

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-236

**АНТИДЕПРЕССАНТ ВОРТИОКСЕТИН ИНГИБИРУЕТ ИОНОТРОПНЫЕ
ГЛУТАМАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ NMDA-ТИПА *****ANTIDEPRESSANT VORTIOXETINE INHIBITS NMDA TYPE
IONOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS**

А. С. Жигулин, О. И. Барыгин

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

A. S. Zhigulin, O. I. Barygin

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, Saint Petersburg✉ arseniy.zhigulin@yandex.ru**Аннотация**

Вортиоксетин — относительно недавно одобренный антидепрессант с мультимодальным фармакологическим профилем. В данной работе впервые демонстрируется способность вортиоксетина ингибировать ионотропные глутаматные рецепторы NMDA-типа.

Abstract

Vortioxetine is a relatively recently approved antidepressant with a multimodal pharmacological profile. This work demonstrates for the first time the ability of vortioxetine to inhibit NMDA type ionotropic glutamate receptors.

Вортиоксетин — относительно недавно одобренный антидепрессант с мультимодальным фармакологическим профилем [1]. Основными мишенями вортиоксетина являются серотониновые рецепторы и транспортеры. Известно, что многие классические антидепрессанты (флуоксетин, дезипрамин, амитриптилин и др.) помимо своего основного действия способны ингибировать ионотропные глутаматные рецепторы NMDA-типа [2–4], а изменения в глутаматергической системе напрямую задействованы в патофизиологии депрессии [5]. Более того, за последние несколько лет два антагониста NMDA-рецепторов — кетамин и декстрометорфан — были одобрены для лечения депрессии, что еще больше усилило интерес к данной области исследований. Вортиоксетин ранее не проверялся на активность по отношению к NMDA-рецепторам, и мы решили восполнить этот пробел в данной работе.

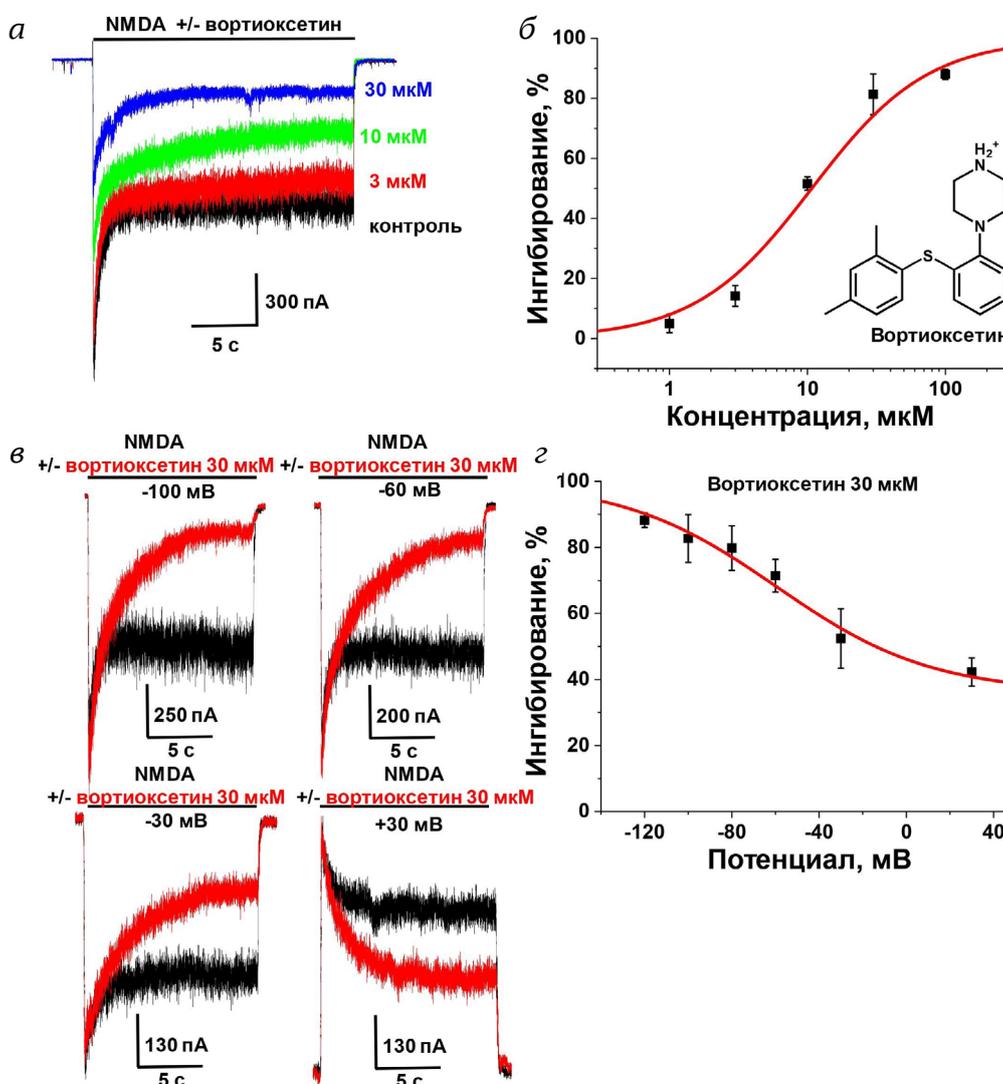
Эксперименты проводились на изолированных пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа крыс линии Вистар (13–18 дней). Изоляция нейронов из срезов осуществлялась методом вибродиссоциации [6]. Для регистрации трансмембранных токов применяли метод фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка». Данные о действии вортиоксетина представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение на основе как минимум 4 экспериментов. Статистическая значимость эффектов анализировалась с помощью t-тестов. NMDA рецепторы активировались с помощью NMDA (100 мкМ) и глицина (10 мкМ). Регистрация NMDA-вызванных трансмембранных токов осуществлялась при фиксированном потенциале -80 мВ.

