 1983) показали, что приемные дети, имеющие осужденных биологических родителей, имеют крайне высокий риск быть осужденными в будущем, однако характер совершенного ими преступления отличался от совершенных их биологическими родителями. По мысли авторов, «это означает, что биологическая предрасположенность, унаследованная приемными детьми, являясь общей по своей природе, в то же время лишь частично определяет степень наследуемости такими детьми агрессивных качеств» (Mednick S. A. et al., 1987). Таким образом, скорее всего, биологическими наследуемыми факторами определяется даже не склонность к агрессии, а какая-то характерная черта (например, импульсивность), увеличивающая возможность проявления агрессии (Barratt E., Patton J. H., 1983; Mednick S. A. et al., 1987), а характер совершенного преступления зависит от нормоэтических установок и личностных качеств, сформировавшихся под действием окружающей среды.

Сама по себе методика исследования агрессии по Бассу-Дарки отражает состояние, характерное для личности в целом, но и в контексте окружающей ситуации. Преступники, на выборке которых проводилось исследование, находятся длительное время в специфических условиях изоляции (год и более пребывания в местах изоляции с административными и уголовными санкциями за проявления агрессии). Уже сами по себе уголовное следствие, арест, пребывание в пенитенциарных условиях корректирует агрессивное поведение. Пребывание в среде агрессивных личностей также сдерживает проявления агрессии, сублимирует ее проявления в другие формы, в частности такие, как аутоагрессия, написание жалоб, многочисленные обращения к персоналу и медицинским работникам. Кроме того, в тюремной среде присутствует жесткое табуирование проявлений агрессии субкультуральными запретами преступного мира: запрет сексуальной агрессии, физической, нарушение норм которой предусматривает жестокие санкции.

Таким образом, непосредственное «измерение» присущего данному конкретному индивиду уровня агрессии не представляется возможным в виду размытости самого этого понятия, зависимости ее проявлений от условий внешней среды. Поэтому исследование было дополнено изучением акцентуаций характера по методу Леонгарда-Шмишека, которые являются более устойчивыми личностными образованиями, в меньшей мере подверженными воздействию настроения, текущей ситуации. Некоторые же акцентуации изначально предполагают наличие агрессивности в поведении (возбудимая, застревающая, циклотимическая), таковые сочетания мы и видим у больных алкоголизмом с противоправным поведением.

Кроме того, большая часть насильственных преступлений – это одномоментный акт, совершаемый часто в состоянии алкогольного опьянения, которое невозможно в условиях пенитенциарной системы. Алкогольное опьянение служит триггером, который, с одной стороны, снимает морально-этические табу, а с другой стороны, способствует проявлению агрессивности как психоактивное вещество.

С практической точки зрения не представляется возможным оценить концентрации биомаркеров непосредственно перед или в момент совершения преступления, поэтому мы можем оценить только их базальные уровни у больных алкоголизмом, совершивших преступления в состоянии алкогольного опьянения, по сравнению с совершившими преступление в трезвом состоянии. Результаты данного исследования свидетельствуют, что преступники, совершившие убийства и кражи в состоянии алкогольного опьянения, имеют более высокие уровни серотонина по сравнению с преступниками, совершившими противоправные действия в трезвом состоянии.

Проведенное исследование выявило комплекс нейрогуморальных изменений, характерных для больных алкоголизмом. Снижение уровня серотонина действительно наблюдается у больных алкоголизмом в нашем исследовании, подтверждая данные литературы. Однако у осужденных больных алкоголизмом с противоправным поведением уровень серотонина имеет тенденцию к повышению по сравнению с контрольной группой. Осужденные больные алкоголизмом находились в состоянии вынужденной ремиссии от года и более.

Таким образом, складывается следующая картина: с течением времени у больных алкоголизмом увеличивается длительность ремиссии (ослабевают эффекты хронического приема алкоголя) и одновременно нарастает действие пенициентарного стресса, при этом повышается уровень серотонина. Нельзя исключать и того, что данные изменения могут отражать норму реагирования на стрессовую ситуацию, характерную для данных пациентов, которая способствует проявлению определенных типов поведения. В этом контексте интересны наши данные о связи уровней гормонов с клинико-психологическими показателями у больных алкоголизмом с противоправным поведением. Так, для больных алкоголизмом, совершивших кражи и убийства с высоким индексом агрессивности по Бассу-Дарки, характерны сниженные уровни серотонина по сравнению с преступниками с низким индексом агрессивности (≤ 17).

В отношении отсутствия различий в частотах встречаемости исследуемого полиморфизма между группами больных с противоправным поведением и контролем можно сделать

несколько предположений. Возможно, данный полиморфизм оказывает влияние на проявление криминальной агрессии, но его вклад мал и маскируется эффектом других генов, также влияющих на агрессивное поведение. Кроме того, данное исследование ограничено небольшим объемом выборок. Хотя исследование генетических маркеров также не выявило ассоциации непосредственно с противоправным поведением, однако крайне интересными оказались результаты оценки взаимосвязи их с клинико-психологическими характеристиками.

Выявлено повышение уровня возбудимости по опроснику Леонгарда-Шмишека у носителей генотипа АС полиморфизма rs2271537 в гене *TDO2* по сравнению с носителями генотипа СС. Триптофан-2,3-диоксигеназа – ключевой фермент метаболизма триптофана, предшественника серотонина. Этот фермент расщепляет триптофан, уводя его метаболизм на кинурениновый путь, снижая его доступность для синтеза серотонина. Полиморфизм rs2271537 расположен в интроне 4 гена *TDO2*, функциональное значение его не изучено.

