

Исследования церебропротективной активности производных имидазола и индола и их влияния на эффекты антидепрессантов

Абрамец И. И., Зайка Т. О., Евдокимов Д. В., Кузнецов Ю. В., Сидорова Ю. В.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Аннотация. *Актуальность.* Лечение депрессивных расстройств недостаточно эффективно. Для повышения эффективности лечения используют эмпирически подобранные комбинации антидепрессантов с препаратами лития и другими, которые помимо психофармакологической обладают и церебропротективной активностью. *Цель.* Изучение спектров церебропротективной активности производных бензимидазола – диакамфа и пирроло-оксиндола – соединения Р-86, а также препарата сравнения пиррацетама и их влияния на способность антидепрессантов ослаблять проявления вызванной хроническим воспалением поведенческой депрессии. *Методы.* В опытах *in vitro* на срезах дорсального гиппокампа с помощью электрофизиологических методов исследовали влияние вводимых в течение 10 дней диакамфа, соединения Р-86 и пиррацетама на вызываемые аноксией/агликемией, 1 мМ Н₂О₂ и 50 мкМ N-метил-D-аспартата повреждения пирамидных нейронов. В опытах *in vivo* моделировали вызываемую хроническим воспалением поведенческую депрессию и исследовали влияние диакамфа, соединения Р-86 и пиррацетама на вызываемые антидепрессантами ослабления основных проявлений поведенческой депрессии. *Результаты.* Установлено, что хроническое в/б введение крысам диакамфа и соединения Р-86 в дозе 10 мг/кг, и пиррацетама в дозе 100 мг/кг ослабляло повреждения пирамидных нейронов дорсального гиппокампа, вызываемые аноксией/агликемией, оксидативным стрессом и N-метил-D-аспартатом, т. е. вещества обладают церебропротективной активностью. В поведенческих опытах исследуемые вещества потенцировали влияние имипрамина, амитриптилина и кетамина на время иммобилизации крыс и показатель предпочтения раствора сахарозы при вызванной хроническим воспалением поведенческой депрессии. *Заключение.* Вещества с церебропротективной активностью потенцируют эффекты традиционных и быстродействующих антидепрессантов.

Ключевые слова: церебропротекторы; антидепрессанты; взаимодействие; поведенческая депрессия

Для цитирования:

Абрамец И.И., Зайка Т.О., Евдокимов Д.В., Кузнецов Ю.В., Сидорова Ю.В. Исследования церебропротективной активности веществ и их влияния на эффекты антидепрессантов. // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2020. – № 1. – С. 18–24. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-18-24

Researches of the imidazole and indole derivatives cerebroprotective activity and its impact on effects of antidepressants

Abramets II, Zayka TO, Evdokimov DV, Kuznetsov YV, Sidorova YV
SEO HPE "M. Gorkiy Donetsk's National Medical University", Donetsk

Abstract. *Background.* Treatment of depression disorders is insufficiently effectively. It uses for increasing of treatment efficiency empirical selected combinations of antidepressants with preparations of lithium and certain others, which possess cerebroprotective aside from psychopharmacological activity. *Purpose.* A study the spectrums of cerebroprotective activity of derivatives of benzimidazole – diacamph and of pyrrolo-oxindole – substance R-86 and referent preparation piracetam as well as its impact on ability of antidepressants to weaken the manifestation of behavioral depression evoked by chronic inflammation. *Methods.* It was investigated on slices of dorsal hippocampus *in vitro* by means of electrophysiological methods the impact of administrated during 10 days diacamph, substance R-86 and piracetam on evoked by deprivation of oxygen and glucose, 1 mM H₂O₂ and 50 μM N-methyl-D-aspartate damages of pyramidal neurons. It was simulates in experiments *in vivo* behavioral depression evoked by chronic inflammation and researched impact of diacamph, substances R-86 and piracetam on evoked by antidepressants weakening of behavioral depression main manifestations. *Results.* It was ascertained, that chronic i/p administration diacamph, substance R-86 (10 mg/kg) and piracetam (100 mg/kg) rats reduced damages of hippocampal pyramidal neurons evoked by oxygen/glucose deprivation, oxidative stress and N-methyl-D-aspartate, i. e. drugs possess by cerebroprotective activity. In behavioral experiments investigate potentiating influence of diacamph and substance R-86 on affected imipramine, amitriptyline and ketamine duration of immobilization and marker of preference sucrose solution in rat behavioral depression evoked by chronic inflammation. *Conclusion.* Drugs with cerebroprotective action potentiate effects of traditional and fast-acting antidepressants.

