ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОВАЛЬЗОН В.М., 2020

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СЕРОТОНИНОВУЮ ТЕОРИЮ ДЕПРЕССИИ К 90-ЛЕТИЮ ВЫДАЮЩЕГОСЯ СОВЕТСКОГО И РОССИЙСКОГО ПСИХОФАРМАКОЛОГА ИЗЯСЛАВА ПЕТРОВИЧА ЛАПИНА (1930–2012)

Ковальзон В.М.

ФГБУН институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

Резюме. «Серотониновая» гипотеза, выдвинутая И.П. Лапиным и Г.Ф. Оксенкругом в 1969 г., предполагает, что формирование эндогенной депрессии обусловлено сочетанием двух факторов: сниженным «базальным» уровнем мозгового серотонина и чрезмерно длительными предутренними периодами сна с быстрыми движениями глаз, во время которых выброс мозгового серотонина прекращается вовсе. В качестве средства лечения депрессии предлагается не депривация, а дробление этой фазы сна, что значительно легче переносится больными

Ключевые слова: сон с быстрыми движениями глаз; серотонин; депрессия.

Для цитирования: Ковальзон В.М. Современный взгляд на серотониновую теорию депрессии. *Российский неврологический журнал.* 2020;25(3):40–44. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-3-40-44.

Для корреспонденции: Ковальзон В.М. — e-mail: kovalzon@sevin.ru

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (проект №17-15-01433).

Информация об авторе

Ковальзон В.М., https://orcid.org/0000-0002-0941-2242

SEROTONIN THEORY OF DEPRESSION: MODERN VIEW

Kovalzon V.M.

Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract. In development of the «serotonin» hypothesis of depression put forward by I.P. Lapin and G.F. Oxenkrug in 1969, the combination of the two factors is proposed which are responsible for depression formation: reduced "basal" 5-HT cerebral level and excessive duration of early morning REM sleep periods during which the release of cerebral serotonin ceases altogether. As a means of prevention and treatment, not the deprivation, but rather fragmentation of REM sleep is proposed, which is much easier for patients to tolerate.

Keywords: REM sleep; serotonin; depression.

For citation: Kovalzon V.M. Serotonin Theory of Depression: Modern View. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Neurologicheskiy Zhurnal)*. 2020;25(3):40–44 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-3-40-44.

For correspondence: Kovalzon V.M. — e-mail: kovalzon@sevin.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. This work was supported by the Russian Science Foundation (project №17-15-01433).

Information about the author

Kovalzon V.M., https://orcid.org/0000-0002-0941-2242

Received 21.05.20 Accepted 08.06.20

Более полувека назад, 18 января 1969 г., в научномедицинском мире произошла небольшая сенсация: в знаменитом журнале «Lancet», в разделе «Гипотезы» была опубликована статья никому тогда не известных ленинградских ученых — заведующего лабораторией психофармакологии НИИ Психоневрологии им. В.М. Бехтерева Изяслава Лапина и его аспиранта Григория Оксенкруга: «Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect», в которой была впервые сформулирована так называемая «серотониновая» гипотеза возникновения эндогенной депрессии [1]. Статья имела небывалое по тем временам количество цитирований в мире — около 350

за первые 18 лет (к настоящему времени — около 800). Это дало основание в 1987 г. включить ее в раздел «This Week's Citation Classic» в издании «Current Contents» и опубликовать заметку Г.Ф. Оксенкруга, перебравшегося к тому времени в США, о том, как статья создавалась [2].

В своей статье авторы весьма прозорливо отмечали, в частности, важнейшую роль серотониновой передачи в регуляции бодрствования и сна, ссылаясь на тогдашние работы Мишеля Жуве (Michel Jouvet) и сотрудников его лаборатории в Лионе, Франция. В этих ранних экспериментах будущего классика мировой сомнологии, выполненных на кошках, было показано, что внутримозговое введение серотонина

Таблица

Упрощенная схема выделения некоторых нейропередатчиков в цикле бодрствование-сон [9]

