

АНТИДЕПРЕССАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АДАМАНТАНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГАМК НА МОДЕЛИ СОЦИАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ

¹Ковалев Н.С., ¹Бакулин Д.А., ¹Куркин Д.В., ¹Абросимова Е.Е., ¹Саблина Л.А.,
¹Воронцов М.Ю., ¹Фомичев Е.А., ¹Тюренков И.Н., ²Климочкин Ю.Н., ²Бормашева К.М.,
²Каримова А.Ю., ²Ткаченко И.М.

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, НЦИЛС, Волгоград, e-mail: kovalev.volgmed@gmail.com;

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Самара

Цель исследования – изучить выраженность антидепрессантного действия адамантанового производного ГАМК на модели социальной депрессии. Формирование депрессии осуществляли в модели социального стресса на самцах мышей. После 10 дней моделирования у животных оценивали выраженность тревожно-депрессивного состояния в следующих стандартных поведенческих тестах: Социальное взаимодействие, Приподнятый крестообразный лабиринт, Плавание по Porsolt и Подвешивание мышей за хвост. После тестирования животных распределяли в группы, а затем в течение 10 дней им вводили 0,9 % раствор NaCl (контроль), адамантановое производное ГАМК или имипрамин, при этом моделирование депрессивно-подобного состояния не прекращали. На заключительном этапе тестирование животных повторяли. У животных контрольной группы было выявлено статистически значимое повышение тревожности и выраженности поведенческого отчаяния в сравнении с интактной группой, а также выраженное снижение социализации. В группах, животным которых вводили адамантановое производное ГАМК или имипрамин, отмечалась значительно меньшая выраженность признаков депрессии, при этом под влиянием производного ГАМК отмечали более низкий уровень тревоги и лучшие показатели социализации. Исследуемое адамантановое производное ГАМК при курсовом введении животным с депрессией, вызванной 20-дневной социальной конфронтацией, сопоставимо с имипразином устраняло проявление депрессии и более выраженно снижало тревогу и нормализовало социализацию депрессивированных животных.

Ключевые слова: депрессия, стресс, ГАМК, адамантан, антидепрессанты, имипрамин

ANTIDEPRESSANT EFFECT OF ADAMANTANE DERIVATIVE OF GABA ON A SOCIAL MODEL OF DEPRESSION

¹Kovalev N.S., ¹Bakulin D.A., ¹Kurkin D.V., ¹Abrosimova E.E., ¹Sablina L.A.,
¹Vorontsov M.Yu., ¹Fomichev E.A., ¹Tyurenkov I.N., ²Klimochkin Yu.N., ²Bormasheva K.M.,
²Karimova A.Yu., ²Tkachenko I.M.

¹Volgograd State Medical University, Scientific Center for Innovative Medicines, Volgograd, e-mail: kovalev.volgmed@gmail.com;

²Samara State Technical University, Samara

Study the antidepressant effect of the adamantane derivative of GABA on a model of social depression. The formation of a depression was carried out in a model of social stress on male mice. After 10 days, the animals were evaluated for the severity of depressive state in the tests: Social Interaction, Elevated Plus Maze, Porsolt Forced Swimming, Tail Suspension tests. After testing, the animals were divided into groups, and then within 10 days they were injected with 0.9% NaCl solution, adamantane derivative of GABA, imipramine, while the social stress was not stopped. At the final stage, the animals were tested again. In animals of the control group, a statistically significant increase in anxiety and severity of behavioral despair was revealed in comparison with the intact group, as well as a pronounced decrease in socialization. In the groups, animals which were injected with adamantane derivative of GABA or imipramine, there was a significantly lower severity of signs of depression, while under the influence of the derivative of GABA, a lower level of anxiety and better indicators of socialization were noted. The studied adamantane derivative of GABA, when administered in a course to animals with depression caused by 20-day social confrontation, comparable to imipramine eliminated the manifestation of depression and more pronouncedly reduced anxiety and normalized the socialization of depressed animals.

Keywords: depression, stress, GABA, adamantane, antidepressants, imipramine

Депрессия – одно из самых распространённых психических заболеваний, от которого страдает около 264 млн чел. во всем мире. Как самостоятельная патология, так и в сочетании с тревожными расстройствами депрессия ухудшает качество жизни и способствует прогрессированию соматических заболеваний или значительно отягощает их течение. В современном мире стрессоры социального происхождения играют основную роль в психопатологии человека. Конкуренция в социальной среде постоянно растёт и нередко сочетается с социальной изоляцией, которая вызывает стойкие психонейроэндокринные эффекты, приводящие к депрессии. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет можно поставить депрессивные расстройства в один ряд с сосудистыми и онкологическими заболеваниями по числу смертности населения [1, 2].