Keywords: cerebroprotectors; antidepressants; interaction; behavioral depression

For citations:

Abramets II, Zayka TO, Evdokimov DV, Kuznetsov YV, Sidorova YV. Researches of the drugs cerebroprotective activity and it impact on effects of antidepressants. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2020;(1):18–24. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-1-18-24

Введение

Лечение большого депрессивного расстройства (в дальнейшем депрессия) является довольно сложной задачей. Действительно, при использовании наиболее популярных в настоящее время антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – терапевтический эффект развивается у 1/3 больных после нескольких недель систематического введения препаратов; у другой 1/3 больных ослабление симптомов депрессии требует введения антидепрессантов на протяжении многих месяцев или года; наконец, оставшаяся 1/3 больных вообще не реагирует на введение двух или более антидепрессантов первой линии [1]. Низкая эффективность фармакотерапии депрессии обусловлена несколькими моментами. Во-первых, у каждого больного имеется индивидуальный набор синдромов и субсиндромов (эндофенотипов), формирующих общую картину заболевания и обладающих разной чувствительностью к действию одного и того же антидепрессанта [2, 3]. Во-вторых, экспериментальные данные указывают на то, что в основе заболевания лежит атрофия нейронов в кортикальных и лимбических структурах мозга, которые контролируют эмоции и настроение. Эти атрофические изменения проявляются уменьшением объёма пирамидных нейронов, упрощением ветвления дендритов, снижением количества дендритных шипиков и, следовательно, синапсов и уменьшением объёма коры и лимбических структур [4, 5]. Следовательно, для восстановления исходной структуры нейронов на фоне фармакотерапии требуется время.

Эффективность терапии антидепрессантами снижается при затяжном или хроническом типе течения депрессивного синдрома с циркулярностью в ремиссиях и медленно нарастающей прогрессивностью. Коррекция резистентности к антидепрессантам является достаточно сложной задачей. Наиболее часто предлагается применение комбинированной терапии с добавлением или ещё одного антидепрессанта («двойная терапия»), либо препарата из другой группы, усиливающего эффект основного антидепрессанта (усиленная терапия, аугментация). При двойной терапии к ранее применяемому добавляют другой антидепрессант, причём механизм действия последнего по возможности не должен перекрываться с механизмом действия первого. Усиленная терапия подразумевает добавление другого вещества, которое само по себе не используют в качестве специфического средства для лечения депрессии, но способно усилить действие принимаемого антидепрессанта. В качестве средств, усиливающих действие антидепрессантов, используют эмпирически подобные препараты лития, противосудорожные – вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин и атипичные антипсихотики – оланзапин, респиридон [6, 7]. Существенно, что перечисленным препаратам,

помимо их психофармакологической активности, присуще церебропротективное действие [8].

Мы попытались выяснить, способны ли фармакологические вещества с установленной церебропротективной активностью (диакамф и соединение Р-86) усиливать действие традиционных (имипрамин, амитриптилин) и быстродействующих (кетамин) антидепрессантов при вызванной хроническим воспалением мягких тканей спины поведенческой депрессии у крыс.

Материалы и методы

Реактивы

Диакамф – (±)-цис-3-(2'-бензимидазол)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой кислоты гидрохлорид, соединение Р-86 – 5'-(4-метилфенил)-3'-[2-(метилтио)этил]-3а',6а'-дигидро-2'Н-спиро[индол-3,1'-пироло [3,4-с]пирол]-2,4',6'(1Н,3'Н,5'Н)-трион 5 и 10 мг/кг в/б (оба препарата синтезированы в Харьковском НФУ); пирацетам 100 мг/кг в/б (НИКО, Украина), имипрамин 5 и 20 мг/кг в/б (EGYS, Венгрия), амитриптилин 5 и 20 мг/кг в/б (Zentiva a. s., Чешская Республика) – все препараты вводили 20 дней; кетамин 5 мг/кг в/б (Биолек, Украина) вводили за 1 ч до исследований. N-метил-D-аспартат 50 мкМ (Tocris Cookson, Великобритания), глицин 1 мкМ (Олайнфарма, Латвия), водорода перекись 1 мМ (Здоровье, Украина).

