

# АТИПИЧНЫЕ АНТИПСИХОТИКИ: БОЛЬШЕ СХОДСТВ ИЛИ РАЗЛИЧИЙ? ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ (ЧАСТЬ 2)

Ф.Ш. Шагиахметов

ФГБУ «Национальный научный центр наркологии»

Среди атипичных антипсихотиков в мире наибольшее распространение получили 12 — прототипический атипик клозапин, арипипразол, амисульприд, азенапин, zipрасидон, илоперидон, кветиапин, лурасидон, оланзапин, палиперидон, рисперидон и сертиндол. Клинические исследования на современном этапе не позволяют выявить отличительные особенности спектра психотропной активности каждого конкретного антипсихотика. Тем не менее в клинике мы часто можем наблюдать индивидуальную предпочтительную эффективность определенного препарата у конкретного пациента. В данном теоретическом исследовании предпринята попытка установить возможное значение фармакологических мишеней атипичных антипсихотиков в свете имеющихся данных о патогенезе шизофрении. Данные доклинических исследований с применением наиболее валидных животных моделей шизофрении свидетельствуют о том, что «атипичность» современных антипсихотиков связана не только с их антагонизмом в отношении 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов, но и, возможно даже в большей степени, определяется их способностью выступать в роли прямых агонистов 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов и мощных антагонистов/обратных агонистов 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> серотониновых и  $\alpha_2$  адренергических рецепторов. Показана роль данных рецепторов в регуляции префронтального уровня дофамина и норадреналина, что, в свою очередь, имеет критическое значение в регуляции когнитивных функций, мотивации и настроения. Исследования последних лет также показали, что различия в фармакологической активности лекарственных средств могут носить куда более глубокий характер с учетом особенностей воздействия на уровне вторичных посредников. Существование множества активных конформаций рецептора, сопряженных с активацией различных G-белков и  $\beta$ -аррестинов, определяет возможность дифференцированной регуляции лигандами независимых внутриклеточных каскадов. При этом лиганды также могут различаться по степени внутренней эффективности ( $E_{max}$ ) в отношении каждого конкретного пути внутриклеточной передачи сигнала.

**Ключевые слова:** атипичные антипсихотики,  $\gamma$ -осцилляция, NMDA, D<sub>1</sub>, D<sub>2L</sub>, D<sub>2S</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha_2$ -рецептор, профиль аффинности, внутренняя эффективность, функциональная селективность, GPCR, [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S,  $\beta$ -аррестин, ERK.

## ОСОБЕННОСТИ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Классические представления о фармакологии рецепторов предусматривают возможность единственного результата взаимодействия лиганда с рецептором. Согласно этим представлениям, полные или частичные агонисты могут активировать лишь один путь внутриклеточной передачи сигнала. Соответственно, антагонист может лишь заблокировать воздействие агониста. Ключевое место здесь занимает концепция *внутренней активности или внутренней эффективности*, согласно которой полный агонист обладает максимальной внутренней активностью и максимально стимулирует все компоненты клеточного ответа после связывания с рецептором. Частичный агонист в таком случае имеет меньшую внутреннюю активность и вызывает качественно тот же ответ, что и полный агонист, но в меньшей степени. Антагонист же в таком случае является нейтральным лигандом, лишенным внутренней активности, но способным заблокировать рецептор, препятствуя его активации под действием агониста или частичного агониста. Частичный агонист в присутствии полного агониста конкурирует с ним за рецептор и проявляет, таким образом, свойства функционального антагониста [60]. В течение последующих десятилетий стало очевидным, что такая модель является упрощенной и не описывает всего разнообразия эффектов, вызываемых различными лигандами. Было показано, что различные агонисты могут активировать различные пути внутриклеточной передачи сигнала, а антагонисты могут обладать негативной внутренней активностью (обратные агонисты) или быть «тихими» («нейтральными») и блокировать воздействие агонистов, в том числе и обратных. Также было показано, что антагонисты могут вызывать интернализацию рецепторов и снижать их экспрессию — эффекты, которые раньше связывали только с воздействием агонистов. Концепция *функциональной селективности* лигандов предусматривает возможность дифференцированной активации/ингибирования конкретным лигандом как канонических путей внутриклеточной сигнализации, например опосредуемых G-белками, так и неканонических, таких, как, например, активация  $\beta$ -аррестинов [250]. В действительности большинство рецепторов, сопряженных с G-белком