нейропередатчики	локализация	Б	Сон без БДГ	Сон с БДГ
Норадреналин	LC	↑ ↑	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	\leftrightarrow
Серотонин	DR	↑ ↑	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	\leftrightarrow
Гистамин	TMN	↑ ↑	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	\leftrightarrow
Дофамин	VTA/SNpc/vPAG	$\uparrow \uparrow$	\	1
Ацетилхолин	LDT/PPT + BF	↑ ↑	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	↑ ↑
Глутамат	PC/PB + BF	↑ ↑	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	↑ ↑

П р и м е ч а н и е : Б — бодрствование, БДГ — быстрые движения глаз, LC — голубое пятно, DR — дорзальные ядра шва, TMN — туберомамиллярное ядро, VTA — область вентральной покрышки, SNpc — компактная часть черной субстанции, vPAG — вентральная часть околоводопроводного серого вещества, LDT/PPT — латеродорзальное/педункулопонтинное ядра покрышки, BF — базальная область переднего мозга, PC/PB — ядра прецерулеус/парабрахиалис, ↑/↓ — повышение/понижение выделения, ↑↑/↓↓ — значительное повышение/понижение выделения, → — постепенное понижение выделения, \leftrightarrow — выделение прекращается.

A simplified scheme for the secretion of some neurotransmitters in the sleep–wake cycle [9]

Table

Neurotransmitters	Localization	W	NREM sleep	REM sleep
Norepinephrine	LC	↑ ↑	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	\leftrightarrow
5-HT	DR	$\uparrow \uparrow$	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	\leftrightarrow
Histamine	TMN	$\uparrow \uparrow$	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	\leftrightarrow
Dopamine	VTA/SNpc/vPAG	$\uparrow \uparrow$	↓	1
Acetylcholine	LDT/PPT + BF	$\uparrow \uparrow$	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	↑ ↑
Glutamate	PC/PB + BF	$\uparrow \uparrow$	$\downarrow \rightarrow \downarrow \downarrow$	$\uparrow \uparrow$

Note: W — wake, NREM sleep — non rapid eye movement sleep, LC — Locus coeruleus, DR — dorsal raphe, TMN — tubero-mammillar nucleus, VTA — ventral tegmental area, SNpc — substantia nigra/pars compacta, vPAG — ventral periaqueductal gray matter, LDT/PPT — latero-dorsal tegmentum/pedunculo-pontiune tegmentum, BF — basal forebrain, PC/PB — precoereleus/parabrachialis, $\uparrow \downarrow$ — increase/decrease in secretion, $\uparrow \uparrow \downarrow \downarrow$ — substantial increase/decrease in secretion, \rightarrow — gradual decreas in secretion ceased.

либо электрораздражение срединной области ядер шва, где располагается большинство серотонинергических нейронов головного мозга, вызывает короткий период сна с быстрыми движениями глаз (БДГ), за которым следует продолжительный глубокий сонбез БДГ. Если же наоборот снизить уровень мозгового серотонина путем системного ведения парахлорфенилаланина (ПХФА), блокирующего его синтез, либо разрушения срединной области ядер шва, то обе фазы сна резко сокращаются. При этом эффект ПХФА устраняется введением предшественника серотонина — 5-окситриптофана.

И.П. Лапин и Г.Ф. Оксенкруг впервые связали нарушения сна и эмоциональные расстройства общим причинным фактором — изменением оборота мозгового серотонина. Воздействие этой идеи И.П. Лапина на дальнейшее развитие мировой психиатрии и психофармакологии было впоследствии изложено в детальных обзорах Г.Ф. Оксенкруга [3, 4].

В настоящее время участие серотонина в регуляции эмоционального состояния человека хорошо изучено [5]. Ведущая роль нарушения серотониновой нейропередачи в формировании эндогенной депрессии является теперь общим местом, хотя пионерская роль советских ученых зачастую замалчивается [5–7].

Как известно, наибольшее скопление серотонинергических нейронов головного мозга наблюдается в дорзальных ядрах шва варолиева моста. Общее количество таких клеток у человека сравнительно невелико — порядка ста тысяч. Серотониновая система обладает двумя особенностями: во-первых, необычайно многочисленными ветвлениями своих аксонов (до миллиона ветвлений одного аксона), а во-вторых, чрезвычайным многообразием типов и подтипов своих рецепторов (не менее 14; некоторые исследователи насчитывают даже более 20). За счет такого мощного «древовидного» ветвления несколько сотен тысяч серотонинергических нейронов ствола иннервируют десятки миллиардов других нейронов: практически все нервные клетки неокортекса, стриатума, гипоталамуса, других отделов головного и спинного мозга [5].

