

ДЕПРЕССИЯ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И. С. Маджумдер¹, Е. И. Каленикова¹, Е. А. Городецкая¹, В. Е. Сюткин²

В обзоре рассматриваются представления о возможных механизмах развития депрессии как побочного эффекта интерферона-альфа. Анализируются методы оценки депрессивноподобного состояния в эксперименте.

Ключевые слова: интерферон-альфа, депрессия

Интерфероны – эндогенные пептиды, обладающие противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Препараты интерферона-альфа (здесь и далее IFN- α) используются в терапии онкологических и вирусных заболеваний, в частности, гепатита С, различных форм герпетических поражений, ОРВИ, гриппа, волосато-клеточного лейкоза, саркомы Капоши, В- и Т-клеточных лимфом, миеломы, меланомы, рака почки, ренокарциномы, хронической миелогенной лейкемии; вирусных осложнений при пересадке органов на фоне применения иммунодепрессантов.

Курсы терапии IFN- α при хронических заболеваниях длительные, что повышает риск появления побочных эффектов, затрагивающих различные системы органов [4, 9, 10, 32, 40, 44]. В настоящее время в клинике применяют несколько лекарственных форм IFN- α , различающихся между собой не только по эффективности, но и выраженности побочных эффектов [11, 26]. В данной работе обсуждается вопрос формирования депрессии как побочного эффекта терапии IFN- α . В ходе лечения у пациентов с хроническим гепатитом С частота возникновения депрессии варьирует от 18 до 70 % [24]. Наличие тяжелых заболеваний само по себе является риском развития депрессии; депрессия, возникающая по причине лечения препаратами IFN- α , значительно усугубляет состояние пациента, в некоторых случаях приводя к вынужденной отмене препарата.

Одним из наиболее широко обсуждаемых механизмов формирования депрессии являются изменения в системе обмена серотонина (5-НТ), в частности, снижение уровня триптофана в плазме крови и 5-НТ в ЦНС, изменения в системе 5-НТ рецепторов [21, 37, 46] и функции переносчика 5-НТ [41].

Формирование депрессии также связывают с изменениями в адренергической системе [42], а именно: с нарушением отрицательной обратной связи захвата

норадреналина пресинаптическими окончаниями, приводящим к повышению интерстициальных концентраций норадреналина. О правомочности этой гипотезы свидетельствует повышенное содержание норадреналина в плазме крови, моче и ликворе больных депрессией. Нарушение механизма отрицательной обратной связи обусловлено снижением чувствительности пресинаптических α_2 -адренорецепторов [22].

Макрофагальная теория развития депрессии, предложенная R. S. Smith в 1991 г, описывает взаимосвязь проявления депрессивных симптомов с избыточной секрецией интерлейкина-1 макрофагами, активность которых повышена при депрессии [39].

В основе формирования депрессивных симптомов также может лежать активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Избыточная секреция кортикотропин-рилизинг фактора приводит к повышению концентрации АКТГ и кортизола в плазме. При этом нарушается отрицательная обратная связь между уровнем кортикотропин-рилизинг фактора и концентрацией глюкокортикоидов в плазме крови.

Предполагается, что гиперсекреция цитокинов может вносить вклад в развитие депрессивных расстройств. Цитокины обладают способностью стимулировать нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, содержащие кортикотропин-рилизинг фактор, способствуя активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [9, 16, 38].

Точный механизм индукции депрессивных симптомов интерфероном-альфа не ясен, однако имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что IFN- α может активировать различные пути формирования депрессии [8, 9, 38, 42, 43].

Существует представление, согласно которому вторичные цитокины, продукция которых стимулируется IFN- α , могут проникать в ЦНС через поврежденный гематоэнцефалический барьер, напрямую активируя нейроэндокринную систему [27]. Периферическое воздействие вторичных цитокинов на ЦНС может быть опосредовано через блуждающий нерв: они стимулируют периферические висцеральные афферентные нейроны и модулируют секрецию кортикотро-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. О. С. Медведев) факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, 119192, Ломоносовский проспект, 31/5.

² Центральная клиническая больница с поликлиникой УД Президента РФ, Москва, 121356, ул. Маршала Тимошенко, 15.

пин-рилизинг фактора через взаимосвязанные нейрональные круги [27].