Показано, что другие два полиморфизма, 666G>T и 663G>A, расположенные в интроне 6 гена *TDO2*, находятся в сайте связывания с транскрипционным фактором YY-1 и могут, таким образом, влиять на экспрессию данного гена (Vasiliev G. et al., 1999). У пациентов с биполярным расстройством было показано увеличение экспрессии *TDO2* в передней части поясной извилины головного мозга (Miller C. L. et al., 2006). При изучении rs2271537 полиморфизма у больных шизофренией в комплексе с полиморфизмами в еще 5 генах показано, что гаплотип *TDO2*[CC] + *MC5R*[G,any] + *MCHR2*[GC] характеризуется наибольшим отношением шансов (Miller C. L. et al., 2009). В исследовании R. Nabi et al. (2004) показана ассоциация полиморфизмов гена *TDO2* с аутизмом. Возможно, что данный полиморфизм оказывает влияние на регулируемые серотонином поведенческие реакции (например, импульсивность).

Изученные нами генетические и молекулярно-биологические маркеры играют определенную роль в проявлении криминальной и алкогольно-индуцированной агрессии, однако необходимы дальнейшие исследования эффектов других генов, также влияющих на агрессивное поведение.

Проявление определенных паттернов поведения (в том числе депрессивного, аддиктивного и агрессивного) является результатом сложного взаимодействия индивидуально-личностных качеств, факторов окружающей среды (становление характера, воспитание, микро- и макросоциальное окружение, влияние стресса, химическая зависимость, физические заболевания) и нейробиологических генетически обусловленных особенностей, а также системных метаболических закономерностей. Поскольку моноаминовые медиаторные системы контролируют гипоталамические и гипофизарные механизмы, регулирующие множественные физиологические эффекты и нарушения ферментативной деятельности, изменения в метаболизме катехоламинов и полиморфизм генов серотонинового обмена (гены рецепторов серотонина, транспортера серотонина, триптофангидроксилазы, триптофанпирролазы, MAO и другие гены) могут быть связаны не только с психическими расстройствами, но и с разной выраженностью психологических признаков, предрасполагающих к психопатологии.

Нами было проведено изучение роли серотониновой системы в патогенезе депрессивных расстройств невротического уровня и аффективных расстройств. Анализируя собственные результаты исследования и данные современной литературы, можно предположить следующую схему участия нейрогуморальных факторов в формировании депрессивных расстройств (рис. 10).

Классическая точка зрения на патогенез аффективных расстройств предполагает участие в формировании депрессии так называемых эндогенных факторов, однако достаточно часто клиническая картина депрессивного эпизода, в том числе витальной меланхолии, может развиваться после воздействия стрессовой ситуации (Никишова М. В., 2001; Горшкова Л. В., 2009; Bartolomucci A., Leopardi R., 2009; Baune B., 2009). Данное положение предполагает, что в условиях острого либо хронического психосоциального стресса могут возникать изменения в нейротрансмиттерных, нейрогуморальных системах регуляции, приводящие к изменению активности структур мозга, ответственных за эмоциональное состояние.



Рис. 10. Гипотетическая схема участия нейрогуморальных факторов в развитии депрессивных расстройств

Гиперпродукция кортикостероидов на фоне психотравмирующей ситуации вызывает снижение стресс-лимитирующих гормонов, в частности дегидроэпиандростерона, который в свою очередь регулирует содержание кортизола по механизму отрицательной обратной связи. Повышенная секреция кортизола переводит обмен триптофана на кинурениновый путь, снижая биосинтез серотонина. Серотонинергическая система, взаимодействуя с нейротрофическими факторами, вызывает нарушение нейрональной пластичности. Сложное межсистемное взаимодействие указанных факторов может приводить к появлению депрессивной симптоматики и формированию аффективных расстройств.



Рис. 11. Гипотетическая схема участия стероидных гормонов и серотониновой системы в формировании аддиктивного и агрессивного поведения (по результатам собственных исследований и данным литературы)

Изучение патогенеза криминальной и алкогольно-индуцированной агрессии выявило комплекс нейрогуморальных изменений, характерных для лиц с противоправным поведением. На основе результатов проведенного исследования и с привлечением литературных данных (Chalmers D. T. et al., 1993; Badawy R. A., 1998; Birger M. et al., 2003; Brown T. G. et al., 2005, Максимова Н. М., 2007) по проблеме противоправного поведения при алкоголизме нами представлена гипотетическая схема участия стероидных гормонов и серотониновой системы в формировании аддиктивного и агрессивного поведения (рис. 11).

При хроническом алкоголизме развивается комплекс гормональных нарушений, включающий повышение уровня кортизола, тестостерона и ДГЭА. Повышение уровня тестостерона и ДГЭА связано с агрессией доминирования, конкуренции, проявления которой могут сознательно подавляться. Прием алкоголя ведет к снижению уровня серотонина в головном мозге через активацию печеночной триптофан-пирролазы и выброса кортизола, а снижение активности серотониновой системы связывают с потерей «контроля над импульсом», гиперреактивностью. Сочетание этих факторов, теоретически, может приводить к возникновению алкогольно-индуцированной агрессии и криминального поведения у больных алкоголизмом.

Таким образом, депрессивные расстройства, аддиктивное и агрессивное поведение формируются в условиях взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и серотонинергической систем. Генетически обусловленные изменения в серотонинергической системе могут быть причиной того или иного дефицита или гиперреакции ее звеньев, формируя неблагоприятные сочетания таких черт, как агрессивность, импульсивность, неустойчивость при стрессах, ангедония, депрессия или акцентуированная циклоидность. Эти заложенные в генетическую программу черты поведения с возрастом деформируются, вследствие развития тех или иных гормональных нарушений, под воздействием внешней среды, химических факторов зависимости, при стрессовых ситуациях и кризисных состояниях и проявляются в виде различных психических расстройств.