Животные

Исследования выполнены на белых инбредных крысах массой 200–250 г ($n = 114$). Животные были получены из Питомника лабораторных животных республиканской СЭС. Крыс содержали в условиях вивария (20–24 °С, относительная влажность 50–70 %, 12-часовой световой цикл) по 5–6 особей в пластиковых клетках со свободным доступом к пище и воде. Все процедуры с животными в исследовании были рассмотрены комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета на предмет соответствия этическим принципам обращения с животными.

Исследование церебропротективной активности веществ на срезах гиппокампа

Церебропротективную активность диакамфа, соединения Р-86 и референтного препарата пирацетама исследовали *in vitro* на срезах дорсального гиппокампа крыс. Детали метода описаны ранее [9]. Животных наркотизировали кетаминем в дозе 50 мг/кг, декапитировали и из черепа выделяли головной мозг, который тотчас охлаждали в предварительно насыщенном карбогеном растворе Кребса при температуре 4–6 °С. Далее из заднего полюса мозга с помощью вибратора готовили срезы дорсального гиппокампа толщиной 400 мкм. Срезы переносили в инкубационную камеру,

где они перфузировались стандартным раствором Кребса постоянно аэрируемым карбогеном при температуре 25 °С в течение не менее 1,5 ч. Затем каждый отдельный срез переносили из инкубационной в рабочую камеру объемом 0,5 мл, в которой их перфузировали тем же раствором со скоростью 2 мл/мин при температуре 29 °С. С помощью заполненных 2 М раствором NaCl стеклянных микроэлектродов с сопротивлением кончика 2–5 МОм внеклеточно регистрировали электрическую активность пирамидных нейронов области CA1 дорсального гиппокампа. Синаптические потенциалы – популяционные (п)ВПСП вызывали при помощи нихромового биполярного электрода, который располагали над коллатеральными Шаффера, прямоугольными импульсами тока продолжительностью 0,1 мс, частотой 1 в 20 с. Синаптические потенциалы усиливали по переменному току, оцифровывали и сохраняли на жестком диске персонального компьютера.

Одна из основных функций нейронов – генерация потенциалов действия и синаптических потенциалов. Если данное воздействие вызывает необратимое снижение амплитуд синаптических потенциалов, мы оцениваем этот эффект как проявление повреждения нейронов. С другой стороны, если на фоне хронического введения крысам фармакологического вещества степень уменьшения амплитуды от того же воздействия (повреждение нейронов) достоверно уменьшается, в этом случае мы можем думать, что вещество обладает церебропротективным действием. В качестве повреждающих пирамидные нейроны гиппокампа мы использовали следующие процедуры: аноксию/агликемию (депривация кислорода и глюкозы), воздействие перекиси водорода (оксидативный стресс) и эксайтотоксическое действие N-метил-D-аспартата (НМДА).

Аноксию и агликемию моделировали по методу Tian G, Baker AJ [10] – срезы помещали в камеру с атмосферой азота в раствор Кребса, где глюкоза была замещена эквивалентным количеством маннита на 7,5 мин при температуре 32 °С. Затем срезы переносили в инкубационную камеру в аэрируемый стандартный раствор Кребса. В электрофизиологические исследования срезы брали через 1 ч после прекращения процедуры аноксии/агликемии. Оксидативный стресс моделировали по методу de Almeida LM, et al. [11], для чего на срезы воздействовали H₂O₂ в концентрации 1 мМ в течение 30 мин. После чего срезы переносили в инкубационную камеру и через 1 ч их брали в исследования. Эксайтотоксическое действие НМДА исследовали по методу, предложенному Liu Y, et al. [12]. Для этого на срезы гиппокампа воздействовали 50 мкМ НМДА в присутствии 1 мкМ глицина в течение 15 мин. После этого срезы переносили в инкубационную камеру, где они пребывали не менее 1 ч. В электрофизиологические исследования срезы брались через 1 ч после прекращения действия НМДА.

Опытным группам крыс в/б вводили диакамф и соединение Р-86 в дозе 10 мг/кг, референтный препарат пираретам в дозе 100 мг/кг, а контрольным группам – равный объем растворителя на протяжении 10 дней.