Современная неврология и психиатрия располагают широким арсеналом психотропных средств, однако проблема фармакотерапии депрессии и сопутствующих ей тревожных расстройств до сих пор не решена. Назначаемые антидепрессанты и транквилизаторы имеют ряд недостатков: возможен длительный латентный период формирования терапевтического эффекта, а также его недостаточная широта и стойкость, риск токсических эффектов при передозировке, высокая вероятность развития побочных эффектов, что часто становится причиной отказа от назначаемой терапии [3]. Эти факторы делают актуальными поиск и разработку психотропных препаратов, обладающих поливалентным действием, сочетающих собственно антидепрессивную активность со способностью устранять тревожную симптоматику, положительно влиять на интеллектуально-мнестические функции пациента, с быстрым развитием психотропного эффекта и достаточной терапевтической широтой [4].

Альфа-аминокислоты и их циклические производные (ГАМК, глутамат и др.) используются как базовые структуры, при модификации которых создаются биологически активные вещества с большим терапевтическим потенциалом [5, 6]. Введение структурного фрагмента адамантана в молекулы физиологически активных соединений во многих случаях увеличивает их биодоступность. Фрагмент адамантана как привилегированная структура встречается во многих лекарственных препаратах и лекарственных кандидатах. По результатам предыдущих исследований нами было выявлено новое адамантановое производное ГАМК – соединение ВКМ-22, обладающее выраженной антидепрессантной и анксиолитической активностью и низкой токсичностью, что делает его перспективным для дальнейшего изучения.

Цель исследования – изучить выраженность антидепрессантного действия адамантанового производного ГАМК на модели социальной депрессии.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на мышах-самцах линии СВА/лас (6–7 мес., 25–30 г), «Питомник лабораторных животных «Рапполово», д. Рапполово, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., Россия. Содержание животных и все манипуляции с ними выполняли с соблюдением всех правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33044-2014.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (Региональный исследовательский этический комитет Волгоградской области, регистрационный номер: ИРБ 00005839 IORG 0004900 (OHRP),) (справка № 2021/034 от 19.04.2021). Количество животных в группе ($n = 10$) соответствовало рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств [7].

Обоснование выбора модели

Существует сложность в моделировании депрессивного состояния на лабораторных животных, которое бы включало весь спектр психических нарушений, характерных для человека. Например, невозможно смоделировать и вызвать мысли о неминуемой смерти у животных, подтолкнуть их к попытке самоубийства, и поэтому существует множество моделей депрессивно-подобных состояний. Помимо использования ряда стрессогенных факторов (эпизодическая пищевая или водная депривация, тряска или наклон клетки, смачивание подстилки, иммобилизация, повышение или понижение температуры, изоляция, световое/шумовое воздействие и др.), меняющихся по стохастической схеме (непредсказуемый стресс), как основной фактор стрессирования с не меньшей эффективностью можно использовать варианты зоосоциальных конфликтов, основанных на естественной агрессии. В лабораторных условиях агрессия животного является основным способом формирования иерархии доминирования, свойственной животному, находящемуся в ограниченном пространстве домашней клетки. Ссаживание двух животных (особенно самцов) из разных клеток провоцирует формирование нестабильности и агрессии в социальной группе. Следствием агрессивного поведения доминирующей особи является формирование острого стресса и депрессивного состояния у побежденного животного, что может лежать в основе модели социальной депрессии [8].

Подготовка животных к эксперименту

Для моделирования социальной депрессии по методике Н.Н. Кудрявцевой использовали специальные клетки, предварительно разделённые на две равные части прозрачным барьером со сквозными отверстиями, предотвращающими физический контакт

между особями, но позволяющими грызунам слышать, видеть и чувствовать запахи друг друга [8].

Перед проведением эксперимента предварительно осуществлялся отбор животных «агрессоров» – победителей и «побеждённых» – стабильно терпящих поражение. Для этого мышь из одной клетки (потенциальное «побеждённое» животное) перемещали в домашнюю клетку другой особи (потенциальный «агрессор») с целью оценить характер их взаимодействия. В результате были сформирована группа «агрессоров» – животных, которые активно защищали территорию домашней клетки, проявляя агрессивные действия в отношении «чужака» (30 особей из 75), и группу «побеждённых» – животных, которые после помещения в чужую клетку пытались избежать схватки и не проявляли активных попыток нападения на особей-хозяев, таковых оказалось около 30 из 32.