1. Алфимова, М. В. Исследование связи полиморфных маркеров генов мозгового нейротрофического фактора и рецептора серотонина типа 2а с показателями произвольного и непроизвольного зрительного внимания при шизофрении / М. В. Алфимова, Т. В. Лежейко и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – Вып. 4. – С. 62—69.
2. Амелин, А. В. Роль серотонина и серотониновых рецепторов в патогенезе мигрени и механизмах действия антимигренозных препаратов / А. В. Амелин, А. А. Скоромец, Ю. Д. Игнатов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – Т. 100, вып. 7. – С. 15—19.
3. Антонян, Ю. М. Криминальная патопсихология / Ю. М. Антонян, В. В. Гульдман. – М. : Наука, 1991. – 248 с.
4. Барденштейн, Л. М. Нейромедиаторы депрессии / Л. М. Барденштейн // Российский психиатрический журнал. – 2004. – № 2. – С. 54—58.
5. Бохан, Н. А. Эпидемиология, клинко-патобиологические закономерности и профилактика психических и поведенческих расстройств в результате злоупотребления психоактивными веществами (Региональный аспект) / Н. А. Бохан, А. И. Мандель, И. А. Артемьев, Т. П. Ветлугина, А. В. Солонский, В. Д. Прокопьева, С. А. Иванова, Т. И. Невидимова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 3. – С. 25—32.
6. Бохан, Н. А. Коморбидность в наркологии / Н. А. Бохан, В. Я. Семке. – Томск, 2009. – 497 с.
7. Ветлугина, Т. П. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина в динамике терапии депрессивных расстройств / Т. П. Ветлугина, С. А. Иванова, Н. А. Корнетов, Я. Ю. Киселева // Российский психиатрический журнал. – 1999. – № 5. – С. 35—39.
8. Ветлугина, Т. П. Фармакологическая модель анализа взаимодействия нервной и иммунной систем / Т. П. Ветлугина, С. А. Иванова, В. Я. Семке, Н. А. Корнетов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129, приложение 1. – С. 47—50.
9. ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: Новое понимание, новая надежда. – Женева : ВОЗ, 2001. – 215 с.
10. Гаврилова, В. А. Клинко-патобиологические особенности гормонального фона и полиморфизмы генов серотониновой системы у больных алкоголизмом с противоправным поведением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Гаврилова. – Томск, 2012. – 26 с.
11. Гайсина, Д. А. Анализ ассоциаций генов нейромедиаторных систем с агрессивным поведением человека : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. А. Гайсина. – Уфа, 2004. – 24 с.
12. Голимбет, В. Е. Молекулярно-генетические исследования эндогенных психозов / В. Е. Голимбет // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2008. – № 1 (48). – С. 37—41.
13. Горшкова, Л. В. Затяжные депрессии утраты (клинический и терапевтический аспекты) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. В. Горшкова. – Томск, 2009. – 25 с.
14. Иванова, С. А. Психонейроиммунотерапия в клинике и терапии невротических и аффективных расстройств : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. А. Иванова. – Томск, 2000. – 44 с.
15. Иванова, С. А. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств) : методические рекомендации / С. А. Иванова, Е. В. Гуткевич, В. Я. Семке, Л. А. Рядовая, Н. М. Ракитина, О. Э. Перчаткина, Е. М. Епанчинцева. – Томск, 2006. – 33 с.
16. Иванова, С. А. Стероидные и тиреоидные гормоны: возможности применения в прогнозировании течения невротических расстройств / С. А. Иванова, Л. А. Левчук, Е. В. Гуткевич, В. Я. Семке // Психиатрия. – 2010. – № 3. – С. 18—22.
17. Иванова, С. А. Полиморфизм генов серотонинергической системы у детей и подростков тувинской популяции с расстройствами поведения / С. А. Иванова, М. В. Шмиголь, А. В. Сандый-оол, Л. А. Левчук, В. А. Гаврилова, М. Ф. Белокрылова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 1. – С. 41—44.
18. Игонин, А. Л. Злоупотребление психоактивными веществами и асоциальное поведение / А. Л. Игонин, Ю. Б. Тузикова, Д. А. Иришкин // Наркология. – 2004. – № 3. – С. 50—58.
19. Кочетков, Я. А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось: новые стратегии изучения / Я. А. Кочетков // Современные проблемы психиатрической эндокринологии : сборник научных трудов. – М., 2004. – С. 160—175.
20. Краснов, В. Н. Психосоматические аспекты расстройств аффективного спектра: клинические и организационные проблемы / В. Н. Краснов // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. – № 2. – С. 12—15.
21. Куликов, А. В. Формы агрессивного поведения и их генетическая детерминация / А. В. Куликов, Н. К. Попова // Успехи современной генетики. – 1991. – Вып. 17. – С. 131—151.