Моделирование поведенческой депрессии

Для исследования влияния веществ с церебропротективной активностью на эффекты антидепрессантов имипрамина, amitриптилина и кетамина моделировали поведенческую депрессию по методу, описанному *Тринусом Ф.П. и соавт.* [13]. Для этого животным под кожу спины вводили 0,5 мл 9 % уксусной кислоты; сразу после этого крысам внутрибрюшинно вводили декстран в дозе 200 мг/кг. Через 2–3 дня на месте введения уксусной кислоты появлялся воспалительный инфильтрат. Об интенсивности воспалительного процесса судили по увеличению лейкоцитов в крови (до $12,65 \pm 1,14$, в сравнении с контролем $4,77 \pm 0,52$), размеру воспалительного инфильтрата (до 3 см в диаметре), повышению ректальной температуры. К проведению поведенческих исследований приступали на десятые и двадцатые сутки после введения крысам флогена.

Уровень депрессивности животных определяли по разработанной *Porsolt RD, et al.* [14] общепринятой методике в тесте вынужденного плавания. Крыс помещали в аквариумы высотой 50 см, заполненные водой на 2/3 высоты с температурой воды 22–25 °С. Регистрировали наиболее информативный показатель теста – время иммобилизации крыс, которая проявлялась вертикальным положением крыс в воде, пассивным плаванием без движений конечностями, передние лапы были прижаты к груди, задние вытянуты. Регистрировали продолжительность иммобилизации в секундах в течение сеанса вынужденного плавания, продолжительностью 300 с.

Характеризующий гедоническое поведение крыс тест предпочтения сахарозы, отражающий оценку пищевого вознаграждения, реализовали по методу *Benelli A, et al.* [15]. Для этого в первые сутки крыс помещали в индивидуальные клетки с двумя поилками, заполненными 1 % раствором сахарозы. Следующие сутки в одной поилке была вода, а в другой – раствор сахарозы. На третьи сутки в течение 23 ч животных подвергали пищевой и водной депривации, а затем на 60 мин в клетку возвращали предварительно взвешенные 2 поилки, заполненные водой и раствором сахарозы. По истечению часа поилки взвешивали. В последующие 2 ч 4-х суток животные получали пищу и воду, после чего на 21 ч их лишали пищи и воды. Затем опять на 1 ч возвращали поилки и определяли показатель (%) предпочтения потребления раствора сахарозы.

Дизайн поведенческих исследований включает следующие моменты. В течение первых 4 дней у крыс определяли исходное время иммобилизации в тесте вынужденного плавания и показатель (%) предпочтения потребления сладкого раствора по сравнению с водой. Затем крысам под кожу спины вводили 9 %

раствор уксусной кислоты. Далее регистрировали изменения параметров поведения на 10- и 20-й дни после введения флоггена. Опытным крысам ежедневно в/б вводили имипрамин и амитриптилин в дозах 20 или 5 мг/кг, диакамф, соединение Р-86, диакамф + имипрамин, соединение Р-86 + амитриптилин в дозах 5 мг/кг на протяжении 20 дней. Контрольным крысам вводили равный объём растворителя. Кетамин в дозе 5 мг/кг на фоне хронического введения диакамфа, пирacetам или растворителя вводили в/б за 1 час до поведенческих исследований.

Статистическая обработка результатов

Результаты исследований обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью лицензионной программы «Medstat». В работе использовались параметрические и непараметрические методы, с учётом предварительной проверки выборок на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Для выявления различий между выборками применяли *t*-критерий Стьюдента для парных сравнений и с поправкой Бонферрони – для множественных сравнений. Статистически достоверными различия считали при значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

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 % (рис. 1). В тоже время на фоне хронического введения 10 мг/кг диакамфа и соединения Р-86 эта же процедура достоверно уменьшала

амплитуду пВПСП в меньшей степени на 78,6 и 73,0 %, соответственно (см. рис. 1). Используемый в практике препарат сравнения пирacetам также уменьшал степень повреждения пирамидных нейронов до 83,3 % (рис. 1).

В условиях оксидативного стресса при воздействии на срезы 1 мМ Н₂О₂ амплитуда пВПСП пирамидных нейронов уменьшалась на 79,4 %. Диакамф и соединение Р-86 достоверно ослабляли повреждение нейронов, судя по уменьшению амплитуд на 55,7 и 48,2 %, соответственно; уменьшение амплитуд пВПСП пирамидных нейронов на фоне пирacetам составило 53,5 % (см. рис. 1).

