1. Перевод заметки в журнале PNAS (автор – Роберт М. Пост), посвященной исследованию уровней ацетилкарнитина при депрессии.
PNAS August 21, 2018 115 (34) 8475-8477; first published August 1, 2018
https://doi.org/10.1073/pnas.1811389115
Myriad of implications of acetyl-l-carnitine deficits in depression

Многосторонняя роль сниженного уровня ацетилкарнитина в развитии депрессии

Сообщение группы Nasca et al. (1) о сниженных уровнях ацетилкарнитина у пациентов с депрессией может значительно повлиять на наше понимание и подход к терапии заболевания. Публикация может также иметь значение для понимания иных типов расстройств, сопровождающихся депрессией, таких как биполярное расстройство, и даже для понимания посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

Полученные данные заслуживают интереса исходя из нескольких соображений. Они являются результатом исследования двух разных популяций, и получены с помощью двух разных аналитических методик. Было продемонстрировано не просто снижение уровней у пациентов с депрессией в целом, но и ассоциация снижения уровней с тяжестью заболевания и с ранним началом заболевания – фактором, предрасполагающим к более тяжелым последствиям заболевания во взрослом возрасте. Среди лиц, которым ранее ставился диагноз резистентной депрессии (РД), уровень LAC был ниже у пациентов женского пола и у пациентов, испытывающих пренебрежение со стороны значимых лиц.

Сопоставление этих данных, полученных при исследовании пациентов, с данными, полученными при исследовании животных моделей депрессии, дает еще более впечатляющий результат. Сниженные уровни LAC отмечаются при исследовании нескольких животных моделей заболевания, и, что поразительно, при введении LAC поведение таких животных быстро изменяется на менее депрессивное. В статье, опубликованной ранее группой Nasca et al. (2) в журнале PNAS, отмечалось, что такое действие LAC опосредовано эпигенетическим механизмом, приводящим к быстрому повышению экспрессии метаботропных глутаматных рецепторов 2 типа (mGlu2), ингибирующих выброс глутамата. Механизм заключается в повышении уровней ацетилированного остатка H3K27 (остаток лизина-27 на гистоне H3) , связанного с промотором гена Grm2, приводящего к повышению транскрипции Grm2 в гиппокампе и префронтальной коре. Быстрое повышение экспрессии рецепторов mGlu2 было ассоциировано с уменьшением депрессивного поведения через 3 дня терапии, в то время как при назначении традиционного трициклического антидепрессанта (АД) кломипрамина поведенческий эффект отмечается обычно через 14 дней. Терапия с помощью LAC также была ассоциирована с повышением уровня BDNF (нейротрофического фактора мозга), усиленным ацетилированием субъединицы NF-κB p65 (субъединица p65 ядерного транскрипционного фактора "каппа-би", NF-kB) и сниженной резистентностью к инсулину.

Nasca et al. (1) проявили подобающую консервативность при интерпретации полученных результатов и указании направлений для будущих исследований. Однако, поскольку комментатор не связан подобными ограничениями, я приведу ряд логических выводов из полученных результатов, открывающих новые пути для терапевтических разработок и теоретических выкладок. Nasca et al. (1) указывают на необходимость последующих исследований, чтобы подтвердить полученные ими результаты и наличие ассоциации между уровнями LAC и резистентной депрессией у женщин, переживших в детстве стресс. Наиболее важно провести качественные сравнительные клинические исследования, при которых LAC будет назначаться при депрессии и резистентной депрессии и сопутствующих состояниях – это будет отличным первым шагом. Также важно будет оценить уровни LAC у пациентов с биполярным расстройством, в особенности в связи с тем, что перенесенный в детстве стресс является одним из факторов,

предрасполагающих к раннему развитию биполярного расстройства и к тяжелому, резистентному протеканию расстройства (3).

Следует отметить, что в пилотных клинических исследованиях и обзорах LAC, упомянутых в статье Nasca et al. (1), содержится указание на то, что LAC, возможно, лучше переносится пациентами, нежели другие антидепрессанты, а терапевтический эффект при назначении LAC пожилым пациентам с дистимией развивается быстрее, чем эффект от назначения флуоксетина. Из этого проистекает возможность того, что и в клинических условиях LAC проявит себя как быстродействующий антидепрессант, повторив результаты, показанные в ходе доклинических исследований. Это примечательно – ведь действие нескольких других быстродействующих антидепрессантов, например, кетамина, обусловлено модулированием активности глутамата (посредством блокировки NMDA-рецепторов и повышения экспрессии AMPA-рецепторов) и стимулированием экспрессии BDNF. Интересно, что ламотриджин, равно как и карбамазепин, снижает высвобождение глутамата, и тоже предположительно обладает антидепрессантной активностью, хотя и с более медленным началом. Это позволяет предположить наличие ассоциации между снижением излишков глутамата в синаптической щели и антидепрессантной активностью (5⇓–7). N-ацетилцистеин, при приеме которого антидепрессантный эффект развивается медленно (8), повышает экспрессию транспортеров глутамата, переносящих глутамат из межклеточного пространства в глиальные клетки (6, 7, 9). Таким образом, LAC может занять свое место в ряду этих трех подтипов антидепрессантов, снижающих синаптическую концентрацию глутамата. LAC добивается того же, но уникальным образом – посредством быстрой эпигенетической модификации, усиливающей транскрипцию метаботропных рецепторов mGluR2, которые ингибируют выброс глутамата.