22. Куликов, А. Ю. Анализ стоимости лечения болезни пациентов, страдающих депрессивными расстройствами, в условиях здравоохранения РФ / А. Ю. Куликов, Ю. М. Дедюрина // Фармакоэкономика. – 2011. – № 1. – С. 24—33.
23. Куприянова, И. Е. Качество жизни и превентивная психиатрия / И. Е. Куприянова, В. Я. Семке. – Томск, 2007. – 187 с.
24. Левчук, Л. А. Серотонин сыворотки крови у больных с расстройствами адаптации с преобладанием депрессивных реакций / Л. А. Левчук, С. А. Иванова, Е. В. Гуткевич, М. В. Шмиголь, В. Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 6. – С. 13—16.
25. Левчук, Л. А. Ассоциация полиморфизма гена рецептора серотонина 2С (HTR2C) с депрессивными расстройствами / Л. А. Левчук, И. С. Лосенков, Н. М. Вялова, М. В. Шмиголь, Е. В. Лебедева, Г. Г. Симуткин, С. А. Иванова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1 (часть 2). – С. 299—303.
26. Левчук, Л. А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (Обзор литературы) / Л. А. Левчук, М. В. Шмиголь, С. А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2012. – № 2. – С. 75—79.
27. Леонтьев, Д. А. От социальных ценностей к личностным: социогенез и феноменология ценностной регуляции деятельности (статья первая) / Д. А. Леонтьев // Вестник Моск. ун-та. Серия 14. Психология. – 1996. – № 4. – С. 35—44.
28. Макаров, А. Ю. Роль серотонина в патогенезе нарушения мозгового кровообращения / А. Ю. Макаров, В. Г. Помников // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1982. – Т. 92, вып. 8. – С. 118—122.
29. Максимова, Н. М. Взаимосвязь моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии: некоторые нейрорхимические механизмы / Н. М. Максимова, М. Г. Узбеков, О. П. Вертоградова, Э. Ю. Мисионжик, А. М. Рыжов // Актуальные вопросы теоретической и клинической психонейроэндокринологии : сборник научных трудов. – М., 2007. – С. 118—127.
30. Митюшина, Н. Г. Полиморфизм гена серотонинового рецептора 5-HTR2A и шизотипические черты личности у психически здоровых лиц / Н. Г. Митюшина, М. В. Алфимова, Г. Л. Ляшенко, А. Ю. Асанов, В. Е. Голимбет // Журн. неврологии и психиатрии. – 2003. – Вып. 11. – С. 53—56.
31. Никишова, М. В. Психогении по типу затяжных реакций тяжелой утраты (типологическая дифференциация, динамика, терапия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Никишова. – М., 2001. – 21 с.
32. Орлова, В. А. Клинико-генетические подходы к оценке риска проявления шизофрении в семьях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Орлова. – М., 2000. – 47 с.
33. Рядовая, Л. А. Гормональный статус, генетический полиморфизм и мотивационно-потребностные особенности при психической адаптации и дезадаптации : автореферат дис. ... канд. биол. наук / Л. А. Рядовая. – Томск, 2008. – 23 с.
34. Рядовая, Л. А. Нейрогормональные особенности психической дезадаптации на модели невротических расстройств / Л. А. Рядовая, Е. В. Гуткевич, С. А. Иванова, В. Я. Семке // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 5. – С. 35—39.
35. Рядовая, Л. А. Гормональные показатели и генетический полиморфизм в норме и при невротических, связанных со стрессом расстройствах / Л. А. Рядовая, Е. В. Гуткевич, С. А. Иванова, В. Я. Семке, Е. М. Епанчинцева // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 3. – С. 19—22.
36. Рядовая, Л. А. Изучение полиморфных вариантов гена рецептора серотонина типа 2A 5-HTR2A при пограничных психических расстройствах / Л. А. Рядовая, Е. В. Гуткевич, О. М. Лаврушина, С. А. Иванова, В. Я. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2007. – № 4. – С. 12—15.
37. Рядовая, Л. А. Полиморфизм генов серотонинового обмена и мотивационно-потребностная сфера личности / Л. А. Рядовая, Е. В. Гуткевич, И. Я. Стоянова, С. А. Иванова // Вестник ТГПУ. – 2009. – Вып. 3 (81). – С. 49—53.
38. Семке, В. Я. Медицинские и социальные аспекты терапии алкогольной и наркотической зависимостей в пенитенциарных условиях / В. Я. Семке, Н. А. Бохан, С. И. Гусев и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 3. – С. 114—117.
39. Семке, В. Я. Клиническая психонейроиммунология / В. Я. Семке, Т. П. Ветлугина, Т. И. Невидимова, С. А. Иванова, Н. А. Бохан. – Томск, 2003. – 300 с.
40. Семке, В. Я. Психосоциальные и биологические факторы психической дезадаптации (на модели невротических расстройств) / В. Я. Семке, Е. В. Гуткевич, С. А. Иванова. – Томск, 2008. – 204 с.
41. Семке, В. Я. Аффективные расстройства. Региональный аспект / В. Я. Семке, Е. Д. Счастный, Г. Г. Симуткин. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2004. – 234 с.

42. Смулевич, А. Б. Депрессия – актуальные проблемы систематики / А. Б. Смулевич, Э. Б. Дубницкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, вып. 2. – С. 11–20.
43. Стояк, В. А. Нейромедиаторные системы в регуляции агрессивного поведения (Обзор литературы) / В. А. Стояк, С. А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 3. – С. 70–76.
44. Тиганов, А. С. Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А. С. Тиганов, Г. И. Копейко, О. С. Брусов, Т. П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, вып. 11. – С. 65–72.
45. Тювина, Н. А. Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии / Н. А. Тювина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 35–38.
46. Фрэнкин, Р. Мотивация поведения: биологические, когнитивные и социальные аспекты / Р. Фрэнкин. – СПб. : Питер, 2003. – 651 с.
47. Abbar, M. Suicide attempts and the tryptophan hydroxylase gene / M. Addar et al. // Mol. Psychiatry. – 2001. – Vol. 6 (3). – P. 268–273.
48. Anderson, M. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders / M. Anderson, J. F. W. Deakin // The British Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 352–359.
49. Azmitia, E. C. Structural and functional restoration by collateral sprouting of hippocampal 5-HT axons / E. C. Azmitia, A. M. Buchan, J. H. Williams // Nature. – 1978. – Vol. 274 (5669). – P. 374–376.
50. Barker, E. L. Norepinephrine and serotonin transporters. Molecular targets of antidepressant drugs / E. L. Barker, R. D. Blakey // Psychopharmacology. The Forth Generation of Progress. – 1995. – P. 321–333.
51. Barratt, E. Impulsivity: Cognitive, behavioral, and psychophysiological Correlates / E. Barratt, J. H. Patton / M. Zuckerman (Ed.) // The Biological basis of impulsivity and sensation seeking. Englewood Cliffs. – N. J. : Lawrence Erlbaum Associates, 1983. – P. 77–116.
52. Bartolomucci, A. Stress and Depression: Preclinical Research and Clinical Implications / A. Bartolomucci, R. Leopardi // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 1–5.

