

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ЗАЙКА ТАМАРА ОЛЕГОВНА

УДК 616.89-008.454-092+615.032

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОПЛАСТЧНОСТИ ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ
(экспериментальное исследование)**

3.3.3. Патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2023

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО), г. Донецк.

Научный доктор медицинских наук, профессор
руководитель: **Абрамец Игорь Игоревич**,
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, профессор
кафедры фармакологии и клинической фармакологии им.
профессора И. В. Комиссарова

Официальные
оппоненты:

Ведущая
организация

Защита состоится « _____ » 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 03.2.001.04 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16. Тел.: (062) 244-41-51, факс: (062) 344-40-01, e-mail: [spec- совет-01-022-05@dnmu.ru](mailto:spec-совет-01-022-05@dnmu.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и на сайте организации www.dnmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года.

Врио ученого секретаря
диссертационного совета 03.2.001.04
д.м.н., доцент

О.С. Антропова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Депрессивные расстройства – рецидивирующие заболевания, являющиеся континуумом ряда синдромов (Kessler R.C. et al., 2003; Belmaker R.H., Agam G., 2008), существенно нарушающих качество жизни больных и сопровождающиеся появлением суицидальных идей. Гипотезы патогенеза депрессивных расстройств объясняют главным образом происхождение отдельных синдромов депрессии, но не раскрывают основной механизм депрессивных расстройств. Даже при использовании современных эффективных антидепрессантов, около трети пациентов остаются полностью или частично устойчивыми к лечению (Быков Ю.В. и др., 2013). Недостаточная терапевтическая эффективность современных антидепрессантов в основном обусловлена отсутствием четких представлений о патогенетических механизмах, лежащих в основе депрессивных расстройств (McEwen B. S. et al., 2012, Price R. B., Duman R., 2020). Из ряда гипотез патогенеза депрессивных расстройств сетевая нейропластическая гипотеза является наиболее привлекательной, поскольку она объясняет, что в основе депрессии лежит атрофия нейронных ансамблей в кортикальных и лимбических структурах мозга, которые контролируют эмоции и настроение (Duman R. S. et al., 2006; Krishnan V. et al., 2010; Lucassen P. J. et al., 2010; Kang H. J. et al., 2012; Knowland D. et al., 2017; Liston C. et al., 2006; McEwen B. S. et al., 2012). Дефицит нейропластичности приводит к развитию депрессивной симптоматики (Duman R. S. et al., 2012, Fox M. E, Lobo M. K., 2019).

Возможно, для лечения депрессивных расстройств, наряду со средствами специфической терапии (антидепрессанты) можно использовать препараты с нейротрофическим, нейрометаболическим и церебропротективным действием, стимулирующими репаративные и обменные процессы в мозге для более быстрого и интенсивного ослабления или обращения нейроатрофических процессов при депрессивных расстройствах (Иллариошкин С.Н. и др., 2006; Рославцева В.В. и др., 2015).

Степень разработанности темы. Используемые в настоящее время антидепрессанты, относящиеся к различным функциональным классам, обладают церебропротективным, нейротрофическим и репаративным действием (Абрамец И.И. и др., 2010; Абрамец И.И. и др., 2011; Багаури О.В. и др., 2012). Классические антидепрессанты только при хроническом введении умеренно повышают уровень BDNF и других нейротрофинов в мозге (Гудашева Т.А. и др., 2017), а этого может быть недостаточно для лечения резистентных форм депрессии. Для лечения таких форм используют препараты, не являющиеся истинными антидепрессантами (Berman R.M. et al., 2000; Gerhard D.M. et al., 2016; Lepack A.E. et al., 2014; Lorrain D. S. et al., 2003). Эмпирически были подобраны комбинации типичных антидепрессантов (наиболее часто ингибиторов реаптейка серотонина) с другими психофармакологическими средствами (препараты лития, вальпроаты, некоторые атипичные антипсихотики) (Chuang D. M. et al., 2006), добиваются усиления (аугментации) действия антидепрессантов. В литературе имеются немногочисленные данные о том, что нейрометаболический церебропротектор

пирацетам улучшает течение депрессивных расстройств (Востриков В.В., 2017; Смулевич А.Б., 2017). В этом исследовании мы использовали фармакологические вещества диакамфа гидрохлорид и соединение R-86, которые по данным других исследователей обнаруживали церебропротективную активность при ишемических повреждениях мозга у крыс (Багаури О.В. и др., 2012). Представляет интерес изучить влияние этих фармакологических веществ, наряду с антидепрессантами, на патогенетические механизмы моделируемых на крысах депрессивных расстройств и выяснить их взаимодействие с антидепрессантами. Именно эти обстоятельства определили цели и задачи этой работы.

Цель исследования – изучить в эксперименте патогенетические механизмы развития нарушений нейропластичности и поведения на моделях депрессивных расстройств для оптимизации их коррекции фармакологическими средствами.

Задачи исследования

1. Изучить способность диакамфа, соединения R-86, пирацетама, имипрамина, амитриптилина, кетамина, дексаметазона противодействовать повреждающим механизмам оксидативного стресса, гипоксии/агликемии, эксайтотоксичности пирамидных нейронов области СА1 гиппокампа.

2. Оценить с помощью фармакологических средств роль повреждающих механизмов в развитии беспомощности и ангедонии при вызванной хроническим плавательным стрессом и воспалением экспериментальной поведенческой депрессии у крыс.

3. Выявить корреляционные связи между церебропротективной активностью исследуемых веществ, полученной на нейронах гиппокампа, и их влиянием на нарушения поведения крыс при моделировании поведенческой депрессии, вызванной хроническим плавательным стрессом и хроническим воспалением, для выяснения роли патогенетических механизмов в развитии нарушений поведения.

4. Изучить на пирамидных нейронах префронтальной коры животных роль механизмов нарушения синаптической пластичности в развитии депрессивного фенотипа поведения и изучить чувствительность этих механизмов к действию антидепрессантов и церебропротекторов.

5. Выяснить влияние на поведение животных комбинированного применения антидепрессантов и церебропротекторов для оптимизации коррекции нарушений поведения.

Объект исследования – срезы мозга крыс, содержащие дорсальный гиппокамп и префронтальную кору, поведение крыс.

Предмет исследования – изменения нейрофизиологических, поведенческих показателей, характеризующих депрессивные расстройства на уровне синаптической передачи в лимбических структурах головного мозга и поведения животных в условиях моделирования депрессии.

Научная новизна исследования. Впервые на пирамидных нейронах области СА1 гиппокампа крыс, характеризующихся высокой степенью сложности и уязвимости к повреждающим воздействиям, получены

количественные характеристики церебропротективной активности исследуемых веществ по их способности противодействовать повреждениям нейронов, вызываемым типовыми патологическими процессами — оксидативным стрессом, гипоксией, эксайтотоксичностью. Впервые в поведенческих исследованиях на крысах установлено, что новые церебропротекторы диакамф и соединение R-86, а также референтный препарат пирацетам при хроническом введении подобно антидепрессантам, но в меньшей степени, угнетали два важнейших маркера поведенческой депрессии, вызываемой хроническими плавательным стрессом или воспалением — увеличенное время иммобилизации в тесте Порсолта (показатель беспомощности) и снижение показателя предпочтения потребления раствора сахарозы, характеризующее ангедонию. Впервые на основании выявленных корреляционных связей между церебропротективной активностью исследуемых веществ и их способностью противодействовать нарушениям поведения при моделировании депрессии установлено, что наблюдаемая при этом беспомощность является следствием повреждения нейронов мозга, вызываемого эксайтотоксичностью и оксидативным стрессом при воздействии плавательного стресса и только оксидативными процессами на фоне воспаления. Впервые установлено, что вызываемое хроническим воспалением усиление оксидативных процессов приводит к нарушениям пластичности пирамидных нейронов префронтальной коры, проявляющимися разнонаправленными изменениями гомеостатической и угнетением зависимой от активности Хеббовской синаптической пластичности. Эти изменения ослабляются диакамфом, соединением R-86, пирацетамом и антидепрессантами. Впервые показано, что новые фармакологические вещества — диакамф и соединение R-86 — преимущественно потенцируют коррегирующее влияние классических и быстродействующих антидепрессантов на беспомощность и ангедонию при поведенческой депрессии, вызываемой хроническими плавательным стрессом и воспалением.