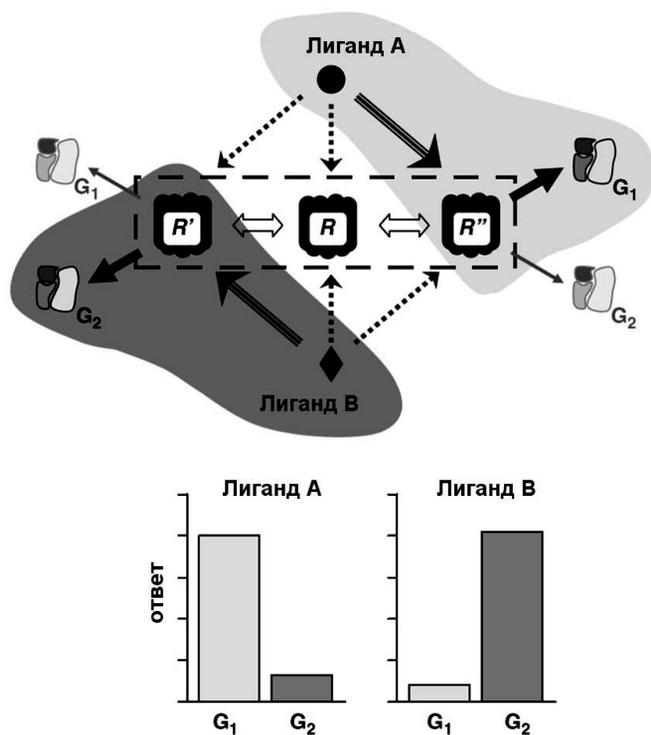


Рис. 3. Модель множественных активных конформаций рецептора и функциональной селективности лигандов [173]

(G-protein Coupled Receptor; GPCR), регулирует несколько независимых внутриклеточных процессов, связываясь более чем с одним видом G-белка.

Согласно классической конформационной модели, в отсутствие лиганда рецептор может существовать в неактивной (R) и в активной (R<sub>•</sub>) форме (конформации). При этом в популяции рецепторов, находящихся на поверхности клетки, наблюдается динамическое равновесие, т.е. всегда существует определенная фракция рецепторов, находящихся в состоянии активной конформации даже в отсутствие агониста. Этот уровень фоновой активности называется конститутивной активностью рецепторов. С этих позиций агонист является лигандом, имеющим наибольшее сродство к рецептору, находящемуся в состоянии активной конформации и, взаимодействуя с ним, стабилизирует его. И наоборот, лиганд, ведущий себя как обратный агонист, стабилизирует рецептор в состоянии неактивной конформации, снижая тем самым уровень конститутивной активности в данной популяции рецепторов. Некоторые лиганды не отдают предпочтения той или иной конформации. Сами по себе такие лиганды не сдвигают динамическое равновесие в ту или иную сторону, но препятствуют связыванию с рецептором других лигандов, выступая, таким образом, в роли нейтральных антагонистов. Таким образом, в этой модели величина внутренней активности или эффективности агониста  $E_{max}$ , количественно характеризующая способность лиганда активировать рецептор, представляется как геометрический параметр, соответствующий отношению аффинностей для активной и неактив-