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 (см. рис. 1). Соединение Р-86 и референтный препарат пирacetам ослабляли эксайтотоксические повреждения пирамидных нейронов, поскольку снижение амплитуд пВПСП на их фоне составило 35,6 и 42,1 %, соответственно (см. рис. 1).

Таким образом, диакамф и соединение Р-86, подобно препарату сравнения пирacetаму, обладают церебропротективной активностью, судя по их способности защищать нейроны гиппокампа от повреждений, вызываемых разнообразными неблагоприятными процедурами.

Далее мы исследовали влияние веществ с церебропротективной активностью на эффекты антидепрессантов, оцениваемые по изменению поведенческих реакций при вызванной хроническим воспалением поведенческой депрессии. Через 20 дней после введения уксусной кислоты выявлено увеличение времени иммобилизации в тесте вынужденного плавания до $117,4 \pm 6,2$ с против $59,4 \pm 3,4$ с в контроле, но снижение показателя предпочтения раствора сахарозы до $61,2 \pm 2,7$ % против $81,9 \pm 1,9$ % у контрольных крыс. Наряду с этим наблюдали возрастание уровня тревоги у крыс, судя по уменьшению их пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта до $50,6 \pm 3,7$ с против $136,3 \pm 25,2$ с у контрольных крыс, и снижение двигательной активности в открытом поле на 45,4 %. Все эти изменения характерны для депрессивного фенотипа поведения.

Хроническое введение имипрамина в дозе 20 мг/кг достоверно уменьшало время иммобилизации крыс от $117,4 \pm 6,2$ с до $45,2 \pm 1,8$ с; в меньшей дозе 5 мг/кг имипрамин не вызывал достоверных изменений этого показателя – $98,6 \pm 7,2$ с (рис. 2). Другой трициклический антидепрессант амитриптилин в этих же дозах вызывал сходные с имипрамином эффекты, изменяя время иммобилизации до $47,2 \pm 2,5$ и $108,2 \pm 5,3$ с в дозах 20 и 5 мг/кг, соответственно (см. рис. 2). Антидепрессанты ослабляли проявления ангедонии при вызванной хроническим воспалением поведенческой

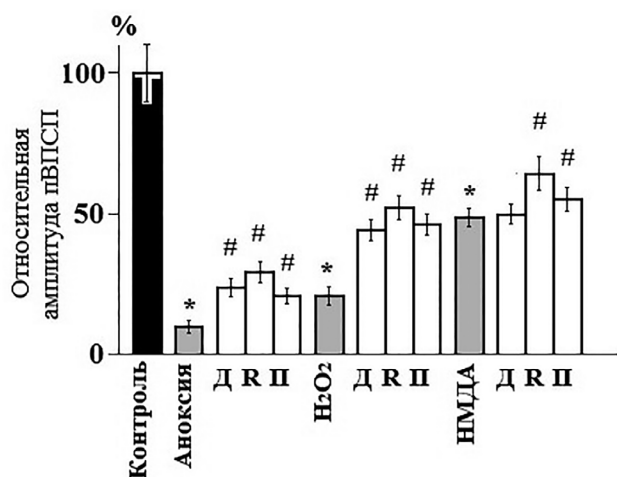


Рис. 1. Спектры церебропротективной активности диакамфа (Д), соединения Р-86 (R) и пирacetам (П), оцениваемые по их способности ослаблять повреждения пирамидных нейронов гиппокампа, $M \pm SEM$

Примечания: по вертикальной шкале – относительная амплитуда пВПСП в %; * – величины достоверно отличаются от контроля; # – от повреждающего воздействия при $p < 0,05$. В каждой серии использовали по 6–8 срезов, взятых от 3–4 крыс.