53. Baune, B. Conceptual Challenges of a Tentative Model of Stress-Induced Depression / B. Baune // PLoS ONE. – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 1–2.
54. Belmaker, R. H. Major depressive disorder / R. H. Belmaker, G. Agam // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358 (1). – P. 55–68.
55. Billet, E. A. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene / E. A. Billet, M. A. Richter, N. King et al. // Mol. Psychiatry. 1997. – V. 2. – P. 403–406.
56. Birger, M. Aggression: the testosterone-serotonin link / M. Birger et al. // The Israel Medical Association journal. – 2003. – Vol. 5, № 9. – P. 653–658.
57. Bleakley, S. Review of choice and use of antidepressants / S. Bleakley // Progress in Neurology and Psychiatry. – 2009. – Vol. 13 (1). – P. 14–20.
58. Blier, P. Modulation of 5-HT release in the guinea-pig brain following long-term administration of antidepressant drugs / P. Blier, C. Bouchard // Br. J. Pharmacol. – 1994. – P. 485–495.
59. Bliss, E. L. Brain amines and emotional stress / E. L. Bliss, J. Zwanziger // J. Psychiat. Res. – 1966. – Vol. 4. – P. 189–198.
60. Bondy, B. Pathophysiology of depression / B. Bondy // Dialogues in clinical neuroscience – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 7–20.
61. Brunner, H. G. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A / H. G. Brunner et al. // Science. – 1993. – Vol. 262, № 5133. – P. 578–580.
62. Cases, O. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA / O. Cases et al. // Science. – 1995. – Vol. 268, № 5218. – P. 1763–1766.
63. Celada, P. Plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an indicator of monoamine oxidase-A inhibition in rat brain and peripheral tissues / P. Celada, F. Artigas // J. Neurochem. – 1993. – Vol. 61. – № 6. – P. 2191–2198.
64. Chen, G.-L. Functional characterization of the human TPH2 5'-regulatory region: untranslated region and polymorphisms modulate gene expression in vitro / G.-L. Chen, E. J. Vallender, G. M. Miller // Hum. Genet. – 2008. – V. 122. – P. 645–657.
65. Collier, D. A. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders / D. A. Collier, G. Stober, T. Li et al. // Mol. Psychiatry. – 1996. – V. 1. – P. 453–460.

66. Cook, P. J. E. Economic perspectives on reducing alcohol-related violence Alcohol and interpersonal violence: fostering multidisciplinary perspectives / P. J. Cook, M. J. M. S. E. Moore // NIAAA research monograph. – 24th ed. – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1993. – P. 193—212.
67. Cooper, G. F. Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogene metabolism in skeletal muscle / G. F. Cooper, B. Leighton, G. D. Dimitriadis. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988. – V. 85, № 20. – P. 7763—7766.
68. Corradetti, R. Electrophysiological effects of N-(2-(4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl)ethyl)-N-(2-pyridinyl) cyclohexane carboxamide (WAY 100635) on dorsal raphe serotonergic neurons and CA1 hippocampal pyramidal cells in vitro / R. Corradetti et al. // The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 1996. – Vol. 278, № 2. – P. 679—688.
69. Coto, E. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction / E. Coto, J. R. Reguero, V. Alvarez et al. // Clin. Sci. (Lond). – 2003. – V. 3, № 104. – P. 241—245.
70. Courtet, P. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene / P. Courtet et al. // Molecular psychiatry. – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 338—341.
71. Cremniter, D. Predictors of short-term deterioration and compliance in psychiatric emergency patients: a prospective study of 457 patients referred to the emergency room of a general hospital / D. Cremniter, C. Payan, A. Meidinger, G. Batista, J. Fermanian // Psychiatry Res. – 2001. – Vol. 104 (1). – P. 49—59.
72. David, S. P. A Functional Genetic Variation of the Serotonin (5-HT) Transporter Affects 5-HT_{1A} Receptor Binding in Humans / S. P. David et al. // The Journal of Neuroscience – 2005. – Vol. 25, № 10. – P. 2586—2590.
73. Dinan, T. G. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness: a psychological model / T. G. Dinan // British Journal of Psychiatry. – 1994 – Vol. 164. – P. 365—371.
74. Dolan, M. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders / M. Dolan, I. M. Anderson, J. F. Deakin // The British journal of psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 352—359.
75. Duman, R. S. Pathophysiology of depression the concept of synaptic plasticity / R. S. Duman // Eur. Psychiatry. – 2002. – V. 1. – Suppl. 3. – P. 306—310.
76. Eichelmann, B. Biochemical, pharmacological and genetic aspects of aggression Biobehavioral Aspects of Aggression / B. Eichelmann, G. R. Elliott, J. D. Barchas / D. Hamburg (ed.). – N. Y., 1981. – P. 51—84.
77. Farren, C. K. Elevated tryptophan levels in post-withdrawal alcoholics / C. K. Farren, T. G. Dinan // Acta psychiatrica Scandinavica. – 1996. – Vol. 94, № 6. – P. 465—470.
78. Fentress, H. M. Pharmacological properties of the Cys23Ser single nucleotide polymorphism in human 5-HT_{2C} receptor isoforms / H. M. Fentress et al. // The Pharmacogenomics Journal. – 2005. – № 5. – P. 244—254.
79. Fitzpatrick, P. F. Tetrahydropterin-dependent amino acid hydroxylases / P. F. Fitzpatrick // Ann. Rev. Biochem. – 1999. – Vol. 68. – P. 355—381.
80. Gerra, G. Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin dependence: behavioral and personality correlates / G. Gerra et al. // American journal of medical genetics. Neuropsychiatric genetics. – 2004. – Vol. 126B, № 1. – P. 37—42.
81. Gizatullin, R. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression / R. Gizatullin et al. // Biological Psychiatry. – 2006. – Vol. 59 (4). – P. 295—300.
82. Greenfeld, L. A. Alcohol and crime: an analysis of national data on the prevalence of alcohol involvement in crime / L. A. Greenfeld // Report prepared for assistant attorney generals national symposium on alcohol abuse and crime. – Washington, 1988. – P. 47.
83. Guajardo, V. D. Loss of interest, depressed mood and impact on the quality of life: cross-sectional survey / V. D. Guajardo et al. // BMC Public Health. – 2011. – № 11 (826). – P. 1—7.
84. Hadithy, A. F. Y. Al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A. F. Y. Al. Hadithy, S. A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, J. R. B. J. Brouwers, B. Wilffert, R. Bruggeman, A. J. M. Loonen // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2009. – №33. – P. 475—481.
85. Hernandez I. Abnormalities in 5-TR_{2A} receptor mRNA expression in frontal cortex of chronic elderly schizophrenics with varying histories of neuroleptic treatment / I. Hernandez, B. P. Sokolov // J. Neurosci. Res. – 2000. – Vol. 59. – P. 218—225.