ной конформаций. Способность конкретного GPCR независимо активировать различные G-белки объясняется существованием нескольких альтернативных активных конформаций рецептора (R', R'' и т.д.) с различным сродством к разным типам G-белков и способностью запускать соответствующие каскады внутриклеточных реакций. Такая модель постулирует возможность существования лигандов с различной аффинностью для каждой конкретной конформации и, таким образом, способных ориентировать сопряжение рецептора в направлении определенных каскадов внутриклеточной передачи сигнала [для более подробного обзора см. 34, 113, 173, 250]. Таким образом, отдельно взятый лиганд может проявлять агонизм в отношении одних внутриклеточных событий и антагонизм в отношении других, причем отличаться от других лигандов по внутренней активности в отношении каждого конкретного процесса. В мировой литературе для обозначения таких функционально «асимметричных» лигандов используется термин *biased ligand*, которому в русском языке довольно сложно найти эффективный смысловой эквивалент, означающий тропность лиганда к тому или иному эффекторному каскаду. Ситуация усложняется тем, что для одного и того же подтипа рецепторов в зависимости от их анатомической локализации может быть доступен ограниченный спектр внутриклеточных путей передачи сигнала. Например, соматодендритные 5-HT<sub>1A</sub>-ауторецепторы, локализующиеся на телах серотонинергических нейронов DRN, сопряжены с G<sub>α13</sub> субъединицей G-белка, тогда, как 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторы, экспрессируемые в гиппокампе, связываются с G<sub>αo</sub> субъединицей. В коре и гипоталамусе экспрессируются оба подтипа субъединиц [137]. На уровне вторичных посредников 5-HT<sub>1A</sub>-рецептор сопряжен с ингибированием аденилатциклазы в гиппокампе, но не в DRN, где он сопряжен с ингибированием синтеза инозитолтрифосфата (IP<sub>3</sub>), чего, в свою очередь, не наблюдается в гиппокампе. В коре головного мозга 5-HT<sub>1A</sub>-рецептор вызывает фосфорилирование ERK<sub>1/2</sub> (Extracellular signal-regulated kinase), а в гиппокампе ингибирует его. F15599 является ярким примером регион-специфичного агониста. F15599 является полным агонистом, селективным в отношении корковых 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторов и в экспериментах на животных повышает уровень коркового дофамина, не подавляя активность серотонинергических нейронов DRN [177]. Таким образом, выраженность частичного агонизма и параметры аффинности лиганда на сегодняшний день не являются его исчерпывающей характеристикой, так как один и тот же лиганд в отношении конкретного рецептора может выступать в роли агониста, антагониста и обратного агониста одновременно. Как было упомянуто выше, в литературе можно встретить количественные характеристики величины частичного агонизма для множества лигандов — величину внутренней активности или эффективности —  $E_{max}$ , измеряемую в процентах по отношению к стандартному полному агонисту, обычно эндогенному лиганду, чья вну-

Таблица 1. Профиль рецепторной аффинности антипсихотических препаратов (pKi) (адаптировано из Shahid et al. 2009)

| -lg [Ki]           | AMI*   | ARI  | ASE   | CLO  | ILO** | LUR*** | OLA  | PAL** | QUE  | RIS  | SER** | ZIP    |
|--------------------|--------|------|-------|------|-------|--------|------|-------|------|------|-------|--------|
| 5-HT <sub>1A</sub> | < 5,00 | 8,57 | 8,60  | 7,06 | 7,03  | 8,17   | 5,82 | 6,23  | 6,78 | 6,75 | 5,98  | 9,01   |
| 5-HT <sub>1B</sub> | 5,8    | 8,55 | 8,40  | 6,57 | –     | –      | 6,60 | –     | 6,50 | 7,29 | –     | 9,05   |
| 5-HT <sub>2A</sub> | < 5,00 | 8,02 | 10,15 | 8,39 | 8,25  | 8,69   | 8,88 | 9,0   | 6,81 | 9,69 | 9,85  | 9,51   |
| 5-HT <sub>2B</sub> | 7,9    | 9,59 | 9,75  | 8,79 | –     | –      | 8,41 | –     | 7,33 | 7,99 | –     | 9,08   |
| 5-HT <sub>2C</sub> | < 5,00 | 7,55 | 10,46 | 8,56 | 7,37  | 6,38   | 8,41 | 7,32  | 5,98 | 8,17 | 9,15  | 9,01   |
| 5-HT <sub>5A</sub> | < 5,00 | 6,05 | 8,84  | 7,60 | –     | –      | 7,00 | –     | 5,70 | 7,23 | –     | 5,95   |
| 5-HT <sub>6</sub>  | 5,4    | 6,64 | 9,60  | 8,05 | 7,20  | –      | 8,49 | –     | 5,64 | 5,66 | 9,13  | 6,78   |
| 5-HT <sub>7</sub>  | 8,0    | 7,46 | 9,94  | 8,19 | 6,95  | 9,31   | 7,43 | 8,0   | 7,25 | 9,13 | 7,96  | 8,60   |
| D <sub>1</sub>     | < 5,00 | 6,09 | 8,85  | 7,64 | 6,67  | 6,58   | 7,93 | 6,29  | 6,71 | 7,68 | 6,29  | 8,45   |
| D <sub>2L</sub>    | 8,5    | 8,94 | 8,90  | 6,87 | 7,67  | 8,77   | 7,67 | 8,32  | 6,38 | 8,21 | 8,15  | 8,09   |
| D <sub>2S</sub>    | 8,5    | 8,91 | 8,84  | 6,81 | –     | 8,77   | 7,58 | 8,32  | 6,32 | 8,07 | 8,15  | 7,99   |
| D <sub>3</sub>     | 8,5    | 8,85 | 9,38  | 6,66 | 8,11  | –      | 7,46 | 8,16  | 6,41 | 8,16 | 8,00  | 8,35   |
| D <sub>4</sub>     | 5,6    | 6,89 | 8,95  | 7,33 | 7,60  | –      | 7,75 | 7,52  | 5,85 | 8,21 | 7,68  | 7,33   |
| α <sub>1A</sub>    | < 5,00 | 6,49 | 8,93  | 7,90 | 8,36  | 7,32   | 7,65 | 8,0   | 7,19 | 8,29 | 8,85  | 7,81   |
| α <sub>2A</sub>    | 5,9    | 7,16 | 8,9   | 7,54 | 6,79  | 7,39   | 6,83 | 7,09  | 6,25 | 8,09 | 6,18  | 6,59   |
| α <sub>2B</sub>    | < 5,00 | 6,72 | 9,49  | 7,55 | 6,79  | –      | 6,48 | –     | 7,08 | 8,02 | 6,35  | 6,62   |
| α <sub>2C</sub>    | < 5,00 | 7,93 | 8,91  | 8,80 | 7,79  | 7,97   | 7,39 | –     | 7,42 | 8,74 | 6,35  | 7,38   |
| H <sub>1</sub>     | < 5,00 | 7,69 | 9,00  | 8,76 | 6,36  | < 5,00 | 8,47 | 7,49  | 7,96 | 7,09 | 6,49  | 6,89   |
| M <sub>1</sub>     | < 5,00 | 5,41 | 5,09  | 8,29 | 5,31  | < 5,00 | 7,92 | 5,05  | 6,55 | 4,57 | 6,58  | < 5,00 |