Искусственно вызванное снижение уровней LAC у подопытных животных представляет особый интерес, поскольку модели хронического стресса, неконтролируемого стресса и стресса, связанного с социальным поражением, считаются также и моделями, отражающими развитие ПТСР. Детская психологическая травма оказывает разнообразное воздействие на человека, предрасполагая его к раннему дебюту психиатрических и соматических заболеваний (10, 11). Если у людей снижение концентрации LAC также окажется связанным с перенесенным в детстве стрессом, можно будет предположить, что LAC принесет большую пользу, позволяя предотвращать развитие предрасположенности к множеству заболеваний, либо нивелировать развившуюся предрасположенность.

Множество данных указывает на то, что после пережитого в детстве стресса у человека сохраняется энграмма, обуславливающая предрасположенность к развитию во взрослом возрасте депрессии, биполярного расстройства и ПТСР (6, 12⇓–14) (Рис. 1). По-видимому, эта энграмма основана на эпигенетических метках, оставленных на гистонах, ДНК и мРНК и обеспечивающих сенсибилизацию, то есть усиленную реакцию на повторение стрессов, а также на вновь переживаемые эпизоды изменения настроения и эпизоды злоупотребления психоактивными веществами (13). Также, по-видимому, имеет место кросс-сенсибилизация между этими тремя типами событий, а это дополнительно способствует прогрессированию заболевания (7, 13, 15, 16). Более того, у пациентов с рекуррентными расстройствами настроение после определенного количества перенесенных эпизодов заболевания, вызванных стрессом, последующие эпизоды могут начинаться в отсутствие стресса, спонтанно, в согласии с "киндлинг-гипотезой" (12, 13). Биполярное расстройство с ранним началом более распространено в США по сравнению со многими европейскими странами, и протекает тяжелее, поскольку у пациентов с этим подтипом расстройства в США отмечается более выраженная генетическая предрасположенность, более тяжелые стрессовые переживания в детстве, более серьезные аффективные эпизоды, а также у них отмечается более частая смена фаз и больше злоупотреблений психоактивными веществами (3). В связи с этими факторами в стране существует острая необходимость в новых методах терапии.

Вероятность того, что прием LAC может обращать вспять некоторые эпигенетические модификации, предрасполагающие к заболеванию, может иметь далеко идущие последствия в клинической практике. В модели стресса, вызываемого социальным поражением, снижение уровней BDNF в гиппокампе связано с триметилированием остатка H3K27 (H3K27me3). Это эпигенетическое изменение не удается исправить с помощью традиционных антидепрессантов, хотя они и обращают вспять снижение уровней BDNF и поведенческие отклонения (17, 18). Способность LAC усиливать ацетилирование H3K27 позволяет предположить, что можно будет более тщательно искоренять предрасположенность к развитию депрессо-подобных поведенческих реакций на стресс, вызванный социальным поражением. Это идею можно с легкостью проверить на животных и использовать в качестве основы для разработки терапии.

В той степени, в которой предрасположенность к развитию депрессии основана на ранних детских переживаниях, назначение LAC теоретически может дать возможность исправить эту предрасположенность, задействуя долговременные механизмы, отличные от механизмов действия традиционных антидепрессантов, назначение которых приходится продлевать в целях профилактики последующих эпизодов депрессии (6, 14). В поддержку этой клинической перспективы говорят и результаты исследования на животной модели, в ходе которого применение LAC усилило устойчивость животных к стрессу посредством повышения экспрессии цистин-глутаматного антипортера клетками астроглии, а также транспортеров глутамата клетками вентральной части гиппокампа (9). LAC также способен активировать структурную пластичность в медиальной части миндалевидного тела и корректировать депрессоподобные поведенческие проявления в модели хронического иммобилизационного стресса (19). Более того, LAC оказывает положительное воздействие на энергетический баланс и уровни инсулина/глюкозы, что может указывать на его благотворное действие в отношении некоторых аспектов метаболического синдрома (20). Метаболический синдром распространен при многих психиатрических заболеваниях и, быть может, является одной из ключевых причин сердечно-сосудистой смертности среди пациентов (6, 14). Bigio et al. в своей работе (20) пришли к выводу, что "такие препараты, как LAC, способные регулировать метаболические показатели и сокращать избытки глутамата, могут представлять собой быстродействующие средства от депрессии, вдобавок их, возможно, удастся использовать для коррекции инсулинорезистентности у пациентов с депрессией".