IFN- α и другие провоспалительные цитокины (интерферон- γ , ФНО- α , интерлейкин-1) обладают свойством понижать внеклеточную концентрацию 5-НТ. IFN- α опосредованно влияет на уровень белка-переносчика 5-НТ путем усиления выработки интерферона- γ , ФНО- α и интерлейкина-1, модулирует активность 5-НТ рецепторов в головном мозге [42, 43].

Индоламино-2,3-диоксигеназа (ИДО) — скорость-лимитирующий фермент, под действием которого предшественник серотонина L-триптофан превращается в N-формилкинуруенин. Кроме плазмы крови, ИДО встречается в головном мозге, легких, сердце, почках и кишечнике [11]. IFN- α обладает слабым прямым стимулирующим действием на индукцию ИДО; непрямой механизм состоит в активации лимфоцитов и моноцитов с последующей выработкой белка массой 15 кДа, стимулирующего продукцию ИДО [33].

При увеличении активности ИДО увеличивается образование N-формилкинуруенина, соответственно, уровень триптофана в плазме крови уменьшается и снижается образование 5-НТ. Через 2 недели после начала лечения препаратами IFN- α в плазме повышается уровень кинуруенина (что свидетельствует о повышении активности ИДО) и впоследствии удерживается на плато. Через 4–6 месяцев в плазме происходит снижение уровня триптофана [43], достигающее более 50 % от исходного [9].

ИДО обладает способностью воздействовать на уровень 5-НТ в ЦНС двумя способами. Повышение активности ИДО, приводя к снижению уровня триптофана в плазме, уменьшает его поступление в головной мозг, а, соответственно, снижается и синтез 5-НТ в ЦНС. Кроме того, субстратом для ИДО, помимо триптофана, являются также 5-гидрокситриптофан и сам 5-НТ [43]. Поэтому депрессивные симптомы могут быть связаны не только со снижением уровня триптофана в плазме, но и с деградацией 5-НТ под воздействием ИДО в ЦНС.

IFN- α , влияя на уровень ИДО, способствует продукции нейроактивных метаболитов кинуруенина, которые в свою очередь могут играть важную роль в формировании депрессии.

Метаболитами кинуруенинового пути, обладающими нейротоксическим эффектом, являются 3-гидроксикинуруенин (прямой метаболит кинуруенина) и хинолиновая кислота. Кинуруенин с периферии переносится через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) при помощи большого нейтрального аминокислотного переносчика. В ЦНС он поступает в клетки глии, где и метаболизируется [43].

Нейротоксичность метаболитов кинуруенина была показана *in vitro* [29] и в экспериментальных моделях на животных [5, 45]. Повышенное образование 3-гидроксикинуруенина и/или хинолиновой кислоты наблю-

дается при ряде нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, СПИД-ассоциированная деменция. Повышение уровня метаболитов кинуруенина при старении, инфекциях ЦНС, малярии, ишемии, гипоксии новорожденных, травме и эпилепсии, возможно, обуславливает когнитивные нарушения. Существует мнение, что эти соединения играют роль в формировании психических нарушений — тревожности, депрессии, шизофрении [15].

Кора большого мозга и стриатум являются наиболее чувствительными к воздействию 3-гидроксикинуруенина. Различия в чувствительности областей головного мозга к 3-гидроксикинуруенину обусловлены разной проницаемостью ГЭБ для нейтральных аминокислот больших размеров [43]. 3-Гидроксикинуруенин даже в низких концентрациях оказывает нейротоксическое действие, индуцируя окислительный стресс и нейрональный апоптоз. 3-Гидроксикинуруенин поступает в клетки при помощи нейтральных аминокислотных переносчиков. После взаимодействия с ксантинооксидазой 3-гидроксикинуруенин способен индуцировать образование активных форм кислорода (АФК), повреждающих ДНК, что ведет к апоптозу [43]. Существует теория взаимосвязи чрезмерной продукции АФК с повышенным уровнем активности MAO [14]. Полиненасыщенные жирные кислоты подвергаются атаке свободных радикалов, текучесть мембран изменяется, вследствие чего изменяется плотность рецепторов катехоламинов и 5-НТ на поверхности клеток.