Теоретическая и практическая значимость работы. Автором получены данные о том, что типовые патологические процессы оксидативный стресс и эксайтотоксическое действие глутаматомиметиков вызывают нарушения нейропластичности нейронов лимбических структур мозга, приводящие к развитию депрессивного фенотипа поведения при моделировании поведенческой депрессии у крыс. Эти результаты расширяют представления о патогенезе депрессивных расстройств и могут быть использованы при разработке новых направлений лечения данного заболевания. Выявление того, что церебропротекторы диакамф и соединение R-86 в условиях хронического введения подобно антидепрессантам устраняют нарушения на нейрональном и поведенческом уровнях позволяет рекомендовать совместное использование этих двух групп препаратов, поскольку, церебропротекторы потенцируют эффекты антидепрессантов, что может усилить их действие и уменьшить применяемые дозы.

Результаты проведенного исследования включены в материалы лекций и практических занятий для студентов и курсантов на кафедрах фармакологии и

клинической фармакологии, неврологии и медицинской генетики; психиатрии, наркологии и медицинской психологии; психиатрии, психотерапии, медицинской психологии и наркологии, нормальной и патологической физиологии ГОО ВПО ДОННМУ им. М. ГОРЬКОГО. Методические подходы к поиску, доклиническому фармакологическому исследованию веществ с потенциальным церебропротекторным и возможным антидепрессивным действием используются в научно-исследовательской работе кафедр фармакологии и клинической фармакологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, и кафедры физиологии человека и животных ГОО ВПО ДОННУ.

Методология и методы исследования. В приведенном исследовании использовали комплексный подход к сравнительному изучению активности классических (имипрамин, амитриптилин) и быстродействующих (кетамин) антидепрессантов, новых церебропротекторов диакамфа гидрохлорида и соединения R-86, и референтных препаратов пираретама и дексаметазона на нейрональном и поведенческом уровнях. В исследованиях на срезах гиппокампа крыс изучали нейропротективную активность исследуемых веществ при воздействии на срезы таких повреждающих воздействий, как глутаматная эксайтотоксичность, аноксия и нейроаглия, а также оксидативный стресс. Исследовали влияние изучаемых веществ на показатели вызываемой плавательным стрессом и хроническим воспалением поведенческой депрессии у крыс, а именно время иммобилизации крыс в тесте вынужденного плавания, характеризующее беспомощность животных, и показатель предпочтения потребления раствора сахарозы по сравнению с водой, указывающий на нарушения в системе вознаграждения – ангедонию. В исследованиях на срезах медиальной префронтальной коры изучали характер нарушений гомеостатической и зависимой от активности синаптической пластичности при моделировании поведенческой депрессии, а также влияние на эти нарушения исследуемых церебропротекторов и антидепрессантов. Дизайн исследования соответствовал международным рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). В качестве теоретической и методологической основы использовались методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме (Гарибова Г.А., Воронина Т. А., 2017; Спасов А.А. и др., 2014; Митюшев М. И. и др., 1986; Тюренков И.Н. и др., 2013, Benelli A, et al.,1999; Хабриев Р. У., 2005), с применением рекомендованных методов статистической обработки результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. У используемых антидепрессантов и других веществ в исследованиях на срезах гиппокампа крыс выявлена церебропротективная активность, которая проявлялась уменьшением степени угнетения синаптической передачи в пирамидных нейронах гиппокампа, вызываемого воздействием на нейроны эксайтотоксичности, оксидативного стресса, аноксии. Негативный референтный препарат дексаметазон усиливал повреждения нейронов.

2. Исследуемые вещества в разной степени уменьшают проявления вызываемого хроническим плавательным стрессом депрессивного фенотипа поведения у крыс. В основе наблюдаемого их антидепрессивного действия лежит ослабление негативных влияний на лимбические структуры мозга оксидативного стресса и глутаматной эксайтотоксичности.

3. Исследуемые вещества уменьшают проявления вызываемого хроническим воспалением мягких тканей спины депрессивного фенотипа поведения у крыс. В основе наблюдаемого антидепрессивного действия лежит ослабление негативных влияний на лимбические структуры мозга оксидативного стресса и в меньшей степени глутаматной эксайтотоксичности.

4. Вызываемые повреждающими механизмами нарушения в нейронных сетях лимбических структур мозга проявляются нарушением механизмов синаптической пластичности, что соответствует представлениям сетевой нейропластической гипотезы патогенеза депрессивных расстройств.

5. Расширения представлений о патогенетических механизмах депрессивных расстройств позволяет рекомендовать церебропротекторы для усиления клинического действия антидепрессантов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, применением специализированного и высокотехнологичного оборудования, общепринятых методов и критериев статистической обработки данных. Материалы исследования докладывались и обсуждались на 77, 79, 80–м Международных медицинских конгрессах молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк 2015, 2017, 2018).

Личный вклад. Автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, выполнена экспериментальная часть работы, проведена статистическая обработка, описание и анализ результатов исследования. Автор принимал участие в формулировке цели, задач, положений, выводов. При участии автора проведен подбор методов и общей структуры исследования, разработаны протоколы экспериментов, написаны разделы диссертации и автореферат, подготовлены для печати статьи и тезисы.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе восемь статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК и четыре работы в материалах конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 257 источников, из них 32 отечественных и 225 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 34 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на 260 половозрелых нелинейных крысах весом 180-220 г. Работа состояла из проведения поведенческих, электрофизиологических исследований, статистической обработке и анализа полученных данных.

Поведенческие исследования. Для оценки эмоциональных и мотивационных составляющих целостных поведенческих актов исследовали поведение животных в условиях вынужденного плавания (Porsolt R. D., 1978). Для выявления эмоциональных нарушений – ангедонии – использовали тест предпочтения сахарозы, отражающий пищевое вознаграждение (Benelli A. et al., 1999).

Дизайн поведенческих исследований на крысах. Поведенческая депрессия воспроизводилась двумя методиками: первая по методу Sun P., et al., 2011 (Liang Jing et al., 2015; Gal Richter–Levin et al., 2018) неизбежным плавательным стрессом. После определения исходных параметров поведения – крыс в течение 5 дней на протяжении 10 мин подвергали вынужденному плаванию. Опытным группам крыс в/б вводили исследуемые вещества, контрольным крысам – равный объем растворителя и через 10 и 20 суток после последнего сеанса плавания определяли параметры, характеризующие мотивационное и гедоническое поведение.

Вторая методика поведенческой депрессии воспроизводилась по методу Тринуса Ф.П. (1975) и соавторов, она вызывала хроническое воспаление мягких тканей спины. После определения исходных параметров поведения крысам под кожу спины вводили 0,5 мл 9% уксусной кислоты, которая вызывала развитие хронического асептического воспаления. Опытным крысам вводили в/б исследуемые вещества, а контрольным крысам равные объемы растворителя. На 10-й и 20-й дни после введения флоггена регистрировали изменения параметров поведения.

Дизайн электрофизиологических исследований на переживающих срезах гиппокампа и ПФК. Для приготовления срезов крыс наркотизировали кетаминном внутривентрально в дозе 50 мг/кг и подвергали декапитации. Из черепа извлекали головной мозг, готовили срезы мПФК и ДГ. Для исследований срезы переносили в инкубационную камеру, где они перфузировались стандартным раствором Кребса, постоянно аэрируемым карбогеном при температуре 25°C. Электрическую активность регистрировали с помощью стандартной установки для электрофизиологических исследований (Митюшев, М. И., 1986). Регистрировались популяционные возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) пирамидных нейронов для суждений о функциональном состоянии нейронов по показателям синаптической передачи. Затем переживающие срезы гиппокампа и ПФК подвергали воздействию аноксии (методом Tian G. and Baker A. J. (2006)), оксидативному стрессу (методом De Almeida L. M., et al. (2008)), эксайтотоксическому действию НМДА (методом Liu Y., et al. (2007)). Опытным группам крыс на протяжении 10 дней в/б вводили исследуемые вещества, контрольным крысам – равный объем растворителя 10 дней, дексаметазон животные получали 2 дня, кетамин вводили в/б за 1 час до электрофизиологических исследований. На

следующий день после последней инъекции у животных получали переживающие срезы головного мозга. Регистрация электрической активности нейронов: отводили пВПСП пирамидных нейронов области CA1 ДГ, а также II/III и V слоев мПФК. Локализация раздражающих электродов и отводящих микроэлектродов в каждой конкретной ситуации имела свои особенности. Каждая серия электрофизиологических опытов на срезах мозга выполнена на 6–9 срезах мозга, взятых от 3–4 животных.