86. Hranilovic, D. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims / D. Hranilovic et al. // *Biological psychiatry*. – 2003. – Vol. 54, № 9. – P. 884–889.
87. Hwu, H. G. Polymorphism of 5-HT_{2A} gene and alcoholism with behavior problems / H. G. Hwu, C. H. Chen // *Am. J. Med. Genet.* 1997. – V. 74, № 6. – P. 616.
88. Inayama, Y. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia / Y. Inayama, H. Yoneda, T. Sakai et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – № 67. – P. 103–105.
89. Insel, T. R. Obsessive compulsive disorder and serotonin: Is there a connection? / T. R. Insel, E. A. Mueller, L. Alterman et al. // *Biological Psychiatry*. – 1985. – V. 20. – P. 1174–1189.
90. Iwamoto, K. Altered RNA editing of serotonin 2C receptor in a rat model of depression / K. Iwamoto, N. Nakatani, M. Bundo, T. Yoshikawa, T. Kato // *Neurosci Res.* – 2005. – Vol. 1, № 53. – P. 69–76.
91. Juruena, M. F. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression / M. F. Juruena, A. J. Cleare, C. M. Pariante // *Rev. Bras. Psiquiatr.* – 2004. – Vol. 3. – P. 189–201.
92. Kasper, S. Depression and anxiety – Separate or Continuum / S. Kasper // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 2. – P. 162–163.
93. Katsuragi, S. Association serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits / S. Katsuragi, H. Kunugi, A. Sano et al. // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – V. 45, № 3. – P. 368–370.
94. Krystal, J. H. Specificity of ethanol-like effects elicited by serotonergic and noradrenergic mechanisms / J. H. Krystal et al. // *Archives of general psychiatry*. – 1994. – Vol. 51, № 11. – P. 898–911.
95. Lanni, C. Depression and antidepressants: Molecular and cellular aspects. Cellular & Molecular Life / C. Lanni et al. // *Sciences*. – 2009. – Vol. 66 (18). – P. 2985–3008.
96. Lemonde, S. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide / S. Lemonde et al. // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 8788–8799.
97. Leonard, H. L. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison / H. L. Leonard, S. E. Swedo // *Arch. Gen. Psychiatry*. – V. 46, № 1088–1092. – P. 1989.
98. Leonardo, E. D. Genetics of affective and anxiety disorders / E. D. Leonardo, R. Hen // *Annual Review Psychology*. – 2006. – Vol. 57. – P. 117–137.
99. Lesch, K. P. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? / K. P. Lesch, R. Mosner // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44. – P. 179–192.
100. Liao, D.-L. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males / D.-L. Liao et al. // *Neuropsychobiology*. – 2004. – Vol. 50, № 4. – P. 284–287.
101. Linnoila, M. Aggression, suicidality, and serotonin / M. Linnoila, M. Virkkunen // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1992. – V. 53. – P. 46–51.
102. Maxson, S. C. Potential genetic models of aggression and violence in males / S. C. Maxson // *Genetically Defined Animals Models of Neurobehavioral Dysfunctions*. – 1992. – P. 174–188.
103. Mednick, S. A. Genetic influences in criminal convictions: evidence from an adoption cohort / S. A. Mednick, W. F. Gabrielli, B. Hutchings // *Science*. – 1984. – Vol. 224, № 4651. – P. 891–894.
104. Mednick, S. A. In reply: criminality and adoption / S. A. Mednick, W. F. Gabrielli, B. Hutchings // *Science*. – 1985. – Vol. 227, № 4690. – P. 984–989.
105. Melke, J. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women / J. Melke, M. Landen, F. Baghei et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – V. 105, № 5. – P. 458–463.
106. Mendoza, D. L. Antiaggressive and anxiolytic effects of gepirone in mice, and their attenuation by WAY 100635 / D. L. Mendoza, H. A. Bravo, H. H. Swanson // *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 1999. – Vol. 62, № 3. – P. 499–509.
107. Miles, D. R. Genetic and environmental architecture of human aggression / D. R. Miles, G. Carey // *Journal of personality and social psychology*. – 1997. – Vol. 72, № 1. – P. 207–217.
108. Miller, C. L. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder / C. L. Miller et al. // *Brain research*. – 2006. – Vol. 1073. – P. 25–37.
109. Mistlberger, R. E. Behavioral and Serotonergic Regulation of Circadian Rhythms / R. E. Mistlberger et al. // *Biological Rhythm Research*. – 2000. – Vol. 31, № 3. – P. 240–283.