Апликация внеклеточного раствора, содержащего NMDA (100 мкМ) и глицин (10 мкМ), вызывала входящие токи через NMDA-рецепторы с величиной стационарного компонента ~ 200 – 1000 пА. Апликация вортиоксетина (1–100 мкМ) вызывала обратимое ингибирование стационарной компоненты тока (см. рисунок, а). Концентрационная зависимость действия вортиоксетина на NMDA рецепторы при потенциале -80 мВ представлена на рисунке, б. С помощью аппроксимации данных уравнением Хилла были получены значение IC_{50} и коэффициент Хилла, равные 11 ± 1 мкМ и $1,3 \pm 0,2$ соответственно ($n = 5$). Молекула вортиоксетина является монокатионом при pH 7,4 (см. рисунок, в). Наличие заряженной группы позволяет оценить расположение сайта связывания молекулы относительно электрического поля мембраны. Для этого мы исследовали зависимость ингибирующего действия вортиоксетина (30 мкМ) от потенциала на мембране в диапазоне от -120 до $+30$ мВ. Репрезентативные примеры ингибирования NMDA рецепторов вортиоксетином при различных фиксированных потенциалах представлены на рисунке, г. Ингибирующий эффект вортиоксетина возрастал при гиперполяризации, что говорит о наличии потенциал-зависимого компонента действия, харак-

* Исследование выполнено в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00264-24-00.

© А. С. Жигулин, О. И. Барыгин, 2024

терного для блокаторов открытого канала. При деполяризации эффект спадал, но оставался значительным даже при потенциале +30 мВ, что говорит также о наличии потенциал-независимого компонента действия. Данные потенциал-зависимости действия вортиоксетина на NMDA-рецепторы представлены на рисунке, *г*. Аппроксимация данных с помощью модели Вудхалл, учитывающей наличие потенциал-независимого компонента [7], позволила рассчитать значение δ , характеризующее относительную глубину сайта связывания молекулы в пору канала, равное $0,7 \pm 0,1$. Полученное значение хорошо соотносится с представлениями о расположении сайта связывания известных каналоблокаторов NMDA-рецепторов [8]. При этом наличие потенциал-независимого компонента говорит о наличии еще одного сайта связывания, находящегося вне поры канала. Аффинность к этому сайту (K_{vi}) оказалась равна 53 ± 14 мкМ, что лишь немного больше значения IK_{50} , рассчитанного при -80 мВ. Аффинность к каналному сайту (K_{vd}), напротив, оказалась значительно выше (160 ± 90 мкМ). Таким образом, действие вортиоксетина по сайту вне поры канала дает весомый вклад в его общую активность. Для более полного представления о молекулярных механизмах действия вортиоксетина на NMDA-рецепторы необходимы дальнейшие исследования. Уже полученные результаты позволяют предположить, что ингибирование NMDA-рецепторов вортиоксетином может вносить вклад в его терапевтический профиль и побочные эффекты.



Зависимость действия вортиоксетина на NMDA-рецепторы от концентрации и мембранного потенциала: репрезентативные примеры ингибирования NMDA-рецепторов различными концентрациями вортиоксетина (*а*) и кривая концентрационной зависимости (*б*) при фиксированном потенциале -80 мВ; репрезентативные примеры ингибирования NMDA-рецепторов вортиоксетином (30 мкМ) при различных потенциалах (*в*) и кривая потенциал-зависимости (*г*)

Литература

1. Sanchez C., Asin K. E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data // *Pharmacology & therapeutics*. 2015. Vol. 145. P. 43–57.
2. Tohda M., Urushihara H., Nomura Y. Inhibitory effects of antidepressants on NMDA-induced currents in *Xenopus* oocytes injected with rat brain RNA // *Neurochemistry international*. 1995. Vol. 26 (1). P. 53–58.
3. Szasz B. K., Mike A., Karoly R. et al. Direct inhibitory effect of fluoxetine on N-methyl-D-aspartate receptors in the central nervous system // *Biological psychiatry*. 2007. Vol. 62 (11). P. 1303–1309.
4. Barygin O. I., Nagaeva E. I., Tikhonov D. B. et al. Inhibition of the NMDA and AMPA receptor channels by antidepressants and antipsychotics // *Brain Research*. 2017. Vol. 1660. P. 58–66.
5. Hanson J. E., Yuan H., Perszyk R. E. et al. Therapeutic potential of N-methyl-D-aspartate receptor modulators in psychiatry // *Neuropsychopharmacology*. 2024. Vol. 49 (1). P. 51–66.
6. Vorobjev V. S. Vibrodissociation of sliced mammalian nervous tissue // *Journal of neuroscience methods*. 1991. Vol. 38 (2-3). P. 145–150.
7. Zhigulin A. S., Barygin O. I. Mechanisms of NMDA Receptor Inhibition by Sepimostat-Comparison with Nafamostat and Diarylamidine Compounds // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24 (21). P. 15685.
8. Bolshakov K. V., Gmiro V. E., Tikhonov D. B., Magazanik L. G. Determinants of trapping block of N-methyl-d-aspartate receptor channels // *Journal of Neurochemistry*. 2003. Vol. 87 (1). P. 56–65.