Используемые фармакологические вещества. Имипрамин, амитриптилин, кетамин, пирацетам, дексаметазон; диакамф ((±)цис-3-(2'-бензимидазолил)-1,2,2-триметилцикло-пентан-карбоновая кислота) и соединения R-86 — производное 3,2'-спиро-пирроло-2-оксиндола (синтезированы в Харьковском Национальном фармацевтическом университете, Украина).

Статистическая обработка результатов. Результаты исследований обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью лицензионной программы «Medstat» (Лях Ю. Е., 2012; Петри А., 2003). Для выявления различий между выборками применяли t-критерий Стьюдента для парных и с поправкой Бонферрони – для множественных сравнений, критерии Краскела–Уоллиса с пост-хок тестом Данна, Манна–Уитни для множественных сравнений. Статистически достоверными различия считали при значимости $p < 0,05$. Для оценки вероятных связей между церебропротективной и антидепрессивной активностью исследуемых веществ при поведенческой депрессии на двух разновидностях поведенческой депрессии использовали коэффициенты корреляций рангов по Спирмену.

Результаты исследования и их обсуждение. В опытах на переживающих суперфузируемых срезах дорсального гиппокампа крыс исследовали спектры церебропротективной активности исследуемых веществ по их способности изменять влияние повреждающих воздействий на синаптическую передачу между коллатеральными Шаффера и дендритами пирамидных нейронов области CA1 (Рисунок 1).

Воздействие на срезы гиппокампа процедуры аноксии/агликемии в течение 7,5 мин вызывало необратимые повреждения пирамидных нейронов гиппокампа, судя по уменьшению амплитуд субмаксимальных пВПСП почти на 90% (Рисунок 1). На фоне хронического десятидневного введения диакамфа и соединения R-86 в дозе 10 мг/кг эта же процедура достоверно уменьшала амплитуду пВПСП в меньшей степени на 78,6 и 73,0% соответственно и хронически вводимого препарата сравнения пирацетама 100 мг/кг также до 83,3% (Рисунок 1). В то же время, на фоне субхронического введения на протяжении 2 дней в дозе 0,5 мг/кг негативного референтного препарата дексаметазона используемая процедура полностью угнетала синаптическую передачу. Антидепрессанты имипрамин и амитриптилин в дозах 20 мг/кг, вводимые в течение 2 недель, и кетамин, вводимый однократно в дозе 5 мг/кг, также ослабляли аноксические повреждения гиппокампа (Рисунок 1).

В условиях оксидативного стресса при воздействии на срезы 1 мМ H_2O_2 амплитуда пВПСП пирамидных нейронов уменьшалась на 79,4%. Диакамф и

соединение R-86 достоверно ослабляли повреждение нейронов, судя по уменьшению амплитуд пВПСП на 55,7 и 48,2% соответственно, а пирацетам на 53,5% (Рисунок 1). Воздействие дексаметазона на крыс в дозе 0,5 мг/кг существенно усиливало повреждающее действие оксидативного стресса на пирамидные нейроны области СА1 гиппокампа в 3,3 раза. Используемые антидепрессанты значительно сильнее противодействовали повреждениям гиппокампа, вызываемым оксидативным стрессом (Рисунок 1).

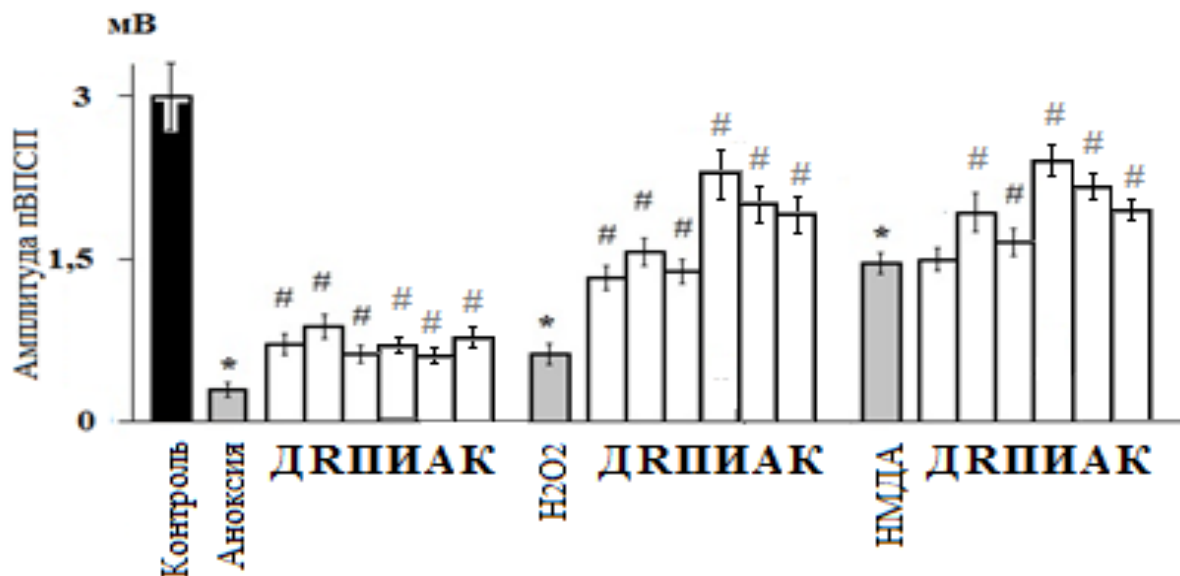


Рисунок. 1 – Спектры церебропротективной активности хронически вводимых диакамфа (Д), соединения R-86 (R), пирацетама (П), имипрамина (И), амитриптилина (А) и однократно вводимого кетамина (К), оцениваемые по их способности изменять повреждения пирамидных нейронов гиппокампа, вызываемые аноксией/агликемией, оксидативным стрессом (H₂O₂) и эксайтотоксическим действием НМДА. В каждой серии использовали по 6–8 срезов, взятых от 3–4 крыс. По вертикальной шкале – амплитуда пВПСП в мВ. * – величины достоверно отличаются от контроля, # – от повреждающего воздействия при $p < 0,05$

Наименее интенсивное повреждение пирамидных нейронов гиппокампа вызывало воздействие на срезы НМДА в течение 15 мин – амплитуда пВПСП уменьшалась на 51,5%. Диакамф не оказывал достоверного влияния на эксайтотоксические повреждения нейронов (Рисунок 1). Соединение R-86 и пирацетам умеренно ослабляли эксайтотоксические повреждения пирамидных нейронов, поскольку снижение амплитуд пВПСП на их фоне составило 35,6 и 42,1 % соответственно (Рисунок 1). В 2,7 раза усиливалось эксайтотоксическое повреждение пирамидных нейронов гиппокампа на фоне субхронического воздействия негативного референтного препарата дексаметазона. Используемые антидепрессанты превосходили по антиэксайтотоксической активности препараты церебропротекторов (Рисунок 1).

Для оценки влияний используемых антидепрессантов и церебропротекторов на развитие эндофенотипов моделируемой поведенческой

депрессии при хроническом плавательном стрессе мы изучали поведение животных (Рисунок 2).

Через 20 дней после прекращения стрессогенного воздействия были выявлены увеличение времени иммобилизации в тесте вынужденного плавания от $45,5 \pm 2,3$ с до $70,2 \pm 3,6$ с и уменьшением показателя предпочтения потребления сахарозы от $83,6 \pm 3,4\%$ до $65,4 \pm 5,5\%$ у крыс, которым вводили растворитель (Рисунок 2). У крыс же, которым на протяжении 20 дней вводили имипрамин и amitриптилин в дозе 20 мг/кг, эти показатели практически не отличались от исходных – $40,2 \pm 1,8$ с и $44,6 \pm 3,1$ с, $85,5 \pm 3,4\%$ и $83,2 \pm 3,7\%$ соответственно (Рисунок 2).