Хинолиновая кислота является агонистом NMDA-рецепторов. Повышенная стимуляция NMDA рецепторов увеличивает поступление кальция в клетку, тем самым вызывая её повреждение. Хинолиновая кислота также участвует в образовании АФК, индуцируя перекисное окисление липидов в мембранах, что приводит к изменению текучести, нарушению проницаемости и рецепторной функции мембран. Хинолиновая кислота усиливает токсичность 3-гидроксикинуруенина (т.к. оба метаболита кинуруенина принимают участие в образовании свободных радикалов). Уменьшение токсического эффекта хинолиновой кислоты происходит при блокаде кинуруенин-3-гидроксилазы — фермента, превращающего кинуруенин в 3-гидроксикинуруенин. Введение кинуруената — другого метаболита кинуруенина, ингибирующего активность NMDA-рецепторов, также способно уменьшить проявление токсичности хинолиновой кислоты [45].

Вызванные введением IFN- α гиперпродукция провоспалительных цитокинов, повышенная активность MAO, нарушения структуры и соотношения полиненасыщенных жирных кислот, снижение плотности рецепторов на поверхности клеток — все эти факторы связаны с развитием депрессии.

По результатам [19] интерферонотерапия хронического гепатита С, сопровождающаяся выраженными симптомами депрессии, оказалась более эффективной.

При отмене IFN- α проявление симптомов депрессии уменьшается. Но у пациентов, нуждающихся в длительной терапии интерфероном (при хроническом гепатите С, онкологических заболеваниях), преждевременная отмена или уменьшение дозы препарата может вызвать ухудшение течения основного заболевания. В качестве средств профилактики или медикаментозной коррекции развившегося депрессивного состояния наиболее часто используют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [2, 3, 7, 9, 20, 23, 25]; имеются данные о способности этого класса антидепрессантов подавлять избыточное образование АФК [6].

Таким образом, в литературе описаны несколько предположительных путей влияния IFN- α на формирование депрессивной симптоматики, однако реальное участие и вклад каждого до конца не выяснены. Для изучения механизмов развития интерферониндуцированной депрессии, поиска путей ее фармакологической коррекции, а также для сравнения различных лекарственных форм IFN- α или при испытании новых требуется наличие адекватных экспериментальных моделей и комплекса критериев оценки индуцированного депрессивноподобного состояния.

Методы оценки депрессивноподобного состояния, вызванного применением IFN- α у животных

Хроническое воздействие стрессирующих агентов вызывает у животных изменения поведения, сходные с проявлениями депрессии у людей [13, 30]. Обязательным признаком депрессии, согласно Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) [36], является ангедония, или потеря интереса к окружающему и способности получать удовольствие. Оценка состояния ангедонии в эксперименте производится при помощи тестов с растворами сахарозы различной концентрации. При развитии ангедонии животные увеличивают потребление более концентрированных растворов сахарозы [36]. Происходит это вследствие изменения чувствительности к глюкозе [34]. Нейроны, расположенные в латеральном и вентромедиальном гипоталамусе, включены в систему контролирования потребления пищи и энергетического баланса. Возбуждение глюкозочувствительных нейронов в гипоталамусе крыс опосредовано АТФ-чувствительными калиевыми каналами. На снижение концентрации глюкозы в крови нейроны латерального гипоталамуса отвечают возбуждением, в то время как активность нейронов вентромедиального гипоталамуса снижается. Локальная перфузия IFN- α способна предупреждать эффекты в обеих областях гипоталамуса, вызванные уменьшением концентрации глюкозы, снижая активность нейронов латерального гипоталамуса и возбуждая нейроны вентромедиального гипоталамуса [34].

Применение IFN- α в течение 10 дней дозозависимо вызывало снижение потребления крысами пищи (что аналогично анорексии у людей) как в дневное, так и в ночное время, причем днем это снижение было более выражено [1]. Как следствие животные теряли в весе (при внутривентральном введении больше, чем при введении непосредственно в желудочки мозга).

Не только IFN- α способен изменять активность глюкозочувствительных нейронов гипоталамуса; сходными свойствами обладают интерлейкин-1 и ФНО- α [17, 31].

Вызванные интерфероном проявления анорексии связаны также с его способностью действовать на опиоидные рецепторы, расположенные на глюкозочувствительных нейронах в вентромедиальном гипоталамусе [28].

Единичные исследования проведены на животных по изучению формирования ангедонии вследствие применения IFN- α [35, 36]. В исследовании [36] для оценки этого состояния у крыс использовался тест с растворами сахарозы трех концентраций: 1, 8 и 32 %. При однократном введении малых доз препарата потребление всех растворов достоверно не изменялось, средние дозы снижали потребление 1 % раствора, высокие дозы — всех трех растворов. При хроническом введении IFN- α показано, что крысы уменьшают потребление 1 % раствора сахарозы [35]. В потреблении 8 % раствора сахарозы в этом исследовании не было получено достоверных различий между группами. Достоверное и стабильное увеличение потребления наблюдалось для наиболее концентрированного, 32 % раствора, начиная с 12-го дня инъекций.