После формирования пула животных-победителей с предварительным статусом «агрессор» на трое суток перемещали в собственную половину экспериментальной клетки, куда предварительно были помещены опилки и материалы, необходимые для обогащения среды и строительства домиков (гнезд). Животные с предварительным статусом «жертва» были возвращены в свою домашнюю клетку до начала эксперимента.

Моделирование депрессивного состояния

Ежедневно в первой половине дня, на протяжении 10 суток «побеждённых» животных перемещали в соседнюю клетку к ранее неизвестному агрессору с последующим удалением разделяющего их друг от друга барьера, что провоцировало агрессора защищать собственную территорию от чужака и вступать с ним в физические конфронтации, продолжительность которых была фиксирована: 10 минут. Если физические конфронтации продолжались непрерывно в течение 3 минут, то экспериментатор прекращал физическое взаимодействие между агрессором и жертвой, устанавливая разделяющую перегородку для предотвращения чрезмерного травмирования животных (рис. 1).

Оценка выраженности депрессивного состояния

Депрессивные состояния у животных характеризуются тревожностью, снижением двигательной активности, снижением реакции на внешние стимулы. Для подтверждения наличия депрессивно-подобного состояния на десятые сутки проводили серию поведенческих тестов (рис. 1): поведенческое отчаяние оценивали в тестах Принудительное плавание по Porsolt и Подвешивание мышей за хвост (ПМХ), социализацию животных оценивали в тесте Социального взаимодействия, выраженность тревоги определяли в тесте Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) [9, 10].

В дальнейшем проводили курс лечения длительностью 10 дней (за 60 мин до манипуляций с животными) на фоне продолжения социальных конфронтаций. Для этого

были сформированы следующие экспериментальные группы: «Интакт» (n = 10) и «Депрессия + физ. раствор» (n = 10) – 0,9 % раствор NaCl, «Депрессия + ВКМ-22» (n = 10) – ВКМ-22 (14 мг/кг), «Депрессия + Имипрамин» (n = 10) – Имипрамин (15 мг/кг). Доза исследуемого соединения была выбрана как наиболее эффективная по результатам предыдущих исследований, доза имипрамина – выбрана по литературным данным [11]. После курсовой терапии состояние животных повторно оценивали в указанных выше поведенческих тестах в той же последовательности с целью оценки эффективности лечения. Схематично дизайн исследования представлен на рис. 1.