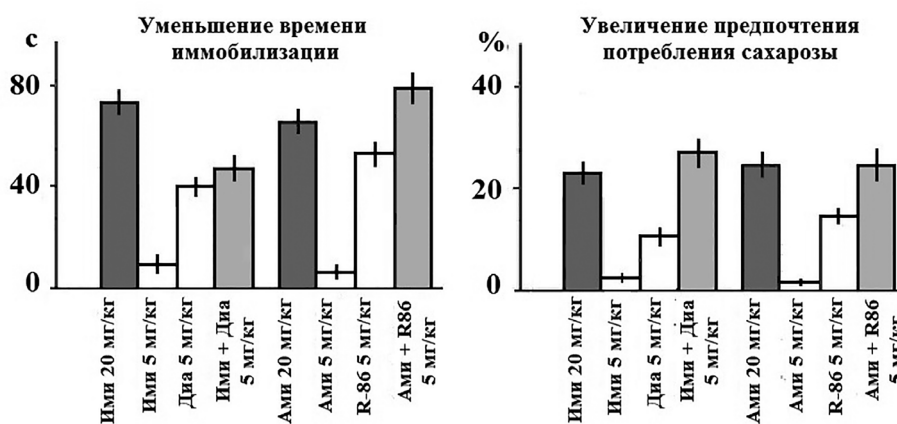


Рис. 2. Влияние различных доз антидепрессантов при раздельном и совместном с церебропротекторами хроническом введении на параметры поведения крыс, $M \pm SEM$.

Примечания: Ими – имипрамин, Ами – amitриптилин, Диа – диакаамф, R-86 – соединение Р-86. По вертикальной шкале слева – время иммобилизации в с, справа – показатель предпочтения потребления сахаразы в %. Число животных (n) в каждой серии – 6.

депрессии. Так, хроническое введение имипрамина в дозе 20 мг/кг увеличивало показатель предпочтения потребления сахаразы до $84,2 \pm 5,3$ % против $61,2 \pm 3,5$ % у контрольных крыс, а меньшая доза имипрамина 5 мг/кг на этот показатель не влияла – $53,3 \pm 2,6$ % (рис. 2). Amitриптилин в дозе 20 мг/кг уменьшал проявления ангедонии – $85,5 \pm 3,4$ %, а в дозе 5 мг/кг был неэффективен – $60,1 \pm 2,7$ % (рис. 2).

Церебропротекторы диакаамф и соединение Р-86 в условиях хронического в течение 20 дней введения в дозе 10 мг/кг обнаруживали антидепрессантоподобное действие, уменьшая время иммобилизации до $48,2 \pm 3,6$ с и $55,2 \pm 3,6$ с, а показатель предпочтения сахаразы увеличивая до $80,2 \pm 3,1$ % и $78,9 \pm 3,4$ %, соответственно. В половинной дозе – 5 мг/кг их активность была ниже – $65,8 \pm 3,4$ и $52,7 \pm 3,8$ с, а также $71,6 \pm 2,9$ и $77,6 \pm 3,5$ %, соответственно (рис. 2). При совместном хроническом введении 1/4 дозы имипрамина (5 мг/кг) и 1/2 дозы диакаамфа (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 (рис. 2). Т. е. в этом случае имел место аддитивный синергизм. При совместном хроническом введении 1/4 дозы amitриптилина (5 мг/кг) и 1/2 дозы соединения Р-86 (5 мг/кг) наблюдали уменьшение времени иммобилизации крыс даже в большей степени, нежели от полной (20 мг/кг) дозы amitриптилина (см. рис. 2), что указывает на потенцированный синергизм. При совместном хроническом введении 1/4 дозы имипрамина и 1/2 дозы диакаамфа, а также 1/4 дозы amitриптилина и 1/2 дозы соединения Р-86 наблюдали такое же увеличение показателя предпочтения сахаразы, как и от полных (20 мг/кг) доз антидепрессантов (см. рис. 2).

Препарат сравнения пирacetам подобно соединению Р-86 потенцировал влияние имипрамина на время иммобилизации и показатель предпочтения потребления сахаразы (не иллюстрировано). Таким образом, вещества с церебропротективной активностью потенцируют антидепрессивное действие имипрамина и amitриптилина при вызванной хроническим воспалением поведенческой депрессии.

Вещества с церебропротективной активностью облегчают и усиливают поведенческие эффекты не только классических трициклических антидепрессантов, но и быстродействующего антидепрессанта кетамина. Действительно, введение кетамина в дозе 5 мг/кг на фоне хронического введения диакаамфа в дозе 10 мг/кг вызывало достоверно большее снижение времени иммобилизации крыс в тесте вынужденного плавания до $57,7 \pm 3,4$ с против $70,3 \pm 3,4$ с у крыс, которым вводили растворитель (таб.). В меньшей степени кетамин в условиях хронического введения диакаамфа увеличивал показатель предпочтения потребления сахаразы до $70,9 \pm 1,8$ % против $64,3 \pm 2,5$ % у получавших растворитель крыс (см. таб.). Сходным действием обладал церебропротектор соединение Р-86. Препарат в условиях хронического в течение 10 дней введения уменьшал вызываемое введением кетамина время иммобилизации крыс до $53,4 \pm 3,7$ с, а показатель предпочтения потребления сладкого раствора увеличивал до $76,5 \pm 3,4$ % против $70,3 \pm 3,4$ с и $64,3 \pm 2,5$ %, соответственно, у крыс, которым кетамин вводили на фоне хронического введения растворителя (таб.). Результаты этой серии опытов указывают на то, что вещества с церебропротективной активностью усиливают поведенческие эффекты и кетамина, как быстродействующего антидепрессанта при вызванной хроническим воспалением поведенческой депрессии.