Как показали эксперименты, большинство серотонинергических нейронов очень активны в состоянии бодрствования, а при переходе ко сну и далее по мере погружения в глубокий сон без быстрых движений глаз прогрессивно замедляют свою импульсацию и полностью «замолкают» непосредственно перед переходом ко сну с БДГ. Затем большинство серотонинвыделяющих нейронов «молчат» весь

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

период сна с БДГ вплоть до момента его завершения (пробуждения или новые погружения в сон без БДГ), и фактически ни одной молекулы серотонина за все это время в мозге не выделяется (табл.) [8, 9]. Очевидно, что уровень серотонина (как и норадреналина и гистамина) в головном мозге может за это время снизиться, но периоды сна с БДГ у всех животных непродолжительны, а у некоторых видов (мелкие грызуны, птицы и проч.) и вовсе чрезвычайно коротки (от нескольких секунд до 1 мин), так что это снижение не может быть существенным, и в последующий период бодрствования нормальный, «базальный» уровень серотонина в головном мозге быстро восстанавливается [10].

По-другому обстоит дело у человека. У взрослого человека, в отличие от животных, сон носит слитный, так называемый «монофазный», или «консолидированный» характер. Это означает, что живущий в современных городских условиях взрослый человек весь день (16 ч) бодрствует, а всю суточную «квоту» сна, обычно 5 полуторачасовых циклов, реализует ночью «за один раз». При этом первая половина ночи резко отличается от второй, и это еще одно важнейшее отличие сна человека от сна животных. В первую половину ночи человек реализует главным образом накопившуюся за долгий период бодрствования потребность в глубоком сне без БДГ (стадия 3, «дельта-сон» — видимо, состояние, критически важное для выживания организма). Во вторую половину ночи реализуется потребность во сне с БДГ, который чередуется с периодами поверхностного сна (стадия 2). При этом периоды сна с БДГ, составляя у здорового человека по продолжительности в сумме около 2 ч за ночь, могут достигать по длительности 20, 30 и даже 40 мин в последних циклах сна [11]. Естественно, столь длительные периоды простоя «серотониновой фабрики» головного мозга не могут пройти бесследно.

Чем же определяются эти отличия в структуре сна человека от сна большинства млекопитающих? Проведенные в свое время психофизиологические исследования ритма бодрствование-сон на здоровых испытуемых, переведенных на круглосуточный «постельный» режим при изоляции от внешней среды [12], а также некоторые наблюдения этнографов за характером сна у примитивных племен, живущих в отрыве от цивилизации, позволяют сделать следующее предположение [13]. Человеку по своей природе свойственен ритм сна-бодрствования с 2 периодами короткого дневного сна. При таком режиме продолжительность ночного сна значительно укорачивается, человек может вставать с рассветом (в летнее время). Сон становится менее консолидированным, циклы сна могут перемежаться более или менее длительными эпизодами бодрствования. Различия между 1-й и 2-й половинами ночи сглаживаются. В общем, сон человека начинает больше напоминать сон животного [12–14]. Монофазный характер сна современного человека связан не столько с биологическими, генетическими факторами, сколько с «давлением цивилизации», искажающим, нарушающим

естественное чередование бодрствования и сна. Монофазный суточный ритм (без дневного сна) большинство современного городского населения приобретает в детстве и сохраняет на всю жизнь [11].

Таким образом, циркадианный ритм современного городского человека представляет собой 16 ч депривации сна, за которыми следуют 8 ч его «отдачи». А закон «отдачи» таков: вначале восстанавливается дельта-сон (стадия 3), затем сон с БДГ [15]. Поверхностный же сон считается «факультативным» состоянием, без которого можно обойтись. Следовательно, необычайно длинные предутренние периоды сна с БДГ, при которых уровень мозгового серотонина сильно падает, могут быть следствием «давления цивилизации», нарушающего естественную циркадианную динамику.