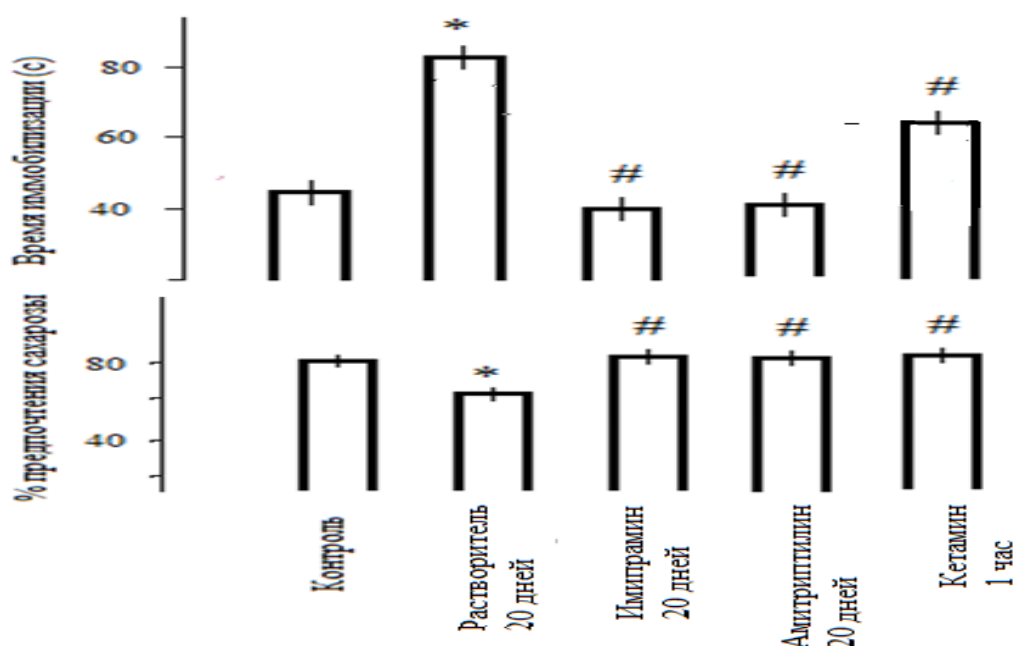


Рисунок 2 – Влияние хронического введения трициклических антидепрессантов и однократного введения кетамина на изменение времени иммобилизации и показатель предпочтения потребления раствора сахарозы при вызванных плавательным стрессом нарушениях поведения у крыс. Изменения достоверны относительно интактной группы (*) и групп с повреждающим воздействием (#) при $p < 0,05$

Однократное введение кетамина в дозе 5 мг/кг вызывало подобные традиционным антидепрессантам изменения поведения крыс (Рисунок 2). Поскольку воздействие хронического неизбежного плавательного стресса увеличивает время иммобилизации, но уменьшает предпочтение потребления сладкого раствора, и эти изменения ослабляются антидепрессантами, их можно оценить как проявления депрессивного поведения.

После 20 дней хронического введения диакаμφ уменьшал время иммобилизации от $70,2 \pm 3,6$ с до $41,6 \pm 3,9$ с и увеличивал показатель предпочтения потребления раствора сахарозы от $65,4 \pm 5,5\%$ до $84,5 \pm 4,2\%$ (Рисунок 3). Соединение R-86 также уменьшало время иммобилизации крыс до $50,6 \pm 3,3$ с против $83,4 \pm 3,0$ с, а показатель предпочтения потребления раствора сахарозы увеличивало до $76,7 \pm 2,9\%$ против $66,7 \pm 2,1\%$ (Рисунок 3).

Подобным действием обладал позитивный референтный препарат пирацетам. Однако негативный референтный препарат дексаметазон при субхроническом введении, напротив, усиливал вызываемые неизбежным плавательным стрессом нарушения поведения. Действительно, время иммобилизации крыс возрастало до $105,9 \pm 4,8$ с против $83,4 \pm 3,0$ с, а показатель предпочтения потребления сладкого раствора снижался до $46,5 \pm 2,4\%$ против $66,7 \pm 2,1\%$ (Рисунок 3).

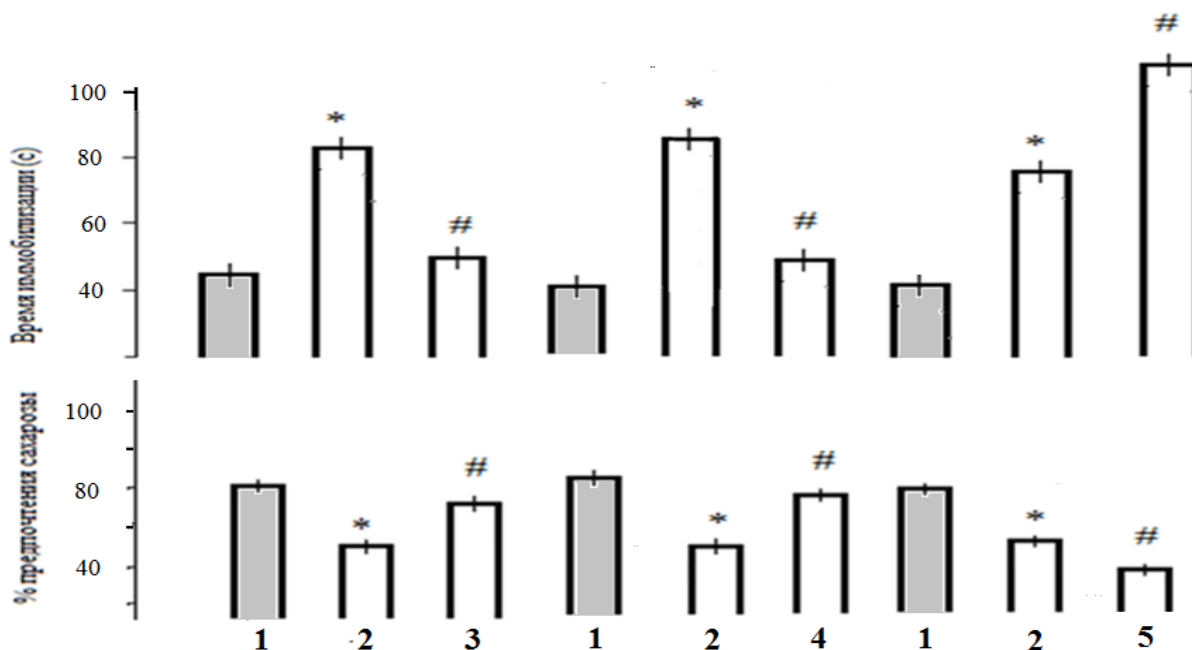


Рисунок 3 – Влияние хронического введения диакамфа и соединения R-86 в дозе 10 мг/кг и субхронического введения дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг на вызываемые плавательным стрессом изменения поведения крыс. 1 – исходный показатель; 2 – его изменения у крыс, которым вводили растворитель; 3 – диакамф 10 мг/кг; 4 – соединение R-86 10 мг/кг; 5 – дексаметазон 0,5 мг/кг

Исследование влияний используемых антидепрессантов и церебропротекторов на развитие депрессивного фенотипа поведения при хроническом воспалении показало, что на 20-й день после введения уксусной кислоты у крыс наблюдали выраженный депрессивный фенотип поведения: увеличение времени иммобилизации в тесте Порсолта до $117,4 \pm 6,2$ с против $59,4 \pm 3,4$ с у интактных животных, и уменьшение показателя предпочтения потребления раствора сахарозы от $81,9 \pm 1,9\%$ в контроле до $61,2 \pm 2,7\%$ (Рисунок 4).

При хроническом введении имипрамина и amitриптилина увеличенное хроническим воспалением время иммобилизации крыс снижалось до $45,0 \pm 1,3$ с и $47,2 \pm 2,3$ с, а показатели предпочтения потребления сладкого раствора возрастали до $84,2 \pm 4,1\%$ и $85,5 \pm 3,4\%$ соответственно (Рисунок 4). Через 1 час после однократного введения кетамина в дозе 0,5 мг/кг время иммобилизации уменьшалось до $63,3 \pm 5,2$ с, а характеризующий ангедонию показатель возрастал до $64,8 \pm 2,3\%$ против $51,7 \pm 2,4\%$ у получавших растворитель крыс (Рисунок 4).

На фоне депрессивного фенотипа поведения, вызванного у крыс хроническим воспалением, диакамф после 20 дней введения уменьшал время иммобилизации от $117,4 \pm 6,2$ с до $48,2 \pm 3,6$ с и увеличивал показатель предпочтения потребления раствора сахарозы от $61,2 \pm 2,7\%$ до $81,8 \pm 4,2\%$ (Таблица 1).

