

Влияние амитриптилина на токи NMDA-рецепторов и внутриклеточные кальциевые ответы в кортикальных нейронах

Научный руководитель – Сибаров Дмитрий Александрович

Бойков Сергей Игоревич

Студент (магистр)

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: sergei-boickov@mail.ru

Трициклический антидепрессант амитриптилин (АМ) относится к неселективным блокаторам обратного захвата моноаминов, имеет сродство к мускариновым, гистаминовым и α_1 -, α_2 -адренорецепторам [1]. Также известно, что АМ блокирует трансмембранные токи NMDA-рецепторов [2] и модулирует функции внутриклеточных IP_3 -рецепторов [3]. Целью данной работы стало исследование модуляции АМ токов NMDA-рецепторов и внутриклеточных кальциевых ответов в нейронах, наблюдаемых при активации NMDA.

На первичной культуре нейронов коры крыс выполнена регистрация трансмембранных токов методом локальной фиксации потенциала, а также кальциевый имиджинг.

Показано, что IC_{50} токов NMDA-рецепторов АМ и параметры кинетики ингибирования зависят от концентрации внеклеточного кальция. В концентрациях значительно превышающих IC_{50} АМ является каналоблокатором с выраженной потенциал-зависимостью.

В концентрации 10 мкМ АМ не блокировал вызываемые NMDA кальциевые ответы, однако в концентрации 200 мкМ подавлял вход кальция в клетку.

В концентрации 200 мкМ в безкальциевой среде АМ вызывал транзиторные кальциевые ответы нейронов в результате выхода кальция из внутриклеточных депо. Тем не менее, в присутствии внеклеточного кальция блокада IP_3 -рецепторов при помощи 2-APB не влияла на модуляцию АМ кальциевых ответов нейронов.

В высоких концентрациях АМ является блокатором NMDA-рецепторов, снижающим поступление кальция внутрь клетки через пору NMDA-рецептора. Малые концентрации, характерные для терапевтических доз препарата, не оказывают существенного влияния на вход кальция через NMDA-рецепторы. Вклад IP_3 -зависимого выхода кальция из внутриклеточных депо при действии АМ не оказывает существенного эффекта на общий вход кальция через NMDA-рецепторы. Вероятнее всего, зависимость IC_{50} АМ от концентрации внеклеточного кальция говорит об эффектах АМ на системы регуляции примембранного внутриклеточного кальция (натрий-кальциевый обменник), которые могут влиять на кальций зависимую десенситизацию NMDA-рецепторов.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 18-015-00023, в рамках госзадания АААА-А18-118012290427-7.

Источники и литература

- 1) К. Пейдж, М. Кертис, М. Уокер, Б. Хоффман. Интегрированная фармакология// пер. с англ. под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера. 2012. С. 744.
- 2) Barygin O.I., Nagaeva E.I., Tikhonov D.B., Belinskaya D.A., Vanchakova N.P., Shestakova N.N. Inhibition of the NMDA and AMPA receptor channels by antidepressants// J. Brain research. 2017. Vol. 1660. С. 58-66.
- 3) Shimizu M., Nishida A., Hayakawa H., Yamawaki S. Ca^{2+} Release from Inositol 1,4,5-Trisphosphate-Sensitive Ca^{2+} Store by Antidepressant Drugs in Cultured Neurons of Rat Frontal Cortex// J. of Neurochemistry. 1993. Vol. 60. No 2. С. 595-601.