\* Abbas et al., 2009.

\*\* Cerovecki et al., 2013 & Serdolect Official Drug Info (FDA).

\*\*\* Tarazi et Riva, 2013.

тренируемая активность условно принимается за 100 %. В состоянии активной конформации GPCR активирует G-белки у внутренней поверхности мембраны клетки. Активированный G-белок связывается с GTP (ГТФ). В связи с этим следует пояснить, что наиболее простым и распространенным методом определения величины внутренней активности агониста является количественное определение связывания радиолиганда — устойчивого к гидролизу аналога GTP — [<sup>35</sup>S]GTPγS. Поскольку данный метод определяет общую степень активации G-белков, он не позволяет определять функциональную селективность агониста в отношении конкретных G-белков. Таким образом, два агониста с одинаковой общей внутренней активностью могут по-разному влиять на внутриклеточные процессы.

Помимо самих G-белков, GPCR также сопряжены с системой адаптерных протеинов, называемых β-аррестинами. Способность активировать аррестинный путь внутриклеточной сигнализации сейчас считается независимой характеристикой лиганда. С активацией β-аррестинов связывают процессы десенситизации и интернализации рецепторов. Помимо немедленных клеточных ответов, как G-белки, так и β-аррестины, активируя различные протеинкиназы, запускают каскады долговременных изменений, таких как изменение экспрессии

рецепторов (см. табл. 2), нейротрофических факторов и синаптической пластичности [132, 269]. Так, показано, что, среди других антипсихотиков лишь азенапин достоверно повышает экспрессию D<sub>1</sub> рецепторов в префронтальной коре и подкорковых структурах. При этом, имея высокое сродство к D<sub>1</sub> рецепторам, азенапин, по всей видимости, не является их антагонистом, поскольку его прокогнитивное действие блокируется введением селективного D<sub>1</sub> антагониста SCH23390 [102, 217].