Таблица

Влияние кетамина на фоне хронического введения диакамфа и пирацетама на параметры поведения у крыс при вызванной хроническим воспалением поведенческой депрессии. М ± SEM

Вводимые препараты	Время иммобилизации (с)	% предпочтения раствора сахарозы
Контроль (растворитель)	59,4 ± 3,4 (6)	81,9 ± 1,9 (6)
10-й день воспаления (растворитель)	123,2 ± 8,6* (8)	51,7 ± 2,4* (8)
Кетамин 5 мг/кг через 1 час после введения	70,3 ± 3,4# (8)	64,3 ± 2,5# (8)
Кетамин 5 мг/кг на фоне хронического введения соединения R-86 10 мг/кг	53,4 ± 3,7+ (6)	76,5 ± 3,4+ (6)
Кетамин 5 мг/кг на фоне хронического введения диакамфа 10 мг/кг	57,7 ± 3,4+ (6)	70,9 ± 1,8+ (6)

Примечания: В скобках указано количество животных. Показатели достоверно ($P < 0,05$) отличаются от контроля (*); от показателей на фоне воспаления (#) и от показателей при введении только кетамина (+).

По общепринятым представлениям аддитивный синергизм комбинируемых фармакологических веществ наблюдается в том случае, когда эти вещества действуют на одни и те же молекулярные мишени. В основе более выгодного с практической точки зрения потенцированного синергизма комбинируемых веществ

лежит их влияние на разные молекулярные мишени [16]. Можно думать, что потенцирование эффектов имипрамина и амитриптилина соединением Р-86 может быть обусловлено их влиянием на разные аспекты регуляции функциональной активности НМДА глутаматных рецепторов. Вероятно, соединение Р-86 неконкурентно блокирует эти рецепторы, а антидепрессанты при хроническом введении угнетают экспрессию мРНК субъединиц НМДА рецепторов и снижает их плотность в синапсах [17]. Потенцирование же антидепрессивного действия неконкурентного блокатора НМДА глутаматных рецепторов кетамина церебропротекторами может быть связано либо с присущим веществам антианоксическим, либо, более вероятно, с антиоксидантным действием.

Заключение

Таким образом, новые препараты диакамф и особенно соединение Р-86, для которых установлены индивидуальные спектры церебропротективной активности, заслуживают внимания как потенциальные лекарственные вещества. Кроме того, поскольку церебропротекторы способны ослаблять вызываемые различными воздействиями повреждения центральных нейронов, они могут быть рекомендованы для совместного применения с антидепрессантами с целью усиления действия последних.

Источник финансирования – бюджет университета.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абрамец Игорь Игоревич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: abramets4141@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2229-7541

SPIN-код: 9381-1762

д. м. н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И. В. Комиссарова ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Abramets Igor

Corresponding author

e-mail: abramets4141@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2229-7541

SPIN code: 9381-1762

D. Sci. in Medicine, professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after I.V. Komissarov SEO HPE "M. Gorkiy Donetsk's National Medical University, Donetsk

Зайка Тамара Олеговна

ORCID ID: 0000-0003-0950-5999

SPIN-код: 8344-1556

Ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И. В. Комиссарова ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Zayka Tamara

ORCID ID: 0000-0003-0950-5999

SPIN code: 8344-1556

Assistant lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after I.V. Komissarov SEO HPE "M. Gorkiy Donetsk's National Medical University, Donetsk

Евдокимов Дмитрий Владимирович

ORCID ID: 0000-0003- 2989-7811

SPIN-код: 2998-0084

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И. В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Evdokimov Dmitriy

ORCID ID: 0000-0003- 2989-7811

SPIN code: 2998-0084

PhD in Medicine, Associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after I.V. Komissarov, SEO HPE "M. Gorkiy Donetsk's National Medical University, Donetsk