Теперь, развивая далее гипотезу И.П. Лапина. представим себе, что в человеческой популяции с ее необычайно широким генным разнообразием есть субъекты с исходно пониженным уровнем мозгового серотонина. Это может быть вызвано некоторыми генными полиморфизмами, вызывающими, например, синтез из триптофана, поступающего с пищей, не серотонина, а кинуренинов (как считал сам И.П. Лапин), или снижением образования триптофангидроксилазы-2, синтезирующей мозговой серотонин из его предшественника, или повышенным уровнем фермента МАО-А, метаболизирующего серотонин, и т.д. [1-4]. Для таких людей длительные предутренние периоды сна с БДГ становятся особенно опасны, так как могут снизить уровень мозгового серотонина ниже некоторого критического уровня, порогового для нарушения общей серотонинергической передачи и возникновения эмоциональных нарушений. Такой подход подтверждается субъективными отчетами больных, рассказывающих о возникновении первых ощущений подавленности еще при переживании утренних сновидений и достигающих максимальной выраженности сразу при пробуждении. Однако к вечеру (по мере накопления в ходе бодрого состояния мозгового серотонина) состояние больного постепенно улучшается, депрессивные симптомы уходят сами собой, и он ощущает себя вполне здоровым, пока не наступит новый период сна! Понятно, что на фоне низкого, околопорогового уровня мозгового серотонина даже погружение в сон без БДГ, вызывающее снижение выброса серотонина, может вновь «запустить» патологические процессы в мозге.

С другой стороны, выброс мозгового серотонина участвует в торможении глутаматергического/холинергического центра запуска сна с БДГ в области варолиевого моста [15–17]. Тогда с ослаблением этого торможения может быть связано хорошо изученное усиление «давления» сна с БДГ при депрессии, которое проявляется, в частности, в укорочении латентного периода первого эпизода этой фазы сна [18–20]. Более того, по некоторым данным, даже кровные родственники таких больных, депрессией не страдающие, но, можно полагать, обладающие тем же генным полиморфизмом и вследствие этого понижен-

STUDIES AND CLINICAL IMPRESSIONS

ным «базальным» уровнем мозгового серотонина, также имеют удлиненные периоды сна с БДГ [18]. То есть можно предположить, что все люди, исходно имеющие пониженный уровень мозгового серотонина, обладают в силу этого повышенным «давлением» сна с БДГ, еще более понижающим этот уровень!

Укорочение латентного периода сна с БДГ считается одним из ранних и надежных маркеров скорого наступления депрессии. Соответственно, большинство антидепрессантов, препятствующих естественному распаду серотонина (и других мозговых аминов), значительно подавляют сон с БДГ, вплоть до полного его исчезновения у больного [18–20].

Становится понятным, почему не удается создать более-менее адекватную экспериментальную модель стресс-индуцированной ангедонии (депрессии) [21]. Для этого нужно, видимо, адаптировать подопытных мышей к «человеческим условиям»: постоянную 16-часовую депривацию сна (в темный период суток) сопровождать 8-часовой его «отдачей» (в светлый период). И воздействовать хроническим стрессом также в темный период на фоне этого искусственного циркадианного ритма. Возможно, что в этом случае применяемые воздействия окажутся более эффективными.

Таким образом, в развитие идеи И.П. Лапина и согласно предлагаемой гипотезе, формирование депрессии обязано сочетанию двух факторов — сниженному уровню мозгового серотонина и характеру сна, с чрезвычайно длительными предутренними периодами сна с БДГ. Известно, что депривация всего сна (или избирательная депривация сна с БДГ) используется как эффективное, но кратковременное тимолептическое воздействие. Согласно предлагаемому подходу, столь же эффективным может оказаться дробление сна с БДГ процедура, намного легче переносимая больными, пригодная и для хронического применения. Если она действительно окажется эффективной для ослабления депрессивной симптоматики, то ее можно сравнительно легко автоматизировать, подавая больному во время сна с БДГ сигналы (например, звуковые), подобранные так, чтобы они не будили его совсем, а лишь подбуживали, переводя из сна с БДГ во 2-ю или 1-ю стадию.

Итак, несмотря на то что современные теории происхождения депрессии концентрируются больше на нейровоспалительных и нейродегенеративных процессах [18–20], серотониновая идея И.П. Лапина, выдвинутая более полувека назад, как видим, отнюдь не утратила своей актуальности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (проект №17-15-01433).

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

 Lapin I.P., Oxenkrug G.F. Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969;293(7586):132–136. https://doi. org/10.1016/S0140-6736(69)91140-4.