110. Moffitt, T. E. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study / T. E. Moffitt, G. L. Brammer, A. Caspi et al. // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43 (6). – P. 446—457.
111. Molina, E. Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety / E. Molina, J. Cervilla, M. Rivera, F. Torres, J. A. Bellon, B. Moreno, M. King, I. Nazareth, B. Gutierrez // *Psychiatry Genet.* – 2011. – Vol. 21 (4). – P. 195—201.
112. Mossner, R. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Biological Markers in Depression / R. Mossner, O. Mikova, E. Koutsilieri et al. // *The World journal of Biological Psychiatry*. – 2007. – V. 8 (3). – P. 141—174.
113. Murphy, D. L. Serotonin Transporter: Gene, Genetic Disorders, and Pharmacogenetics / D. L. Murphy, A. Lerner, G. Rudnick, K.-P. Lesch // *Molecular interventions* – 2004. – Vol. 4. – P. 123—125.
114. Moyer, K. E. Biological substrates of aggression and implications for control / K. E. Moyer / P. T. Brain, D. Benton (Eds.) // *The biology of aggression*. – Rockville, MD : Sythoff & Noordoff, 1981. – P. 47—67.
115. Nabi, R. Association of tryptophan 2,3 dioxygenase gene polymorphism with autism / R. Nabi et al. // *American journal of medical genetics. Neuropsychiatric genetics*. – 2004. – Vol. 125B, № 1. – P. 63—68.
116. Nakamura, T. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese / T. Nakamura, T. Muramatsu, Y. Ono et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – V. 74. – P. 544—545.
117. Ogilvie, A. D. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression / A. D. Ogilvie, B. Battersby, V. J. Bubb et al. // *Lancet*. – 1996. – V. 347. – P. 731—733.
118. Ohnishi, T. A promoter haplotype of the inositol monophosphatase 2 gene (IMPA2) at 18p112 confers a possible risk for bipolar disorder by enhancing transcription / T. Ohnishi et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 32. – P. 1727—1737.
119. Ono, H. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls / H. Ono et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 7 (10). – P. 1127—1132.

120. Papakostad, G. I. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial / G. I. Papakostad, D. Mischoulon, I. Shyu, J. E. Alpert, M. Fava // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (8). – P. 942—948.
121. Pihl, R. O. Serotonin and aggression and the alcohol-aggression relationship / R. O. Pihl, D. LeMarquand // *Alcohol and alcoholism*. – 1998. – Vol. 33, № 1. – P. 55—65.
122. Pineyro, G. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action / G. Pineyro, P. Blier // *Pharmacol. Rev.* – 1999. – Vol. 51. – P. 533—591.
123. Popova, N. K. Genetic analysis of different kinds of aggressive behavior / N. K. Popova, E. M. Nikulina, A. V. Kulikov // *Behavior genetics*. – 1993. – Vol. 23, № 5. – P. 491—497.
124. Pungercic, G. Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms: a study on Slovenian population of suicide victims / G. Pungercic et al. // *Psychiatric genetics*. – 2006. – Vol. 16, № 5. – P. 187—191.
125. Retz, W. Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism / W. Retz, J. Thome, D. Blocher et al. // *Neurosci. Lett.* – 2002. – V. 319, № 3. – P. 133—136.
126. Retz, W. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology / W. Retz et al. // *Behavioral sciences & the law*. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 415—425.
127. Reuter, M. A functional variant of the tryptophan hydroxylase 2 gene impacts working memory: A genetic imaging study / M. Reuter, C. Esslinger, C. Montag, S. Lis, B. Gallhofer, P. Kirsch // *Biological Psychology*. – 2008. – Vol. 79. – P. 111—117.
128. Reynolds, C. P. Retinoic-acid-resistant neuroblastoma cell lines show altered MYC regulation and high sensitivity to fenretinide / C. P. Reynolds // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 597—602.
129. Schildkraut, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence / J. J. Schildkraut // *Am. J. Psychiatry*. – 1965. – Vol. 122. – P. 509—522.