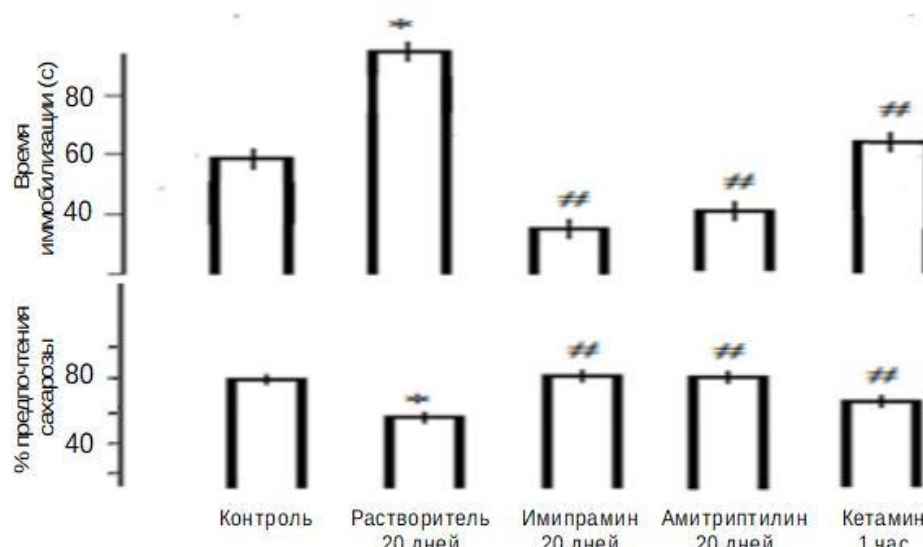


Рисунок 4 – Влияние хронического введения трициклических антидепрессантов и однократного введения кетамина на изменения времени иммобилизации и показатель предпочтения потребления раствора сахарозы при вызванных хроническим воспалением нарушениях поведения у крыс. Изменения достоверны относительно интактной группы (*) и групп с повреждающим воздействием (#) при $p < 0,05$

Препарат R-86 также уменьшал время иммобилизации крыс до $55,2 \pm 3,6$ с, а показатель предпочтения потребления раствора сахарозы увеличивал до $78,9 \pm 3,4\%$. Подобным действием обладал позитивный референтный препарат пирацетам (Таблица 1).

Таблица 1 – Влияние исследуемых веществ с церебропротективной активностью на нарушенные хроническим воспалением параметры поведения крыс при введении в течение 20 дней

Параметры	Введение растворителя	Введение диакамфа 10 мг/кг	Введение R-86 10 мг/кг	Введение пирацетама 100 мг/кг
Продолжительность иммобилизации (с)	$117,4 \pm 6,2$	$48,2 \pm 3,6\#$	$55,2 \pm 3,6\#$	$43,0 \pm 4,0\#$
% предпочтения потребления раствора сахарозы	$61,2 \pm 2,7$	$80,2 \pm 3,1\#$	$78,9 \pm 3,4\#$	$81,8 \pm 4,2\#$

– величины достоверно отличаются от повреждающего воздействия при $p < 0,05$.

С помощью анализа коэффициентов корреляции рангов по Спирмену выясняли вероятную функциональную связь между нейропротективной и

антидепрессивной активностью изучаемых веществ. Как следует из Таблицы 2 вызываемое исследуемыми веществами уменьшение времени иммобилизации крыс в тесте вынужденного плавания при вызванной неизбежным плавательным стрессом, но не хроническим воспалением поведенческой депрессии, обнаруживает достоверную корреляционную связь ($0,943$; $p < 0,05$) с их антиэксайтотоксическим действием.

Столь же тесная корреляционная связь выявлена между способностью исследуемых веществ ослаблять повреждение нейронов, вызываемое оксидативным стрессом, и уменьшением времени иммобилизации крыс и проявлений ангедонии при обеих формах поведенческой депрессии (Таблица 2).

Таблица 2 – Матрица коэффициентов корреляции рангов по Спирмену между церебропротективной и антидепрессивной активностью исследуемых веществ при поведенческой депрессии, вызванной плавательным стрессом (верхние цифры в каждой ячейке) и хроническим воспалением (нижние цифры в каждой ячейке)

Проявления поведенческой активности	Проявления церебропротективной активности		
	Ослабление эксайтотоксичности	Ослабление оксидативного стресса	Ослабление аноксических повреждений
Уменьшение времени иммобилизации	0,943* 0,829	0,943* 0,943*	-0,657 -0,829
Увеличение показателя предпочтения потребления раствора сахарозы	0,643 0,714	0,943* 0,943*	-0,820 -0,620

Для данной выборки достоверный на уровне $0,05$ коэффициент корреляции рангов равен $0,850$, где * - достоверный коэффициент.

В то же время, достоверная корреляционная связь между антианоксическим действием и способностью исследуемых веществ уменьшать время иммобилизации крыс и увеличивать показатель предпочтения потребления сладкого раствора отсутствует (Таблица 2). В исследованиях на прелимбической и передней поясной коре выявлены конкретные нейрональные механизмы, трансформирующие вызываемые оксидативным стрессом и эксайтотоксичностью повреждения нейронов, в развитие депрессивного фенотипа поведения.

Нарушения нейропластичности в пирамидных нейронах 2/3 и 5 слоев ПЛК и ППК при воздействии депрессогенной процедуры – хронического воспаления – проявляются снижением амплитуд ВПСП пирамидных нейронов 5 слоя ПЛК (Рисунок 5, кривые 1 и 2), что приводит к снижению суммационной способности синапсов и угнетению обработки информации. Также установлено ослабление Хеббовской синаптической пластичности, судя по угнетению развития длительной потенциации (ДП) синаптической передачи. Так, через 30 мин после стимуляции синаптических входов у контрольных животных

прирост амплитуды ВПСП составлял 35,4%, а на фоне хронического воспаления – 8,2% (Рисунок 5, справа). При развитии воспаления на фоне хронического введения антидепрессанта имипрамина и церебропротектора диакамфа наблюдали уменьшение степени угнетения амплитуд ВПСП пирамидных нейронов и восстановление развития ДП синаптической передачи (Рисунок 5).

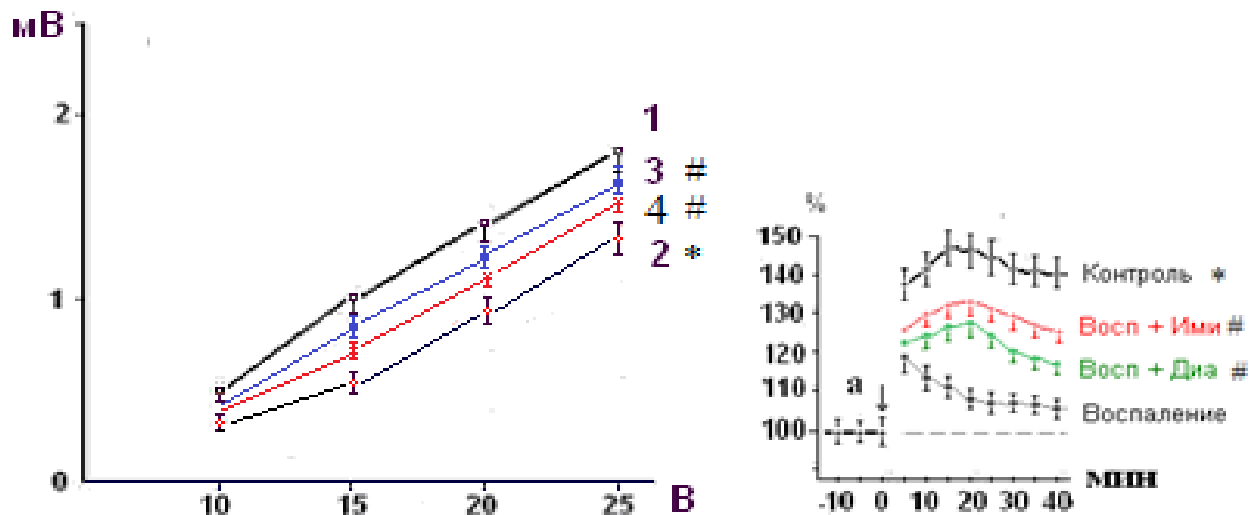


Рисунок 5 – Влияние хронического введения имипрамина и диакамфа в дозах 20 и 10 мг/кг, соответственно, на функциональные нарушения гомеостатической и Хеббовской пластичности пирамидных нейронов 5 слоя ПЛК при хроническом воспалении. Слева зависимость амплитуды пВПСП пирамидных нейронов (мВ) от интенсивности стимуляции в вольтах (В). 1 – контроль; 2 – воспаление; 3 и 4 то же на фоне имипрамина и диакамфа соответственно. Справа – изменения амплитуд пВПСП пирамидных нейронов во времени (минуты), а – исходная амплитуда пВПСП. Отличия от исходного уровня (*) и повреждающего воздействия (#) достоверны при $p < 0,05$