Ангедония входит в понятие “болезненного поведения” (sickness behaviour), которое у лабораторных животных проявляется повышенной сонливостью, снижением двигательной активности, снижением потребления сахарозы (как критерий выраженности ангедонии), потерей веса, уменьшением исследовательской активности. Эти симптомы, идентичные проявлениям депрессии у людей, наблюдаются и в экспериментальных моделях [35].

В исследовании [18] с применением теста “открытое поле” продемонстрировано снижение двигательной активности у крыс, вызванное внутривентральным введением IFN- α в течение 10 дней.

Одним из тестов, характеризующих эмоционально-стрессовое состояние, является тест форсированного плавания. Предварительное введение IFN- α в цистерну головного мозга мыши увеличивало время иммобилизации в тесте форсированного плавания [23]. Предположительный механизм этого — активация опиоидных рецепторов μ_1 -подтипа, так как налоксон, а также специфический антагонист μ_1 -опиоидных рецепторов налоксоназин подавляли эффект IFN- α .

Во всех перечисленных исследованиях эффектов интерферона на поведение животных манифестация

депрессивноподобного состояния проводилась на основании результатов только одного, максимум двух тестов.

Итак, депрессия, возникающая как результат лечения препаратами интерферона-альфа, представляет важную клиническую проблему. Формирование депрессивной симптоматики связывают с изменениями в обмене серотонина, катехоламинов, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хотя степень участия различных механизмов не выяснена.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ф. Изнак, *Психиатр. и психофармакотер.*, **7**(1), 24 – 27 (2005).
2. М. А. Кинкулькина, А. О. Морозов, *Психиатр. и психофармакотер.*, **5**(5), 198 – 200 (2003).
3. А. F. Angelino and G. J. Treisman., *Int Rev Psychiatry*, **17**(6), 471 – 476 (2005).
4. D. E. Baker, *Rev. Gastroenterol. Disord.*, **1**(2), 87 – 99 (2001).
5. W. M. Behan, M. McDonald, L. G. Darlington, and T. W. Stone, *Br. J. Pharmacol.*, **128**(8), 1754 – 1760 (1999).
6. M. Bilici, H. Efe, M. A. Koroglu, et al., *J. Affect. Disord.*, **64**(1), 43 – 51 (2001).
7. L. Capuron, G. Neurauter, D. L. Musselman, et al., *Biol. Psychiatry*, **54**(9), 906 – 914 (2003).
8. T. J. Connor and B. E. Leonard, *Life Sci.*, **62**(7), 583 – 606 (1998).
9. E. Dieperink, M. Willenbring, and S. B. Ho, *Am. J. Psychiatry*, **157**, 867 – 876 (2000).
10. E. Formann, R. Stauber, D. M. Denk, et al., *Am. J. Gastroenterol.*, **99**(5), 873 – 877 (2004).
11. M. W. Fried, *Hepatology*, **36**(5 Suppl 1), 237 – 244 (2002).
12. S. Fujigaki, K. Saito, K. Sekikawa, et al., *Eur. J. Immunol.*, **31**(8), 2313 – 2318 (2001).
13. A. J. Grippo, J. A. Moffitt, and A. K. Johnson, *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, **282**, 1333 – 1341 (2002).
14. J. M. Gutteridge, *Clin. Chem.*, **41**(12 Pt 2), 1819 – 1828 (1995).
15. F. Issa, D. G. Kirch, G. A. Gerhardt, et al., *Psychiatry Res.*, **52**(3), 251 – 258 (1994).
16. M. F. Juruena, J. C. Anthony, and C. M. Pariante, *Rev. Bras. Psiquiatr.*, **26**(3), 189 – 201 (2004).
17. L. M. Kow and D. W. Pfaff, *Brain Res. Bull.*, **15**(5), 509 – 513 (1985).
18. T. Kumai, T. Tateishi, M. Tanaka, et al., *Life Sci.*, **67**(6), 663 – 669 (2000).
19. J. M. Loftis, R. E. Socherman, C. D. Howell, et al., *Neurosci Lett.*, **365**(2), 87 – 91 (2004).