- Oxenkrug G.F. This week's citation classic. Current contents. 1987;2:16. http://garfield.library.upenn.edu/classics1987/ A1987F401700001.pdf.
- 3. Oxenkrug G.F. Tryptophan-kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: The serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2010;47(1):56–63. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021918/pdf/nihms261678.pdf.
- Oxenkrug G.F. Serotonin kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr. Drug Targets*. 2013;14(5):514–521. https://doi.org/10.2174/138 9450111314050002.
- 5. Müller C.P., Cunningham K.A. eds. *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin*. 2nd ed. London, Elsevier, 2020.
- Albert P.R., Benkelfat C., Descarries L. The neurobiology of depression — revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2012;367:2378– 2381. http://doi.org/10.1098/rstb.2012.0190.
- Albert P.R., Benkelfat C. The neurobiology of depression revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2013;368:20120535. http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2012.0535.
- Sakai K. Sleep-waking discharge profiles of dorsal raphe nucleus neurons in mice. *Neuroscience*. 2011;197:200–224. http://dx.doi. org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.024.
- 9. Ковальзон В.М., Ковров Г.В. Физиология, биохимия и фармакология сна. *Краткое руководство по клинической сомнологии*. М.: МЕДпресс-информ. 2018;7–27. [Kovalzon V.M., Kovrov G.V. Physiology, biochemistry and pharmacology of sleep. *Brief manual of clinical somnology*. Moscow: MEDpressinform. 2018;7–27. (In Russian)].
- 10. Blumberg M.S., Lesku J.A., Libourel P.-A., Schmidt M.H., Rattenborg N.C. What is REM sleep? *Current Biology*. 2020;30:R38–R49. https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.045.
- 11. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медконгресс. 2020. [Poluektov M.G., ed. Somnology and sleep medicine. National handbook in memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin. Moscow: Medcongress. 2020. (In Russian)].
- Campbell S.S., Zulley J. Napping in time-free environments.
 In: Dinges D.F., Broughton R.J., eds. Sleep and alertness: chronobiological, behavioral, and medical aspects of napping.
 N.Y.: Raven Press. 1989;121–138. https://epub.uni-regensburg.de/20161/1/ubr07688 ocr.pdf.
- 13. Yetish G., Kaplan H., Gurven M., Wood B., Pontzer H., Manger P.R., Wilson C., McGregor R., Siegel J.M. Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies. *Current Biology*. 2015;25:2862–2868. http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.046.
- 14. Shaffery J., Hoffmann R., Armitage R. The neurobiology of depression: Perspectives from animal and human sleep studies. *Neuroscientist*. 2003;9(1):82–98. http://dx.doi.org/10.1177/1073858402239594.
- 15. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование—сон. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2011. [Kovalzon V.M. Basics of somnology. Physiology and neurochemistry of the sleep—wakefulness cycle. M.: Binom. Laboratoria znaniy. 2011. (In Russian)].
- 16. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование—сон. *Неврологический журнал.* 2016;21(6):316—322. [Koval'zon V.M., Dolgikh V.V. Regulation of sleep-wakefulness cycle. *Nevrologicheskiy Zhurnal.* 2016;21(6):316—322. (In Russian)]. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322.
- Kovalzon V.M. Ascending reticular activating system of the brain. *Transl. Neurosci. Clin.* 2016;2(4):275–285. http://doi. org/10.18679/CN11-6030/R.2016.034.
- Palagini L., Baglioni C., Ciapparelli A., Gemignani A., Riemann D. REM sleep dysregulation in depression: State

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- of the art. Sleep Med. Rev. 2013;17:377–390. http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2012.11.001.
- Riemann D., Krone L.B., Wulff K., Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:74–89. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0411-y.
- 20. Fang H., Tu S., Sheng J., Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and
- treatment. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23:2324–2332. http://doi.org/10.1111/jcmm.14170.
- Strekalova T., Cespuglio R., Kovalzon V. Sleep structure during chronic stress and anhedonia in the mouse model of depression. In: Kalueff A.V., LaPorte J.L., eds. Experimental Animal Models in Neurobehavioral Research. N.Y.: Nova Science Publishers. 2009;123–137.

Поступила 21.05.20 Принята к печати 08.06.20