При депрессивном синдроме существенно возрастает функциональная связь между ростральной ППК и миндалинами только во время негативных самооценочных процессов (Cullen K. R. et al., 2010). Наблюдают также повышение функциональной активности и нарушение деактивации ростральной ППК и миндалин, что делает невозможной коррекцию негативных эмоциональных состояний. При вызываемом воспалением депрессивном фенотипе наблюдали увеличение амплитуд ВПСП пирамидных нейронов 2/3 слоев ППК, что способствует усилению суммации ВПСП и развитию застойного возбуждения нейронов (Рисунок 6, слева), но угнетению развития ДП синаптической передачи (Рисунок 6, справа). В то же время, введение антидепрессанта амитриптилина и нейропротектора соединения R-86 на фоне воспаления вызывало достоверно меньший прирост амплитуд ВПСП ассоциативных пирамидных нейронов ППК и способствовало восстановлению Хеббовской пластичности, усиливая развитие ДП синаптической передачи (Рисунок 6, справа).

Одним из способов лечения резистентных к фармакотерапии форм депрессии является усиление (аугментация) действия антидепрессантов, т. е. сочетание антидепрессантов с лекарственными препаратами, не относящимися к антидепрессантам. Поэтому мы попытались выяснить влияние исследуемых веществ, которые улучшают функциональное состояние мозга, на антидепрессивную активность антидепрессантов в условиях моделирования депрессивного фенотипа поведения, вызываемого хроническим плавательным стрессом и воспалением.

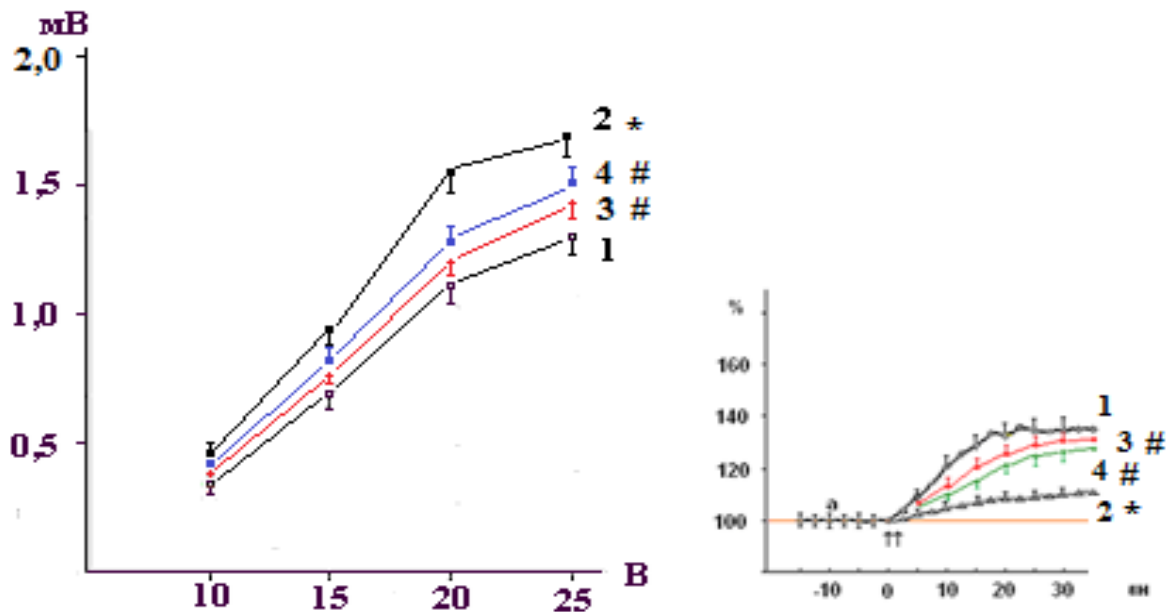


Рисунок 6 – Влияние хронического введения amitриптилина и соединения R-86 в дозах 20 и 10 мг/кг, соответственно, на функциональные нарушения гомеостатической и Хеббовской пластичности пирамидных нейронов 2/3 слоев ППК на фоне воспаления. Слева – изменения зависимости амплитуды пВПСП пирамидных нейронов от интенсивности стимуляции. 1 – контроль; 2 – воспаление; 3 и 4 то же на фоне amitриптилина и соединения R-86 соответственно. Справа – изменения амплитуд пВПСП пирамидных нейронов во времени (минуты), а – исходная амплитуда. Отличия от исходного уровня (*) и повреждающего воздействия (#) достоверны при $p < 0,05$

Хроническое введение имипрамина и amitриптилина в эффективных дозах 20 мг/кг крысам, подвергнутым воздействию хронического плавательного стресса, вызывало достоверное снижение времени иммобилизации животных, но и увеличение показателя предпочтения потребления раствора сахарозы. Введение же антидепрессантов в дозах 5 мг/кг (1/4 от предыдущих доз) крысам в тех же условиях не вызывало достоверных изменений исследуемых показателей (Рисунок 7). В то же время, совместное введение дробных доз – 1/4 дозы имипрамина + 1/2 дозы диакамфа или 1/4 дозы amitриптилина + 1/2 дозы соединения R-86 вызывало такой же или даже больший поведенческий эффект по сравнению с полной (20 мг/кг) дозой антидепрессантов (Рисунок 7). Это, в соответствии с законами общей фармакологии, указывает на потенцированный

синергизм (Харкевич Д. А., 2018). Также диакамф и соединение R-86 усиливали поведенческие эффекты быстродействующего антидепрессанта кетамина при вызванной неизбежным плавательным стрессом поведенческой депрессии. При совместном хроническом введении 1/4 дозы имипрамина (5 мг/кг) и 1/2 дозы диакамфа (5 мг/кг) наблюдали эффект меньший, нежели эффект от полной (20 мг/кг) дозы имипрамина по их влиянию на время иммобилизации, но эффект равнялся сумме эффектов обоих веществ. Т. е. в этом случае имел место аддитивный синергизм.

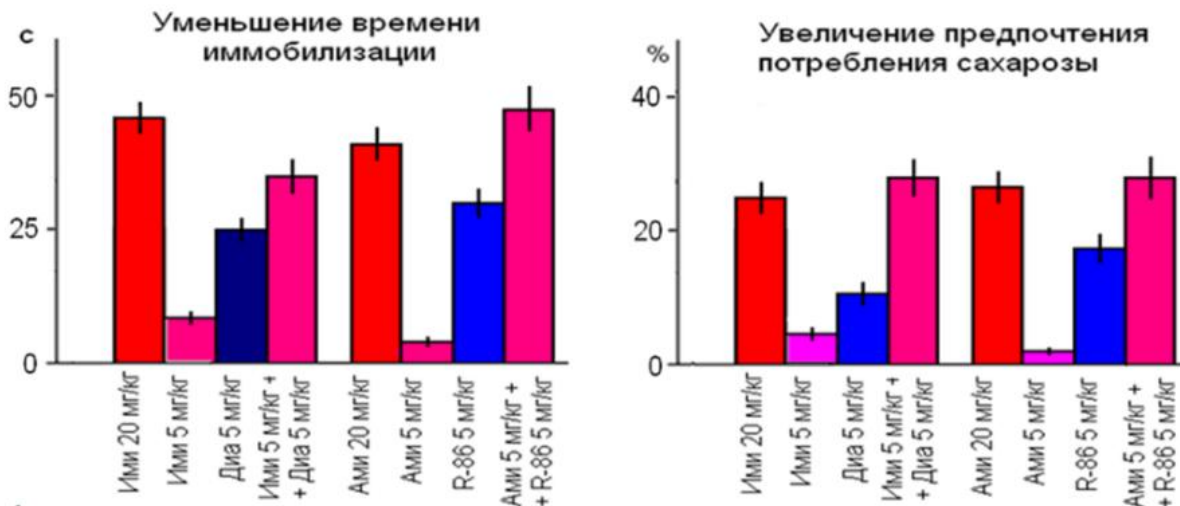


Рисунок 7 – Влияние совместного хронического введения неэффективных доз имипрамина (Ими) или амитриптилина (Ами) (5 мг/кг) + 1/2 эффективных доз (5 мг/кг) церебропротекторов диакамфа (Диа) или соединения R-86 на нарушенные хроническим неизбежным плавательным стрессом показатели поведения крыс. По вертикальной шкале слева – уменьшение времени иммобилизации в секундах, справа – увеличение показатель предпочтения потребления сахарозы в %