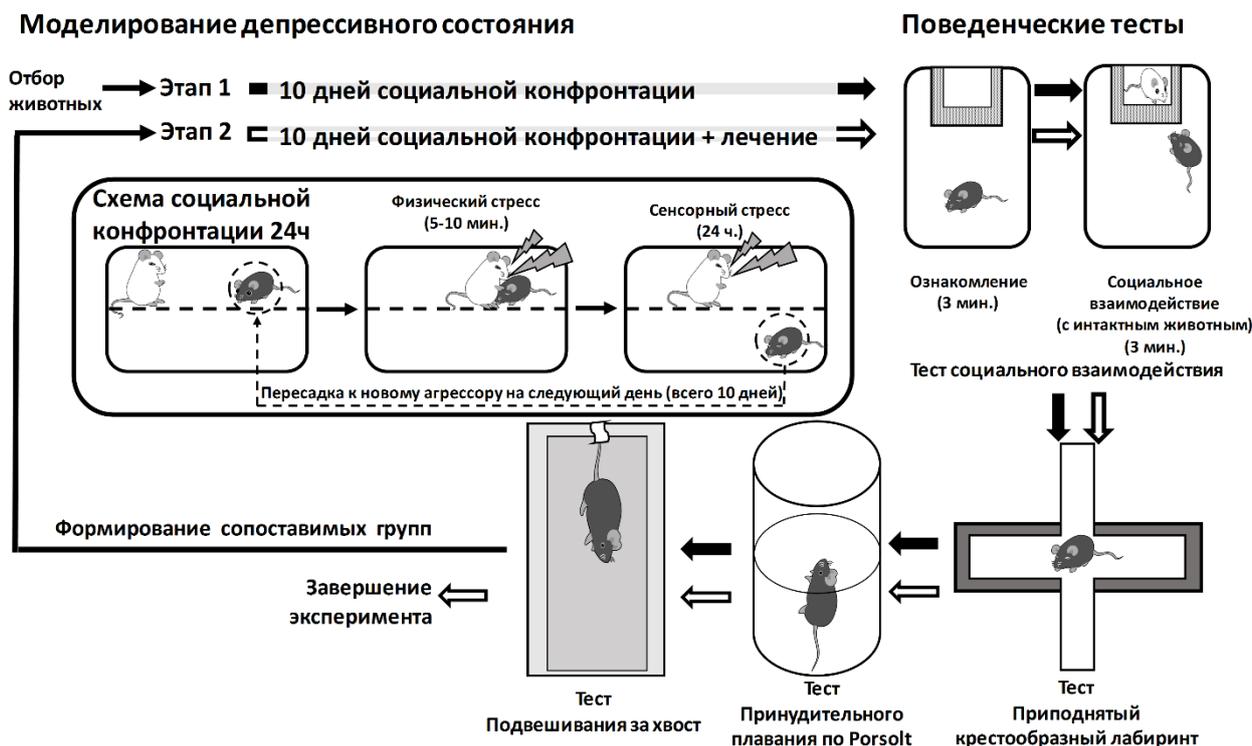


Рис. 1. Дизайн моделирования социальной депрессии

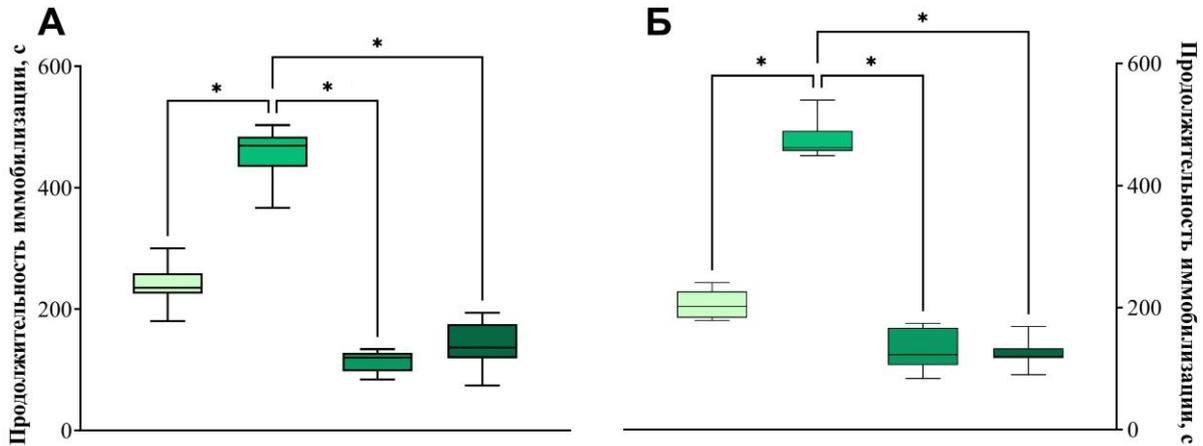
Статистическую обработку данных проводили в Prism 6. Тип распределения определяли с использованием критерия Шапиро – Уилка, сравнение групп осуществляли по критериям Краскела – Уоллиса и Дана. Данные представлены в виде среднего медианы и интерквартильного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