Хорошим примером отличий взаимодействия с рецептором двух лигандов может послужить недавнее исследование Clarke et al. [35], в котором предпринята попытка определить различия между рисперидоном и его метаболитом палиперидоном в характере взаимодействия с D<sub>2</sub> и 5-HT<sub>2A/C</sub>-рецепторами *in vitro* в культуре клеток СНО (Chinese hamster ovary cell), экспрессирующих клонированные рецепторы человека (см. табл. 3). Как видно из таблицы, рисперидон и палиперидон проявляли свойства обратных агонистов в отношении большинства исследованных эффекторных путей, хотя и с разной внутренней эффективностью. В частности, применительно к 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторам, палиперидон был более эффективен, чем рисперидон в отношении снижения внутриклеточного IP<sub>3</sub>. В случае 5-HT<sub>2A/C</sub>-рецепторов палиперидон в от-

**Таблица 2. Влияние хронического введения атипичных антипсихотиков на экспрессию рецепторов в различных структурах ЦНС [235–239]**

|                                | ASE   | OLA   | RIS   | QUE   | CLO   |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 5-HT <sub>1A</sub> (кора)      | +33 % | +56 % | +52 % | +47 % | +45 % |
| 5-HT <sub>1A</sub> (гиппокамп) | +25 % | Н     | Н     | Н     | Н     |
| 5-HT <sub>2A</sub> (кора)      | -47 % | -42 % | -44 % | -40 % | -51 % |
| 5-HT <sub>2C</sub>             | Н     | -32 % | Н     | Н     | -30 % |
| D <sub>1</sub> (кора)          | +26 % | Н     | Н     | Н     | Н     |
| D <sub>1</sub> (стриатум)      | +55 % | Н     | Н     | Н     | Н     |
| D <sub>2</sub> (кора)          | +55 % | +67 % | +34 % | Н     | +60 % |
| D <sub>2</sub> (стриатум)      | +41 % | +42 % | +25 % | Н     | Н     |

Н — не значимо.

**Таблица 3. Агонизм и антагонизм рисперидона и палиперидона в отношении 5-HT<sub>2A/C</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторов. Изменение относительно базальной конститутивной активности (% от исходной величины)**

| 5-HT <sub>2C</sub>           | RIS  | PAL  |
|------------------------------|------|------|
| IP <sub>3</sub>              | -68  | -84  |
| AA                           | -14  | ~0   |
| ERK                          | -25  | -25  |
| β-аррестин                   | -10  | -10  |
| Сенситизация IP <sub>3</sub> | +85  | +150 |
| Сенситизация ERK             | +574 | +433 |
| 5-HT <sub>2A</sub>           |      |      |
| IP <sub>3</sub>              | -43  | -39  |
| AA                           | -17  | ~0   |
| ERK                          | -30  | -30  |
| β-аррестин*                  | +197 | +165 |
| Сенситизация IP <sub>3</sub> | +38  | +34  |
| Сенситизация ERK             | -122 | -126 |
| D <sub>2</sub>               |      |      |
| cAMP                         | +400 | +600 |
| ERK                          | -20  | -35  |
| β-аррестин*                  | ~0   | ~0   |
| [ <sup>3</sup> H]-раклоприд  | +50  | +89  |
| *5-HT = +660                 |      |      |

личие от рисперидона в обоих случаях вел себя как нейтральный антагонист в отношении продукции арахидоновой кислоты (AA). Наподобие того, как воздействие агониста вызывает десенситизацию, конститутивная активность рецепторов вызывает конститутивную десенситизацию [12, 141]. Таким образом, воздействие обратного агониста, снижающее уровень конститутивной активности в популяции рецепторов, вызывает обратный процесс — снижение и конститутивной десенситизации — *сенситизацию рецепторов*. Такая сенситизация может происходить как за счет повышения плотности (количества) экспрессии рецепторов вследствие уменьшения конститутивной интернализации [161], так и за счет повышения эффективности рецептор-эффекторного сопряжения [12]. *In vitro* сенситизация может быть определена как усиление ответа на воздействие агониста. В данном случае применялся 5-HT<sub>2A/C</sub> агонист DOI после 24-часовой экспозиции СНО клеток рисперидону и палиперидону. Любопытно, что как рисперидон, так и палиперидон проявляли свойства слабых агонистов в отношении аррестинового пути и сенситизации ERK 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов. Активация D<sub>2</sub>-рецептора сопровождается активацией G<sub>i</sub> семейства ингибиторных G-белков и может быть определена *in vitro* по ингибированию продукции цАМФ (сАМФ) форсколин-стимулированной аденилатциклазой. Обратные агонисты в соответствии с этим будут повышать уровень сАМФ. Воздействие рисперидона и палиперидона также проявлялось увеличением количества D<sub>2</sub>-рецепторов на поверхности клеток и определялось по увеличению связывания радиолиганда [<sup>3</sup>H]-раклоприда [35]. К сожалению, пока сложно экстраполировать эти данные на клинические различия в эффектах рисперидона и палиперидона. Хотя по результатам сводного анализа шести рандомизированных, плацебо-контролируемых краткосрочных исследований палиперидон оказался эффективнее рисперидона по шкале PANSS и лучше переносился [247], эти данные следует интерпретировать с осторожностью, поскольку сравнивались разные лекарственные формы препаратов — форма немедленного высвобождения рисперидона и замедленного высвобождения палиперидона. В то же время исследования пролонгированных инъекционных форм обоих препаратов дали противоречивые результаты [55, 187].