Подобные результаты были получены у крыс, подвергнутых воздействию хронического воспаления. При совместном хроническом введении 1/4 дозы амитриптилина (5 мг/кг) и 1/2 дозы соединения R-86 (5 мг/кг) наблюдали уменьшение времени иммобилизации крыс даже в большей степени, нежели от полной (20 мг/кг) дозы амитриптилина, что указывает на потенцированный синергизм. При совместном хроническом введении 1/4 дозы имипрамина и 1/2 дозы диакамфа, а также 1/4 дозы амитриптилина и 1/2 дозы соединения R-86 наблюдали такое же увеличение показателя предпочтения сахарозы, как и от полных (20 мг/кг) доз антидепрессантов. После воздействия хронического плавательного стресса и хронического воспаления на животных, которым вводили препараты сравнения были получены схожие результаты. Пирацетам, подобно соединению R-86, потенцировал влияние имипрамина на время иммобилизации и предпочтение потребления сахарозы. Все исследуемые вещества с церебропротективной активностью потенцировали поведенческие эффекты однократно вводимого антидепрессанта кетамина. Следовательно, вещества с церебропротективной активностью потенцируют антидепрессивное действие имипрамина, амитриптилина и кетамина при вызванной хроническим

воспалением и хроническим плавательным стрессом поведенческой депрессии у крыс.

Таким образом, при действии хронического стресса развиваются патологические процессы, приводящие к функциональным повреждениям пирамидных нейронов, проявляющимся нарушением гомеостатической и Хеббовской синаптической пластичности (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Схема патогенетических механизмов развития депрессивных расстройств

Полученные нами данные о том, что уменьшающие повреждение мозга церебропротекторы подобно антидепрессантам могут ослаблять некоторые проявления депрессии, подтверждают правоту и расширяют рамки нейропластической гипотезы патогенеза депрессии, и создают предпосылки для практического их использования.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании полученных в эксперименте результатов электрофизиологических, поведенческих и статистических методов исследования автором решена научная задача современной патологической физиологии – установлена патогенетическая роль хронического стресса и

воспаления в нарушении нейропластичности кортикальных нейронов в формировании депрессивного фенотипа поведения.

1. Исследуемые вещества обнаруживали церебропротективную активность, проявляющуюся ослаблением повреждения пирамидных нейронов гиппокампа эксайтотоксическим действием в 1,15–2,33 раза, оксидативным стрессом в 1,87–4,11 раза и процедурой аноксии/агликемии в 1,70–2,39 раза. Антидепрессанты более активно противодействовали оксидативным и эксайтотоксическим, а церебропротекторы – аноксическим повреждениям нейронов. Референтный препарат дексаметазон усиливал повреждающее действие на нейроны гиппокампа исследуемых процедур.

2. Антидепрессанты и церебропротекторы ослабляли проявления вызываемого плавательным стрессом депрессивного фенотипа поведения крыс – увеличение времени иммобилизации в тесте Порсолта в 1,43–2,86 и 1,56–2,01 раза и уменьшение предпочтения потребления сладкого раствора в 1,22–1,41 и 1,24–1,29 раз. Результаты корреляционного анализа показали, что развитие этого фенотипа поведения обусловлено оксидативными и эксайтотоксическими повреждениями лимбических структур мозга. Дексаметазон на 27,3–50,1% увеличивал проявления депрессивного фенотипа.

3. Корреляционный анализ связи между церебропротективной и антидепрессивной активностью исследуемых веществ показал, что развитие депрессивного фенотипа поведения на фоне хронического плавательного стресса или воспаления обусловлено оксидативными и эксайтотоксическими повреждениями вероятно лимбических структур мозга.

4. Патологические процессы – оксидативный стресс и эксайтотоксичность – вызывают нарушения гомеостатической и Хеббовской синаптической пластичности пирамидных нейронов основной лимбической структуры – префронтальной коры. Поскольку нарушения нейропластичности так же, как и нарушения поведения, пропорционально ослабляются антидепрессантами и церебропротекторами, можно думать, что именно нарушения нейропластичности является основой наблюдаемых депрессивных расстройств при используемых моделях поведенческой депрессии.

5. Церебропротекторы – соединение R-86, пирацетам и, в меньшей степени, диакамф потенцируют действие классических и быстродействующих антидепрессантов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Абрамец, И.И. Изменения нейрофизиологических параметров передней поясной коры крыс при экспериментальном депрессивном синдроме различного генеза / И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов, **Т.О. Зайка** // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – Т. 24, №2. – С.21–30. *(Диссертантом выдвинута идея и обоснована актуальность работы, проведен сбор и анализ материала, сформулированы выводы).*

2. Абрамец, И.И. Изменение пластических и релейных свойств глутаматергических синапсов в прелимбической коре крыс при поведенческой депрессии / И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов, **Т.О. Зайка** // Журнал Биомедицина. – 2016. – № 2. – С.22–31. *(Диссертант проанализировала результаты исследований проведенных на срезах гиппокампа крыс).*

3. **Зайка, Т.О.** Антидепрессантоподобное действие диакамфа при стресс-индуцируемой поведенческой депрессии / Т.О. Зайка, Д.В. Евдоким, И.И. Абрамец // Российский медико-биологический вестник им. Академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 3. – С.351–359. *(Диссертант выполнила исследования поведения на лабораторных животных, статистическую обработку данных).*

4. **Tamara O. Zayka.** Studies of the effect of cerebroprotective substances on the course of stress-induced behavioral depression / Tamara O. Zayka, Dmitriy V. Evdokimov, Igor I. Abramets // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol. 4(3). – P.43–48. DOI 10.3897/rpharmacology.4.29946. *(Диссертант выполнила исследования поведения на лабораторных животных, статистическую обработку данных, сформулированы выводы).*

5. **Зайка, Т.О.** Анализ нейрофизиологических и нейрохимических их механизмов субсиндромов поведенческого депрессивного синдрома / **Т.О. Зайка**, Д.В. Евдоким, И.И. Абрамец, Ю.В. Кузнецов // Научно-практический журнал Университетская клиника. 2019. – Т. 31, № 2. – С.66-79. *(Диссертантом выдвинута идея и обоснована актуальность работы, проведен сбор и анализ материала, сформулированы выводы).*

6. Igor I. Abramets. Piracetam potentiates neuronal and behavioral effects of ketamine / Igor I. Abramets, Yuriy V. Kuznetsov, Dmitriy V. Evdokimov, **Tamara O. Zayka** // Research Results in Pharmacology. – 2019. – Vol. 5(2). – P.49-55. *(Диссертант проанализировала результаты исследований проведенных на срезах гиппокампа крыс, провела анализ результатов исследования поведения животных).*

7. Абрамец, И.И. Исследования церебропротективной активности производных имидазола и индола и их влияния на эффекты антидепрессантов / И.И. Абрамец, **Т.О. Зайка**, Д.В. Евдоким, Ю.В. Кузнецов, Ю.В. Сидорова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2020. – № 1. – С.11–17. *(Диссертантом обоснована актуальность работы, проведен сбор и анализ материала, сформулированы выводы).*

8. **Зайка, Т.О.** Исследования функциональной связи между церебропротективной активностью и антидепрессивным действием различных веществ / Зайка Т.О., Ю.В. Кузнецов, Д.В. Евдокимов, Ю.В. Сидорова, И.И. Абрамец // Научно-практический журнал Университетская клиника. – 2021. – Т. 40, № 3. – С.25-34. *(Диссертантом установлена зависимость между церебропротективной активностью и антидепрессивным действием изучаемых веществ, сформулированы выводы)*

Публикации в других изданиях:

1. **Tamara O. Zayka.** Antidepressant-like effects of substances with cerebroprotective activity / Tamara O. Zayka, Dmitriy V. Evdokimov, Yulia V.

Sidorova, Igor I. Abramets, Sergey V. Nalotov.// Biological markers and guided therapy. – 2015. – Vol. 2, (1). – P.79–88.