20. C. Maddock, A. Baita, M. G. Orru, et al., *J. Psychopharmacol.*, **18**(1), 41 – 46 (2004).
21. M. Maes and H. Meltzer, *Raven Press*, Bloom F., Kupfer D. (eds.), New York, *Psychopharmacol.*, pp. 933 – 944 (1995).
22. M. Maes, A. Van Gastel, L. Delmeire, and H. Y. Meltzer, *Biol. Psychiatry*, **45**(3) 278 – 84 (1995).
23. M. Makino, Y. Kitano, C. Komiyama, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **130**, 1269 – 1274 (2000).
24. M. Malaguarnera, I. Di Fazio, S. Restuccia, et al., *Neuropsychobiology*, **37**(2) 93 – 97 (1998).
25. P. Malek-Ahmadi, *The Annals of Pharmacology*, **38**(7), 1202 – 1205 (2004).
26. M. P. Manns, M. Cornberg, and H. Wedemeyer, *Indian J. Gastroenterol.*, **20**(1), 47 – 51 (2001).
27. A. H. Miller, *Psychiatr. Clin. North. Am.*, **21**(2), 443 – 463 (1998).
28. T. Nakashima, T. Hori, K. Kuriyama, and T. Kiyohara, *Neurosci. Lett.*, **82**(3), 332 – 336 (1987).
29. S. Okuda, N. Nishiyama, H. Saito, and H. Katsuki, *J. Neurochem.*, **70**(1), 299 – 307 (1998).
30. M. Papp, P. Willner, and R. Muscat, *Psychopharmacol. (Berl)*, **104**(2), 255 – 259 (1991).
31. C. R. Plata-Salaman, *Brain. Res. Bull.*, **27**(5), 737 – 738 (1991).
32. L. C. Raison, M. Demetrasvili, L. Capuron, and A. H. Miller, *CNS Drugs*, **19**(2), 105 – 123 (2005).
33. M. Recht, E. C. Borden, and E. Jr. Knight, *J. Immunol.*, **147**(8), 2617 – 2623 (1991).
34. C. Reyez-Vasquez, V. Mendoza-Fernandez, M. Herrera-Ruiz, and N. Dafny, *Exp. Brain. Res.*, **116**, 529 – 534 (1997).
35. S. Sammut, I. Bethus, G. Goodall, and R. Muscat, *Physiology & Behavior*, **75**, 765 – 772 (2002).
36. S. Sammut, G. Goodall, and R. Muscat, *Psychoneuroendocrinol.*, **26**, 261 – 272 (2001).
37. P. A. Sargent, K. H. Kjaer, C. J. Bench, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **57**(2) 174 – 180 (2000).
38. O. J. G. Schiepers, M. C. Wichers, and M. Maes, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **29**(2), 201 – 217 (2005).
39. R. S. Smith, *Med. Hypotheses*, **35**(4), 298 – 306 (1991).
40. A. Sood, V. Midha, and N. Sood, *Indian J. Gastroenterol.*, **23**, 28 – 29 (2004).
41. J. K. Staley, R. T. Malison, and R. B. Innis, *Biol. Psychiatry*, **44**(7), 534 – 549 (1998).
42. M. C. Wichers and M. Maes, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **5**(4), 375 – 388 (2002).
43. M. C. Wichers and M. Maes, *J. Psychiatry Neurosci.*, **29**(1), 11 – 17 (2004).
44. R. A. Willson, *J. Clin. Gastroenterol.*, **38**(8), 717 – 722 (2004).
45. H. Q. Wu, P. Guidetti, J. H. Goodman, et al., *Neuroscience*, **97**(2), 243 – 251 (2000).
46. L. N. Yatham, P. F. Liddle, I. S. Shiah, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **57**(9), 850 – 858 (2000).

Поступила 03.10.06

DEPRESSION AS A SIDE EFFECT OF ALPHA-INTERFERON: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND CRITERIA FOR EXPERIMENTAL EVALUATION

I. S. Madzhumder¹, E. I. Kalenikova¹, E. A. Gorodetskaya¹, and V. E. Syutkin²

¹ Department of Fundamental Medicine, Moscow State University, Lomonosovskii pr. 31/5, Moscow, 119192, Russia

² Central Clinical Hospital, Presidential Administration of the Russian Federation, ul. Marshala Timoshenko 15, Moscow, 121356, Russia

Possible mechanisms of the development of depression as a side effect of the α -interferon are reviewed. Methods used for the characterization of depressive states in experiment are considered.