В табл. 4 приведено ранжирование антипсихотиков по степени риска возникновения метаболических нарушений. Среди прочих, 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторы, по видимому, играют центральную роль в регуляции пищевого поведения и связаны с метаболическими осложнениями антипсихотической терапии. Показано, что у мышей с выключенным (knockout) геном 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов развивается гиперфагия, ожирение и хроническая гипoinsулинемия [152]. Хотя не обнаружено корреляции выраженности этих нежелательных явлений ни с селективностью, ни со способностью антипсихотика выступать в роли обратного агониста 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов, одно обстоятельство

всё же позволяет предположить вовлеченность именно этого подтипа серотониновых рецепторов в развитие метаболических нарушений. Обнаружено, что только два ААП, отличающихся наибольшей степенью риска таких осложнений — клозапин и оланзапин, снижают экспрессию 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов в ЦНС [239] (см. табл. 2). То, что снижение экспрессии 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторов может определять больший риск метаболических нарушений при терапии этими двумя антипсихотиками, пока лишь предположение, тем не менее эти данные свидетельствуют о глубоких различиях между ними и другими ААП в характере взаимодействия с 5-HT<sub>2C</sub>-рецептором [199].

D<sub>2L</sub> [Long]- и D<sub>2S</sub> [Short]-рецепторы — продукты альтернативного сплайсинга единого гена D<sub>2</sub> дофаминового рецептора. D<sub>2L</sub> — главная изоформа постсинаптических D<sub>2</sub>-рецепторов. D<sub>2S</sub> локализуется преимущественно пресинаптически и являются ингибиторными ауторецепторами. Активация D<sub>2S</sub>-рецепторов приводит к G-белок опосредованной активации K<sup>+</sup> тока и ингибированию аденилатциклазы, следствием чего является ингибирование тирозингидроксилазы, являющейся ключевым ферментом синтеза дофамина, уменьшение высвобождения и увеличение обратного захвата дофамина. D<sub>2S</sub>-рецепторы значительно более чувствительны к дофамину, чем D<sub>2L</sub>, и активируются под воздействием более низких его концентраций в синаптической щели. Антипсихотик арипипразол разрабатывался как селективный агонист D<sub>2S</sub>-рецепторов, который будет уменьшать высвобождение дофамина из пресинаптического окончания и при этом будет проявлять свойства частичного агониста в отношении D<sub>2L</sub>-рецепторов, обеспечивая минимальную их активацию, необходимую для того, чтобы избежать нежелательных экстрапирамидных симптомов, возникающих под действием обратных агонистов [173]. Как было сказано выше, экстрапирамидные побочные эффекты типичных антипсихотиков возникают при связывании более 80 % D<sub>2</sub>-рецепторов в стриатуме. Показано, что в диапазоне клинически применяемых доз арипипразол оккупирует более 90 % D<sub>2L</sub>-рецепторов в стриатуме, что, однако, не сопрово-