2. **Зайка, Т.О.** Церебропротективное и антидепрессантоподобное действие производного оксиндола (соединение R-86) при вызванной плавательным стрессом поведенческой депрессии / Т.О. Зайка, И.И. Абрамец, Д.В. Евдокимов // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №3. – С.45–51.

3. **Зайка, Т.О.** Экспериментальные исследования взаимодействий веществ с церебропротективной активностью с имипрамином / Т.О. Зайка, Д.В. Евдокимов, И.И. Абрамец // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2018. – Т. 7, №3. – С.18–23.

Материалы конференций, конгрессов, форумов:

1. Евдокимов, Д.В. Особенности нейрохимических механизмов нейропротекторного действия диакамфа гидрохлорида / Д.В. Евдокимов, **Т.О. Зайка** // Материалы 77-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», посвященного 85-летию ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк. – 2015. – С.130.

2. **Зайка Т.О.**Выявление антидепрессантной активности у пираретама и диакамфа / Т.О. Зайка, Е.А. Селезнев, М.В. Сапьянная // Материалы 79-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», г. Донецк. – 2017. – С.502.

3. Бельских, Т.Н. Проявление антидепрессантоподобного действия у диакамфа при моделировании поведенческой депрессии / Т.Н. Бельских, Е.А. Селезнев, **Т.О. Зайка** // Материалы 80-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», г. Донецк. – 2018. – С.523–524.

4. **Зайка, Т.О.** Выявление антидепрессантных свойств у препарата R-86 / Т.О. Зайка, Е.А. Селезнев, Т.Н. Бельских // Материалы 80-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», г. Донецк. – 2018. – С.525–526.

АННОТАЦИЯ

Зайка Тамара Олеговна. Патогенетические основы фармакологической коррекции нарушений нейропластичности при моделировании депрессивных расстройств (экспериментальное исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2023.

В диссертационной работе автором решена актуальная научная задача патологической физиологии – выяснены патогенетические механизмы развития нарушений нейропластичности и поведения на моделях депрессивных расстройств для оптимизации их коррекции фармакологическими средствами.

Исследования выполнены на 260 половозрелых нелинейных крысах весом 180-220 г. Экспериментальные исследования включали: поведенческие, электрофизиологические, статистические исследования. В опытах на срезах гиппокампа крыс с помощью электрофизиологических методов выявляли способность производных бензимидазола – диакамфа, оксиндола – соединения R-86, референтного препарата пирацетама и антидепрессантов имипрамина, амитриптилина и кетамина ослаблять повреждения пирамидных нейронов области CA1, вызываемые аноксией/агликемией, оксидативным стрессом, эксайтотоксическим действием. На двух моделях депрессивных расстройств, вызванных хроническим воспалением мягких тканей спины и хроническим неизбежным плавательным стрессом, изучали влияние исследуемых веществ на время иммобилизации в тесте вынужденного плавания и показатель предпочтения потребления сладкого раствора. Установлено, что диакамф и соединение R-86 обнаруживали церебропротективную активность, ослабляя повреждения пирамидных нейронов гиппокампа аноксией/агликемией в 1,70–2,39 раза, эксайтотоксическим действием в 1,15–2,33 раза и оксидативным стрессом в 1,87–4,11 раза. Антидепрессанты более активно противодействовали оксидативным и эксайтотоксическим, а церебропротекторы – аноксическим повреждениям нейронов. Референтный препарат дексаметазон усиливал вызываемые оксидативным стрессом, эксайтотоксичностью и аноксией повреждения нейронов гиппокампа. В поведенческих исследованиях было выявлено, что антидепрессанты и церебропротекторы ослабляли проявления вызываемого плавательным стрессом депрессивного фенотипа поведения крыс – увеличение времени иммобилизации в тесте Порсолта в 1,43-2,86 и 1,56-2,01 раза и уменьшение предпочтения потребления сладкого раствора в 1,22-1,41 и 1,24-1,29 раза. Результаты корреляционного анализа показали, что развитие этого фенотипа поведения обусловлено оксидативными и эксайтотоксическими повреждениями лимбических структур мозга. Дексаметазон на 27,3–50,1% увеличивал проявления депрессивного фенотипа при поведенческой депрессии, обусловленной плавательным стрессом. Оксидативный стресс и эксайтотоксичность вызывают нарушения гомеостатической и Хеббовской синаптической пластичности пирамидных нейронов основной лимбической структуры – префронтальной коры. Нарушения нейропластичности и поведения пропорционально ослабляются антидепрессантами и церебропротекторами, это позволяет думать, что именно нарушения нейропластичности являются основой наблюдаемых депрессивных расстройств на используемых моделях поведенческой депрессии. В исследованиях выявлено, что соединение R-86, пирацетам и, в меньшей степени, диакамф потенцируют действие классических и быстродействующих антидепрессантов.

Ключевые слова: нейропластичность, аноксия, оксидативный стресс, эксайтотоксичность, поведенческая депрессия, церебропротекторы, антидепрессанты, аугментация.

ABSTRACT

Zaika Tamara Olegovna. Pathogenetic bases of pharmacological correction of neuroplasticity disorders in the modeling of depressive disorders (experimental study). – Manuscript.

Dissertation submitted for the Candidate of Medicine Degree in speciality 3.3.3 – pathological physiology. – State Educational Organisation of Higher Professional Education “M. Gorky Donetsk National Medical University” of the Public Health Ministry of Donetsk People's Republic, Donetsk, 2023.

In the dissertation, the author solved an actual scientific problem of pathological physiology – pathogenetic mechanisms of development of neuroplasticity and behavior disorders on models of depressive disorders were studied experimentally to optimize their correction by pharmacological agents. The 260 sexually mature mongrel rats weighing 180-220 g were involved in this study. Experimental studies included: behavioral, electrophysiological, statistical studies. The ability of benzimidazole derivatives – diacamf, oxindole – compound R-86, the reference drug of piracetam and the antidepressants imipramine, amitriptyline and ketamine to weaken damage to the pyramidal neurons of the CA1 region caused by anoxia/aglycemia, oxidative stress, excitotoxic action was revealed in the experiments on sections of the hippocampus of rats using electrophysiological methods. On two models of depressive disorders caused by chronic inflammation of the soft tissues of the back, unavoidable swimming stress, the impact of the studied substances on the time of immobilization in the forced swimming test and the indicator of preference for sweet solution consumption were studied. It was found that diacamf and compound P-86 showed cerebroprotective activity, attenuating damage to pyramidal neurons of the hippocampus by anoxia/aglycemia by 1.70–2.39 times, excitotoxic action by 1.15–2.33 times and oxidative stress by 1.87–4.11 times. Antidepressants counteracted oxidative and excitotoxic damages, and cerebroprotectors – anoxic damage to neurons. The reference drug dexamethasone increased damage to hippocampal neurons caused by oxidative stress, excitotoxicity and anoxia. In behavioral studies, it was revealed that antidepressants and cerebroprotectors weakened the manifestations of the depressive phenotype of rat behavior caused by swimming stress – an increase in the immobilization time in the Porsolt test by 1.43-2.86 and 1.56-2.01 times and a decrease in the preference for sweet solution consumption by 1.22-1.41 and 1.24-1.29 times. The results of correlation analysis showed that the development of this phenotype of behavior is caused by oxidative and excitotoxic damage to limbic structures of the brain. Dexamethasone increased the manifestations of the depressive phenotype by 27.3–50.1% in behavioral depression caused by swimming stress. Oxidative stress and excitotoxicity cause violations of homeostatic and Hebbian synaptic plasticity of pyramidal neurons of the main limbic structure – the prefrontal cortex. Disorders of neuroplasticity and behavior are proportionally weakened by antidepressants and cerebroprotectors, which suggests that it is disorders of neuroplasticity that are the basis of the observed depressive disorders in the models of behavioral depression used. Studies have revealed that the compound R-86, piracetam and to a lesser extent diacamf potentiate the action of classical and fast-acting antidepressants.

Keywords: neuroplasticity, anoxia, oxidative stress, excitotoxicity, behavioral depression, cerebroprotectors, antidepressants, augmentation.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

BDNF	– нейротропный фактор мозга
CA1	– отдел гиппокампа (Cornu Ammonu)
в/б	– внутривенное введение
ДП	– длительная потенция синаптической передачи
ДГ	– дорсальный гиппокамп
ИЛ	– интерлейкин
мПФК	– медиальная префронтальная кора
пВПСР	– популяционный возбуждающий постсинаптический потенциал
ПЛК	– прелимбическая кора
ППК	– передняя поясная кора