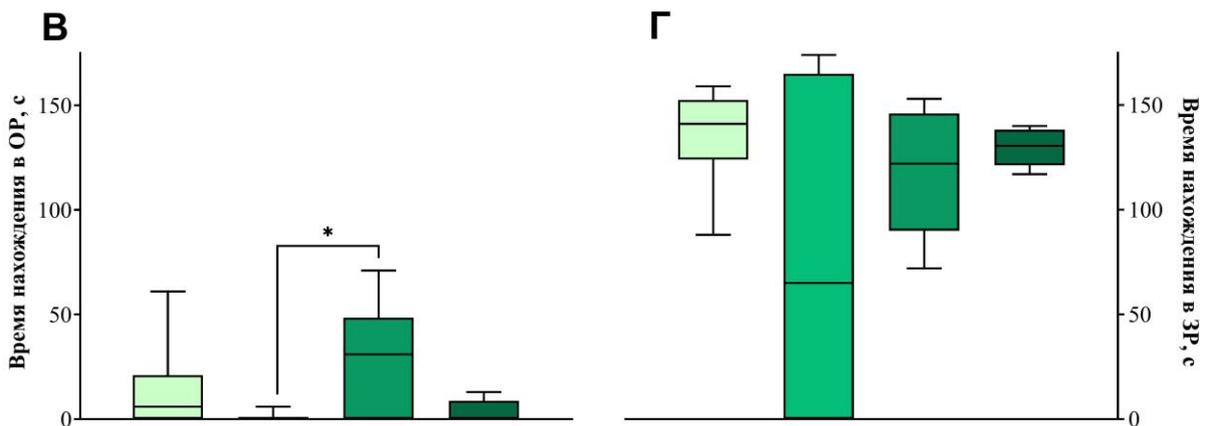
В тестах ПМХ и Принудительное плавание по Porsolt продолжительность иммобилизации в группе «Депрессия + физ. раствор» статистически значимо превышала ($p < 0,05$) таковую в интактной группе соответственно, что свидетельствует о наличии выраженного поведенческого отчаяния (рис. 2, А и Б). Продолжительность иммобилизации в тесте ПМХ у групп животных, получавших ВКМ-22 и имипрамин, была также статистически значимо меньше ($p < 0,05$), чем у животных с депрессией. В тесте Принудительного

плавания по Porsolt в группах животных, получавших ВКМ-22 и имипрамин, продолжительность иммобилизации была меньше относительно группы «Депрессия + физ. раствор» в 4 и 3 раза соответственно ($p < 0,05$), что указывает на наличие сопоставимой антидепрессантной активности у исследуемого соединения и имипрамина.

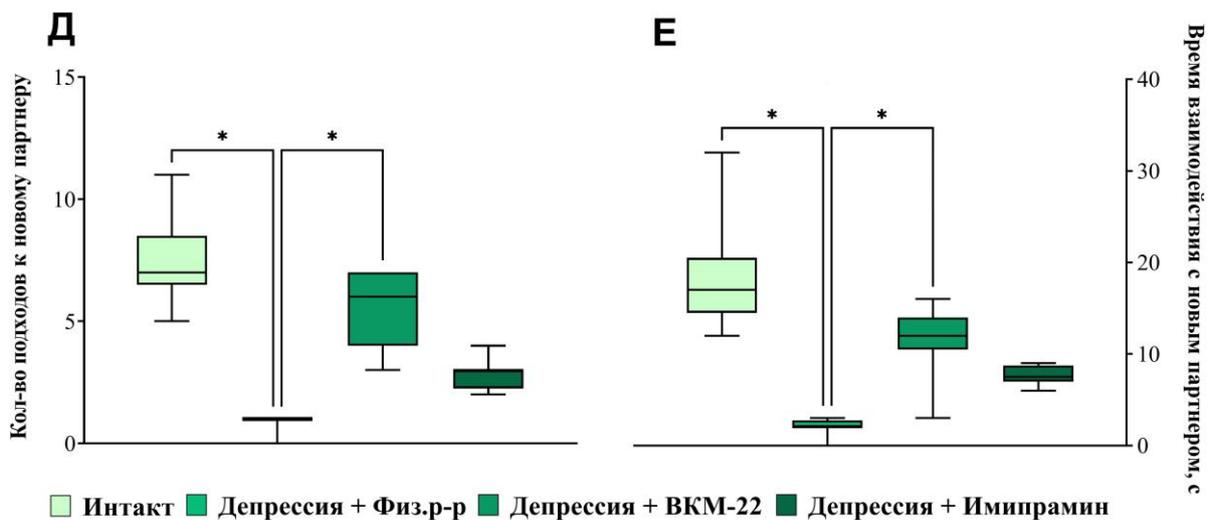
Оценка выраженности депрессии в тестах Принудительное плавание по Porsolt и Подвешивание за хвост



Оценка выраженности тревоги в тесте Приподнятый крестообразный лабиринт



Оценка социализации в тесте Социальное взаимодействие



■ Интакт ■ Депрессия + Физ.р-р ■ Депрессия + ВКМ-22 ■ Депрессия + Имипрамин

Рис. 2. Показатели поведения животных в тесте (А) Принудительное плавание по Porsolt, (Б) Подвешивание за хвост, (В, Г) Приподнятый крестообразный лабиринт и (Д, Е) Социальное взаимодействие