ждается увеличением частоты ЭПС. Это клиническое достоинство арипипразола не связано с его активностью в отношении 5-HT<sub>1A/2A</sub>-рецепторов [136]. Внутренняя эффективность арипипразола в отношении активации G-белков D<sub>2L</sub>-рецептора по данным [<sup>35</sup>S] GTPγS анализа *in vitro* составляет +5,5 %, в то время как E<sub>max</sub> сульпирида = -65 %, E<sub>max</sub> галоперидола = -83 %, E<sub>max</sub> клозапина = -86 % и E<sub>max</sub> рисперидона = -92 % [223]. Таким образом, арипипразол является чрезвычайно слабым частичным агонистом G<sub>oi</sub> опосредованного ингибирования аденилатциклазы, а также частичным агонистом β-аррестина-2 и чистым нейтральным антагонистом G<sub>by</sub>-активации GIRK каналов (G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel), сопряженных с D<sub>2L</sub>-рецептором [4, 213]. Действуя на D<sub>2S</sub>-рецепторы, арипипразол выступает в роли полного агониста, эффективно ингибируя пресинаптическую тирозингидроксилазу [114] и в роли частичного агониста — активируя β-аррестин-2 [38]. В действительности столь низкая внутренняя агонистическая активность арипипразола в отношении активации постсинаптических G<sub>i</sub>-белков не может объяснить всех клинических особенностей его взаимодействия с D<sub>2L</sub>-рецептором. Данное положение также подтверждается и в экспериментах *in vivo*. Унилатеральное повреждение дофаминергической системы нейротоксином 6-гидроксидофамином является чрезвычайно чувствительной моделью для выявления частичных агонистов D<sub>2</sub>-рецепторов. Также данная модель иногда используется для моделирования болезни Паркинсона у крыс. Известно, что эффект частичного агониста зависит от плотности экспрессии (количества) и чувствительности рецепторов на поверхности клетки. Вследствие дофаминергической денервации в данной модели возникает дофаминергическая гиперчувствительность нейронов стриатума на стороне поражения. Введение как полных, так и частичных D<sub>2</sub>-агонистов вызывает круговые движения животного в сторону, противоположную очагу поражения, т.е. поворот влево при повреждении правого нигростриарного пути [249]. Если бы арипипразол был классическим частичным D<sub>2</sub>-агонистом, его введение вызывало бы контрлатеральное вращение, но этого не наблюдалось, более того, он эффективно предотвращал аналогичное действие D<sub>2</sub>-агонистов [114]. Таким образом, арипипразол вел себя как чистый антагонист в системе с чрезвычайно низким уровнем дофаминергической нейротрансмиссии. В данной связи интересно обратить внимание на следующие клинические наблюдения. У многих пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, получающих терапию препаратами леводопы, развиваются психотические состояния вследствие стриарной гиперактивации D<sub>2</sub>-рецепторов. Клозапин и кветиапин довольно эффективны в лечении таких состояний и в низких дозах не ухудшают экстрапирамидную симптоматику. Логично предположить, что арипипразол, и без того отличающийся низкой частотой экстрапирамидных нарушений, был бы еще более предпочтителен в данной ситуации. В действительности

**Таблица 4. Риск возникновения метаболических нарушений в связи с терапией антипсихотиками (адаптировано из WPA. World Psychiatry 2011)**

| Антипсихотик             | Риск      |
|--------------------------|-----------|
| CLO<br>OLA               | Высокий   |
| QUE<br>RIS               | Умеренный |
| AMI<br>ILO<br>SER        | Невысокий |
| ASE<br>ARI<br>LUR<br>ZIP | Низкий    |

арипипразол не только оказался неэффективен в купировании таких медикаментозных психозов, но и ухудшал моторные функции [59]. Эти данные больше согласуются с концепцией функциональной селективности, чем с представлениями об аripипразоле как о классическом агонисте  $D_2$ -рецепторов. Дальнейшие исследования функциональной селективности модификаций молекулы аripипразола привели к созданию нескольких производных, проявляющих исключительную селективность в отношении активации  $\beta$ -аррестин-2, — UNC9975 и UNC9994 [4, 30]. В исследованиях Allen et al. [4] данные соединения не обнаруживали никаких признаков агонизма в отношении  $G_i$ -опосредуемого пути передачи сигнала в отличие от аripипразола *in vitro*. Обладая нулевой внутренней активностью в отношении  $G_i$ -пути, UNC9975 и UNC9994 являются его нейтральными антагонистами. В отношении активации  $\beta$ -аррестина-2  $E_{max}$  аripипразола составляла 73%,  $E_{max}$  UNC9975 — 43% и  $E_{max}$  UNC9994 — 91%. Интересно, что, хотя аripипразол, UNC9975 и UNC9994 являются агонистами аррестинового пути, они не вызывали интернализацию  $D_2$ -рецепторов. Кроме того, *in vivo* как аripипразол, так и его производные эффективно подавляли гиперлокомоцию, вызванную D-амфетамином и РСР. Интересно также, что их антипсихотическая активность была значительно снижена у мышей с выключенным (knockout) геном  $\beta$ -аррестина-2. Также было показано, что такая генетическая модификация снижала подверженность мышей гиперлокомоции, вызываемой прямым  $D_2$ -агонистом апоморфином или непрямым — D-амфетамином. Кроме того, в отличие от атипичных антипсихотиков, включая и сам аripипразол, UNC9975 и UNC9994 обнаруживали сниженную антипсихотическую активность у мышей, не экспрессирующих  $\beta$ -аррестин-2. Все типичные и многие атипичные антипсихотики, применяемые в клинической практике, являются антагонистами как  $G_i$ -опосредуемого, так и  $\beta$ -аррестинового пути передачи сигнала, сопряженного с  $D_{2L}$ -рецептором [4, 202]. Любопытно, что ни аripипразол, ни его производные в исследовании Allen et al. [4] не вызывали каталепсии в дозах, необходимых для развития антипсихотического действия у мышей дикого типа. У мышей же с инактивированным геном  $\beta$ -аррестина-2 по каталептогенной активности UNC9975 и UNC9994 мало чем отличались от галоперидола. Аripипразол, по-видимому, ввиду своего  $G_i$  агонизма вообще не вызывал каталепсии у мышей. Такая способность UNC9975 и UNC9994 вызывать экстрапирамидные нарушения при инактивации аррестинового пути свидетельствует не только о том, что эти дериваты аripипразола активируют сопряженный с  $D_2$ -рецептором  $\beta$ -аррестин-2 *in vivo*, но и о том, что его активация может противодействовать развитию каталепсии и других экстрапирамидных нарушений, вызванных антагонизмом/обратным агонизмом в отношении  $G_i$ -опосредуемой сигнализации. Таким образом, исследования Allen et al. [4] предполагают, что антипсихотическое действие