130. Schinka, J. A. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety / J. A. Schinka, R. M. Busch, N. Robichaux-Keene // *Molecular Psychiatry*. – 2004. – Vol. 9 (2). – P. 197—202.
131. Schoeler, A. Serotonin-transporter gene variants in affective and schizophrenic disorders / A. Schoeler, A. Putzhammer, T. Rohrmeier et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 1998. – V. 81, № 6. – P. 505.
132. Scott, J. P. *The Evolution of Social Systems* / J. P. Scott. – N. Y. : Gordon and Preach Science Publishers, 1989. – 310 p.
133. Sharp, T. The role of 5-HT_{1A} autoreceptors and alpha 1-adrenoceptors in the inhibition of 5-HT release-II NAN-190 and SDZ 216—525 / T. Sharp, V. Umbers, S. Hjorth // *Neuropharmacology*. – 1996. – Vol. 35, № 6. – P. 735—741.
134. Sher, L. Daily hassles, cortisol, and the pathogenesis of depression / L. Sher // *Med. Hypotheses*. – 2004. – Vol. 62 (2). – P. 198—202.
135. Stahl, S. M. *Stahl's essential psychopharmacology* / S. M. Stahl. – 3rd ed. – New York, NY : Cambridge University Press, 2008. – 12 p.
136. Stotenberg, S. F. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism / S. F. Stotenberg et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114. – P. 230—234.
137. Sukonick, D. L. The 5-HTTPR*S/*L polymorphism and aggressive behavior in Alzheimer disease / D. L. Sukonick, B. G. Pollock, R. A. Sweet et al. // *Arch. Neurol.* – 2001. – V. 58, № 9. – P. 1425—1428.
138. Tafet, G. E. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression / G. E. Tafet, R. Bernardi // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (6). – P. 893—903.
139. Uher, R. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project / R. Uher et al. // *Pharmacogenomics Journal*. – 2009. – Vol. 9 (4). – P. 225—233.
140. Van Dusen, K. T. Genetic Influences in Criminal Behavior – Evidence From an Adoption Cohort / K. T. Van Dusen, S. A. Mednick, W. F. Jr. Gabrielli, B. Hutchings // *From Prospective Studies of Crime and Delinquency*. – 1983. – P. 39—56.
141. Van Praag, H. M. Депрессия, тревожные расстройства, агрессия: попытки распутать Gordiev узел / H. M. Van Praag // *Медиография*. – 1998. – Т. 20, № 2. – С. 27—35.
142. Vasiliev, G. V. Point mutations within 663-666 bp of intron 6 of the human TDO2 gene, associated with a number of psychiatric disorders, damage the YY-1 transcription factor binding site / G. V. Vasiliev et al. // *FEBS letters*. – 1999. – Vol. 462, № 1—2. – P. 85—88.
143. Zalsman, G. Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents: no association with suicidality but possible role in violence traits / G. Zalsman, A. Frisch, M. Bromberg et al. // *Am. J. Med. Genet.* – 2001. – V. 105, № 3. – P. 239—245.
144. Zhang, X. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression / X. Zhang et al. // *Neuron*. – 2005. – Vol. 45 (1). – P. 11—16.

Оглавление

Список сокращений	3
Введение	4
Глава 1. СЕРТОНИН: ФУНКЦИИ, МЕТАБОЛИЗМ, РЕЦЕПТОРЫ (в соавторстве с Луненом А., Костиным А. К., Галюк Т.).....	9
1.1.Происхождение серотонина	9
1.2.Серотониновые рецепторы	13
1.3.Функция серотонина в центральной нервной системе	18
1.4.Серотонинергические препараты	23
Глава 2. СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В ФОРМИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ РАЗНОГО УРОВНЯ	29
2.1.Серотониновая система в патогенезе депрессивных расстройств (анализ литературных данных)	29
2.2.Метаболизм серотонина при депрессивных расстройствах невро- тического уровня	44
2.3.Система серотонина в клинике и терапии аффективных рас- стройств (в соавторстве с Симуткиным Г. Г., Лебедевой Е. В., Шмиголь М. В.)	53
Глава 3. РОЛЬ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В АГРЕССИВНОМ И АДДИКТИВНОМ ПОВЕДЕНИИ (в соавторстве с Тошчаковой В. А., Гусевым С. И., Асланбековой Н. В., Анкудиновой И. Э.)	64
3.1.Биологическая детерминированность агрессивных форм по- ведения	64
3.2.Концентрация серотонина у больных алкоголизмом с противо- правным поведением	70
3.3.Полиморфные варианты гена триптофанпирролазы у больных алкоголизмом с противоправным поведением	74
Заключение	82
Список использованной литературы	86

List of abbreviations	3
Introduction	4
Chapter 1. SEROTONIN: FUNCTIONS, METABOLISM, RECEPTORS (co-authored with A. Loonen, A. K. Kostin, T. Galyuk)	9
1.1.Origin of serotonin	9
1.2.Serotonin receptors	13
1.3.Function of serotonin in central nervous system	18
1.4.Serotonergic preparations.....	23
Chapter 2. SEROTONINERGIC SYSTEM IN FORMATION OF DEPRES- SIVE DISORDERS OF DIFFERENT LEVEL	29
2.1.Serotonin system in pathogenesis of depressive disorders (analy- sis of literature data)	29
2.2.Metabolism of serotonin in depressive disorders of neurotic level ..	44
2.3.System of serotonin in clinic and therapy of affective disorders (co- authored with G. G. Simutkin, E. V. Lebedeva, M. V. Shmigol)	53
Chapter 3. ROLE OF SEROTONINERGIC SYSTEM IN AGGRESSIVE AND ADDICTIVE BEHAVIOR (co-authored with V. A. Toshchakova, S. I. Gusev, N. V. Aslanbekova, I. E. Ankudinova)	64
3.1.Biological determinancy of aggressive forms of behavior	64
3.2.Concentration of serotonin in alcoholic patients with illegal be- havior	70
3.3.Polymorphous variants of gene of tryptophan pyrrolase in alco- holic patients with illegal behavior	74
Conclusion	82
References	86

Научное издание

**Николай Александрович Бохан
Светлана Александровна Иванова
Людмила Александровна Левчук**

**СЕРОТОНИНОВАЯ СИСТЕМА
В МОДУЛЯЦИИ ДЕПРЕССИВНОГО
И АДДИКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Редактор И. А. Зеленская

Подписано в печать 18.11.2013 г.

Формат 60x84¹/₁₆.
Бумага офсетная № 1.
Печать офсетная.
Печ. л. 6,5; усл. печ. л. 6,05; уч.-изд. л. 5,81.
Тираж 500. Заказ №

Тираж отпечатан в типографии «Иван Фёдоров»
634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 115/1
тел.: (3822)78-80-80, тел./факс: (3822)40-79-55
E-mail: mail@if.tomsk.ru