Примечание: ОР – открытый рукав установки; ЗР – закрытый рукав установки;

* – различия статистически значимы относительно группы «Депрессия + физ. раствор» при $p < 0,05$

В тесте ПКЛ животные с депрессией, которым в качестве лечения вводили физиологический раствор, длительное время пребывали в закрытых рукавах (ЗР) установки (потенциально безопасной зоне) и практически не выходили в открытые рукава (ОР) (рис. 2, В и Г). Животные, получавшие ВКМ-22, проводили значительную часть времени в открытых рукавах установки в сравнении с группой «Депрессия + физ. раствор» ($p < 0,05$), что указывает на более низкий уровень тревожности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что адамантановое производное ГАМК в отличие от имипрамина обладает не только антидепрессантной, но и противотревожной активностью.

В тесте Социального взаимодействия (рис. 2, Д и Е) животные группы «Депрессия + физ. раствор» в 8 раз реже совершали подходы к новому партнёру, а продолжительность взаимодействия между особями была в 9 раз короче в сравнении с интактной группой животных. Животные, которым вводили имипрамин, совершали в 3 раза больше подходов и в 3 раза дольше пребывали рядом с новым партнёром относительно группы «Депрессия + физ. раствор».

У животных, получавших соединение ВКМ-22, количество подходов и время пребывания вблизи новой особи было статистически значимо больше, чем получавших имипрамин ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности исследуемого соединения, что проявляется в улучшении социализации животных и более эффективном стирании негативных воспоминаний взаимодействия с другими особями в сравнении с имипрамином.

Заключение

Исследуемое адамантановое производное ГАМК соединение ВКМ-22, при курсовом введении в условиях модели «социальной депрессии» существенно снижало проявление депрессивного синдрома, восстанавливало двигательную активность, уменьшало тревогу на уровне сопоставимом с препаратом сравнения – имипрамином, а также нормализовало социализацию депрессированных животных, превосходя его по выраженности действия

Список литературы

1. Hoying J., Melnyk B.M., Hutson E., Tan A. Prevalence and correlates of depression, anxiety, stress, healthy beliefs, and lifestyle behaviors in first-year graduate health sciences students. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2020. Vol. 17. No 1. P. 49–59.
2. Тюренков И.Н., Филина И.С., Гумилевский Б.Ю., Волотова Е.В., Бакулин Д.А. Влияние иммунизации на адаптационные механизмы при хроническом стрессировании животных // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 7–2. С. 368–371.
3. Sabella D. Antidepressant Medications. *Am J Nurs.* 2018. Vol. 118. No 9. P. 52–59.
4. Спасов А.А., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Таран А.С., Нурмагомедова Б.Р., Скрипка М.О., Кузьменко Т.А., Морковник А.С., Диваева Л.Н. Антидепрессивная активность и потенциальные механизмы действия производного диазепинобензимидазола ДАБ-19 // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020. Т. 83. № 4. С. 31–36.
5. Gajcy K., Lochyński S., Librowski T. A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. No 22. P. 2338–2347.
6. Тюренков И.Н., Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Волотова Е.В. Изучение нейропротекторного действия нового производного глутаминовой кислоты – нейроглутама при фокальной ишемии мозга у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2014. Т. 77. № 9. С. 8–12.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.
8. Kovalenko I.L., Galyamina A.G., Smagin D.A., Michurina T.V., Kudryavtseva N.N., Enikolopov G. Extended effect of chronic social defeat stress in childhood on behaviors in adulthood. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. No 3. P. e91762.
9. Султанова К.Т., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., Мирошников М.В., Морковина Я.В., Анисимова В.А., Морковник А.С. Анксиолитические свойства соединения РУ-31 // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2018. № 3 (67). С. 28–32.
10. Вигоров А.Ю., Краснов В.П., Низова И.А., Садретдинова Л.Ш., Левит Г.Л., Матвеева Т.В., Слепухин П.А., Бакулин Д.А., Ковалев Н.С., Тюренков И.Н., Чарушин В.Н. Синтез и исследование психотропных свойств 1-замещенных 4-амино-5-оксопролинов // *Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах.* 2020. Т. 494. № 1. С. 9–14.
11. Ramirez K., Sheridan J.F. Antidepressant imipramine diminishes stress-induced inflammation in the periphery and central nervous system and related anxiety- and depressive- like behaviors. *Brain Behav Immun.* 2016. Vol. 57. P. 293–303.