типичных и атипичных антипсихотиков связано с их антагонизмом/обратным агонизмом в отношении  $G_i$  опосредуемой передачи сигнала, тогда как  $G_i$ -независимая активация  $\beta$ -аррестина-2 опосредует как антипсихотическое, так и антикаталептогенное действие.

Таким образом, приведенные данные, свидетельствующие о сложности и многоуровневости взаимодействия фармакологических агентов с центральной нервной системой, дают основание полагать, что более глубокое понимание механизма действия применяемых в клинической практике препаратов будет способствовать выявлению клинических коррелятов модуляции активности отдельно взятых рецепторов и внутриклеточных каскадов, индивидуализации терапии и в будущем приведет к созданию лекарственных средств с улучшенной переносимостью и эффективностью.

Список литературы

см. на сайте <http://logospress.ru/stpn>

### Atypical anti-psychoterritorial election commissions: it is more than similarities or distinctions? Theoretical preconditions

F.SH. Shagiakhmetov

Federal State Budgetary Institution National Scientific Center of Narcology

Among the atypical antipsychotics, the world's most widely used 12 are: prototypical atypical antipsychotic clozapine, aripiprazole, amisulpride, asenapine, ziprasidone, iloperidone, quetiapine, lurasidone, olanzapine, paliperidone, risperidone and sertindole. Contemporary clinical studies do not allow identifying a distinctive feature of psychotropic activity spectrum of each specific antipsychotic. However, in practice we can often observe a particular efficiency of a certain antipsychotic drug for a particular patient. In this theoretical study we attempt to specify the possible role of common pharmacological targets of atypical antipsychotics with respect to the available data on the pathogenesis of schizophrenia. Preclinical data from animal models of schizophrenia, demonstrate that antipsychotic "atypicality" may not only attribute to 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonism, but rather to the ability of these drugs to act as a direct 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists and 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub> and  $\beta_2$  adrenergic receptors' potent antagonists/inverse agonists. These receptors are involved in regulation of dopamine and norepinephrine release in prefrontal cortex and thus plays a critical role in cognitive performance, motivation and mood. Recent studies have also revealed that differences in pharmacological activity may also attribute to the drugs' ability to affect the second messenger system. The existence of multiple active conformations of a receptor, coupled with the activation of different G-protein and  $\beta$ -arrestin postulates the possibility of ligand to independently regulate different intracellular cascades. These ligands can also differ in the degree of intrinsic efficacy ( $E_{max}$ ) for each specific intracellular signaling pathway.

**Key words:** atypical antipsychotics,  $\gamma$ -oscillation, NMDA,  $D_1$ ,  $D_{2L}$ ,  $D_{2S}$ , 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>,  $\alpha_2$ , receptor affinity profile, intrinsic efficacy, functional selectivity, GPCR, [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S,  $\beta$ -arrestin, ERK.