**Антидепрессанты: нейрохимические аспекты механизма действия**

   Как новый класс психоактивных веществ антидепрессанты появились в конце 50-х годов, когда швейцарский психиатр R.Kuhn впервые сообщил о терапевтическом эффекте имипрамина, наблюдавшемся у депрессивных больных. Препарат, являющийся трициклическим производным иминодибензила, первоначально рассматривался как структурный аналог аминазина, однако он не показал какого-либо нейролептического эффекта. Несколько ранее появились данные о том, что противотуберкулезный препарат "Ипрониазид" оказывает благоприятное влияние на настроение, причем этот эффект не связан со специфическим противомикробным действием вещества. Таким образом, в распоряжении психиатров оказалось сразу два химически несходных между собой психотропных препарата с антидепрессивным действием.
   **Общая характеристика**

   Для антидепрессантов разных групп, отличающихся по химической структуре, характерна различная степень селективности сродства к мембранным транспортерам моноаминов – НА, серотонина, дофамина (ДА), а также к отдельным рецепторам. Количественной характеристикой сродства (аффинитета) препарата к тому или иному макромолекулярному комплексу, т.е. рецептору или транспортному белку, является величина IC50, представляющая собой 50% ингибиторную концентрацию данного вещества.   Из приведенных данных видно, что группа классических антидепрессантов (ТЦА) отличается значительной неоднородностью сродства к отдельным моноаминовым транспортерам. Так, *имипрамин*, обладая практически одинаковым аффинитетом к переносчикам 5-НТ и НА, проявляет значительно меньшее сродство к системе захвата ДА.
    *Дезипрамин*, как и *амитриптилин,*обладает более высоким сродством к переносчику НА. Обращает на себя внимание высокая степень селективности *хломипрамина*(близкий структурный аналог имипрамина) по отношению к процессу захвата 5-HT. По существу этот препарат можно рассматривать как первый представитель СИОЗС. Для группы в целом характерно низкое сродство к переносчику ДА. Близки к хломипрамину по активности и избирательности сродства к переносчику серотонина *циталопрам*и *флуоксетин*, а также *пароксетин*и *сертралин*, относящиеся к группе СИОЗС. Эти вещества мало влияют на обратный захват катехоламинов – НА и ДА. Номифензин и мапротилин, напротив, проявляют свойства селективных ингибиторов обратного захвата НА.
**Механизм действия антидепрессантов**На протяжении почти полувековой истории экпериментального и клинического изучения антидепрессантов представления о возможных механизмах их действия претерпели значительную эволюцию, для которой характерно несколько этапов. Как уже отмечалось, первые гипотезы, объясняющие антидепрессивный эффект имипрамина и ипрониазида, исходили из представления о нарушении в условиях депрессии функции моноаминергической нейропередачи в специфических структурах мозга, ответственных за регуляцию эмоциональной сферы. Было установлено, что ингибирование обратного захвата НА и серотонина, наблюдаемое при действии имипрамина и дезипрамина как in vitro, так и in vivo сопровождается усилением синаптического действия этих моноаминов за счет увеличения их внеклеточной концентрации. Аналогичный результат достигается в условиях ингибирования моноаминоксидазы, так как при этом замедляется метаболическая деградация нейромедиаторов-моноаминов, их внутриклеточное содержание и пресинаптическое высвобождение увеличиваются. Важно отметить, однако, что эффект ингибирования обратного захвата нейромедиаторов проявляется уже при однократном применении препаратов, в то время как для достижения клинического антидепрессивного эффекта требуется несколько недель. Кроме того, известно, что корреляции между ингибиторными (в отношении функции обратного захвата) концентрациями антидепрессантов и их средними терапевтическими дозами в клинике не существует. В поисках молекулярной мишени для действия антидепрессантов были описаны центры специфического высокоаффинного связывания имипрамина на мембранах мозга и тромбоцитов, получившие название имипраминовых рецепторов. Позднее было показано, что эти участки представляют собой специфический белок, встроенный в пресинаптическую мембрану окончаний серотонинергических нейронов, так называемый мембранный транспортер серотонина, в настоящее время детально охарактеризованный молекулярно-биологическими методами. Тем самым способность антидепрессантов ингибировать обратный захват нейромедиаторов получила подтверждение на современном методическом уровне.
      Блокада обратного захвата моноаминов сопровождается следующими изменениями синаптического баланса:
   а) внеклеточная концентрация моноаминов (НА и 5-HT) возрастает;
   б) ответы альфа2- и бета-адренорецепторов угнетаются;
   в) ответы 5-HT1A и 5-HT2 рецепторов снижаются;
   г) снижение чувствительности (десенситизация) альфа 2-адренорецепторов влечет за собой увеличение выброса НА и 5-HT и соответствующие изменения синаптической передачи;
   д) суммарно постсинаптический поток информации ослабляется через бета-адрено- и 5-HT 2рецепторы, но усиливается за счет активации альфа 1- и 5-HT 1A-рецепторов.
   Изучению механизмов действия антидепрессантов в последние годы уделяется большое внимание. Исследования в этом направлении позволили прийти к ряду новых представлений. Основным противоречием долгое время оставалось несоответствие между биохимическим эффектом однократного ("острого") применения антидепрессантов и следствием длительного введения тех же веществ. Стало очевидным, что гипотеза ингибирования обратного захвата моноаминов не пригодна в качестве нейрохимической основы стойкого антидепрессивного эффекта, наблюдаемого в условиях длительного применения антидепрессантов. Возникло представление об адаптивных перестройках моноаминергических систем мозга, развивающихся в процессе длительной терапии антидепрессантами и включающих такие звенья, как регуляция состояния рецепторов, их сопряжение со вторичными мессенджерами, внутриклеточная передача сигнала, эндокринные звенья регуляции, вовлечение систем интерлейкинов, простагландина Е2, циклооксигеназного каскада. Показано, что изменения этих систем имеют место при депрессии и подвергаются редукции в процессе терапии антидепрессантами.
   В конце 70-х годов возникло представление о десенситизации бета-адренорецепторов мозга как об одном из механизмов действия ТЦА. Такой механизм, по-видимому, реализуется в условиях стойкого повышения внеклеточной концентрации НА. Развивается состояние пониженной регуляции бета-адренорецепторов (феномен downregulation), противоположное тому, что имеет место при депрессии. Ряд данных свидетельствует о возможном участии других нейротрансмиттерных систем, в частности глутаматергической, стероидных рецепторов мозга, изменений секреции гормона роста, вовлечении гормонов передней доли гипофиза в механизмы, лежащие в основе антидепрессивного эффекта. Приведенные данные при всей их фрагментарности свидетельствуют о сложности рассматриваемой проблемы, решение которой, принимая во внимание ее несомненную социальную значимость, потребует дальнейших разносторонних исследований.