Согласно предположению Nasca et al. (1), сниженные уровни LAC могут являться маркером психического состояния (state marker) при депрессии, поскольку все исследуемые ими пациенты находились в состоянии депрессии на момент исследования, однако можно предположить и вариант, при котором это снижение уровней окажется маркером предрасположенности (trait marker), сигнализирующим либо о предрасположенности человека к депрессии, либо о травме, перенесенной человеком в детстве. Как бы ни оказалось в итоге, результаты исследования, осуществленного Nasca et al., имеют большое и даже уникальное значение с клинической точки зрения. Они также, возможно, являются предвестником новой эпохи – эпохи биомаркеров, персонализированной медицины и концептуально новых методов терапии, на эпигенетическом уровне способных купировать острые состояния либо предотвращать их развитие.

2. Перевод вступления и аннотации статьи Nasca et al. (2018), которой была посвящена приведенная выше заметка.

Acetyl-L-carnitine deficiency in patients with major depressive disorder

Недостаточность ацетилкарнитина у пациентов с большим депрессивном расстройством

Предпосылки

Критически важным этапом в создании эффективных препаратов, действующих на механизмы большого депрессивного расстройства (БДР), является поиск биологических мишеней для терапевтического воздействия. Эпигенетический препарат ацетилкарнитин (LAC) демонстрирует устойчивый антидепрессантный эффект с быстрым началом при введении подопытным грызунам с недостаточностью ацетилкарнитина. В настоящей публикации описано снижение концентрации LAC у пациентов с большим депрессивным расстройством по сравнению с подобранными по возрасту и полу здоровыми участниками контрольной группы, обнаруженное в ходе исследования, проведенного в двух независимых исследовательских центрах. Последующий поисковый анализ показал, что выраженность недостаточности LAC отражает как тяжесть заболевания, так и возраст, в котором началось БДР. Более того, самые низкие уровни LAC были отмечены у пациентов с резистентной депрессий, при этом предикторами низкого уровня LAC оказались такие факторы, как пережитое пренебрежение со стороны значимых лиц и принадлежность к женскому полу. Эти трансляционные результаты указывают на возможность использования LAC в качестве биомаркера, способного помочь в выявлении одного из эндофенотипов большого депрессивного расстройства.

Аннотация

Нехватка биомаркеров, с помощью которых можно было бы идентифицировать представителей целевых групп, сильно сужает перспективы использования прецизионной медицины при большом депрессивном расстройстве (БДР), одной из основных причин ухудшения здоровья и снижения трудоспособности. Синтезируемая в организме молекула ацетилкарнитина играет крайне важную роль в работе гиппокампа и в работе механизмов, связанных с несколькими поведенческими доменами. У грызунов, демонстрирующих депрессоподобное поведение, отмечается значительное снижение уровней LAC, свидетельствующее о нарушении глутаматергической активности гиппокампа и процессов дендритной пластичности. Восполнение недостаточности LAC дает быстрый и стойкий антидепрессантный эффект, опосредованный эпигенетическим механизмом ацетилирования гистонов. Взяв за пример эту механистическую модель заболевания, мы решили исследовать уровни LAC у людей. В результате нашего исследования, проводившегося в двух независимых исследовательских центрах, мы обнаружили снижение уровней LAC, но не свободного карнитина, у пациентов с БДР по сравнению со здоровыми членами контрольной группы, подобранными по возрасту и полу. Вторичные поисковые исследования показали, что недостаточность LAC более выражена у людей с более тяжелым протеканием и более ранним началом большого депрессивного расстройства. Более того, они показали, что уровни LAC ниже у пациентов с историей резистентной депрессии и у пациентов, перенесших детскую психологическую травму, и что принадлежность к женскому полу и пережитое в прошлом эмоциональное пренебрежение являются факторами, особенно сильно связанными со снижением уровней LAC. Данные результаты говорят о теоретической возможности использования уровней LAC к качестве биомаркера, помогающего в выявлении клинического эндофенотипа большого депрессивного расстройства, характеризуемого снижением уровней LAC, повышенной тяжестью симптомов и ранним началом, а также сочетанием детской психологической травмы и резистентной депрессии. Вкупе с результатами исследований на грызунах эти трансляционные данные подтверждают необходимость дальнейшего исследования уровня LAC в качестве терапевтической мишени, поскольку это может помочь в разработке индивидуализированных методов терапии для пациентов с биологически-предопределенным подтипом депрессии, в согласии с принципами прецизионной медицины.