Кузнецов Юрий Васильевич

ORCID ID: 0000-0002-8368-5644

SPIN-код: 1285-4151

к. м. н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И. В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Kuznetsov Yuriy

ORCID ID: 0000-0002-8368-5644

SPIN code: 1285-4151

PhD in Medicine, Associate professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after I.V. Komissarov, PhD in Med. Sciences SEO HPE "M. Gorkiy Donetsk's National Medical University, Donetsk

Сидорова Юлия Владимировна

ORCID ID: 0000-0002-1006-5217

SPIN-код: 9598-0838

к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. профессора И. В. Комиссарова ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк

Sidorova Yuliya

ORCID ID: 0000-0002-1006-5217

SPIN code: 9598-0838

PhD in Medicine, Assistant lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after I.V. Komissarov SEO HPE "M. Gorkiy Donetsk's National Medical University, Donetsk

Литература / References

1. Trivedi MH, Rush A, Wisniewsky SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;(163):28–40. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
2. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. – 2017. – № 3. – С.14–19. [Garibova TL, Krayneva VA, Voronina TA. Behavioral experimental models of depression. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2017;(3):14–19. (In Russ).]
3. Marmorstein NR. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders. *Psychiatry Res*. 2011;(186):248–253. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.10.003
4. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012;(338):68–72. DOI: 10.1126/science.1222939
5. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;(33):699–771. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.01.004
6. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. *Депрессии и резистентность: практическое руководство для врачей*. – М.: Риор: инфра-м. – 2013; 374 с. [Bykov YV, Bekker RA, Reznikov MK. *Depressiya i rezistentnost: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: Riор: infra-m. 2013; 374 p. (In Russ).]
7. Дамулин И.В., Суворова И.А. Современная концепция повышения эффективности терапии антидепрессантами // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – № 115. – С. 106–112. [Damulin IV, Suvorova IA. Modern conception of increasing efficacy of therapeutics by antidepressant. *SS Korsakov Zhurnal Neurology and Psychiatry*. 2015;(115):106–112. (In Russ).]
8. Chuang DM, Priller J. Potential use of lithium in neurodegenerative disorders. In: Bauer M, Grof P, Muler-Oerlingausen B (eds). *Lithium in Neuropsychiatry: The Comprehensive Guide*. Taylor & Francis: London. 2006; p. 381–397.

9. Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., Талалаенко А.Н. и др. Центральная глутаматергическая синаптическая передача при поведенческой депрессии у крыс // *Нейронауки: теор. та клін. аспекти*. – 2006. – № 2. – С. 22–30. [Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN, et al. Central glutamatergic synaptic transmission under behavioral depression in rats. *Neyronauki: teor ta klin aspekty*. 2006;(2):22–30. (In Russ).]
10. Tian G-F, Baker AJ. Protective effect of high glucose against ischemia-induced synaptic transmission damage in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol*. 2002;88:236–248. DOI: 10.1152/jn.00572.2001
11. de Almeida LM, Leite MC, Tomazi AP, et al. Rosveratrol protects against oxidative injury induced by H₂O₂ in acute hippocampal slice preparations from Wistar rats. *Arch Biochem Biophys*. 2008;480:27–32. DOI: 10.1016/j.abb.2008.09.006
12. Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death *in vitro* and *in vivo*. *J Neurosci*. 2007;27:2846–2857. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0116-07.2007
13. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. *Нестероидные противовоспалительные средства*. – Киев: Здоровья; 1975. [Trinus FP, Mokhort NA, Klebanov BM. *Nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva*. Kiev: Zdorov'ya; 1975. (In Russ).]
14. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. "Behavioural despair" in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol*. 1978;51:291–294. DOI: 10.1016/0014-2999(78)90414-4
15. Benelli A, Filafferro M, Bertolini A, et al. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats. *Brit J Pharmacol*. 1999;127:645–654. DOI: 10.1038/sj.bjp.0702589
16. Харкевич Д.А. *Фармакология: учебник для ВУЗов*. 12-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017: с. 62–71. [Kharkevich DA. *Pharmacologiya: uchebnik dlya VUZov*. 12-e izd. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: p. 62–71. (In Russ).]
17. Skolnick P, Popik P, Trullas R. Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30:563–569. DOI: 10.1016/j.tips.2009.09.002