

УДК 577.112.6:615.214.31

НОВОЕ ЗВЕНО В МЕХАНИЗМЕ ЭНДОГЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫХ СОСТОЯНИЙ

Т. Л. Гарибова, член-корреспондент РАН **Т. А. Гудашева***, академик РАН **С. Б. Середенин**

Поступило 16.05.2019 г.

Ранее нами показано, что циклопролилглицин, эндогенный нейропептид, является положительным модулятором AMPA-рецепторов и способен увеличивать содержание BDNF в нейронах. В настоящей работе с использованием модели выученной беспомощности на крысах показано, что циклопролилглицин в дозе 1 мг/кг при субхроническом внутрибрюшинном введении уменьшает время иммобильности животных до уровня пассивного контроля с 167,6 до 83,6 с на 12-й день эксперимента, что свидетельствует о наличии антидепрессивной активности. Результаты исследования позволяют рассматривать циклопролилглицин в качестве звена в физиологической регуляции депрессивно-подобного состояния.

Ключевые слова: Мозговой нейротрофический фактор (BDNF), цикло-L-пролилглицин, антидепрессивная активность, выученная беспомощность, крысы.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524884443-445>

В 1996 г. сотрудниками НИИ фармакологии им. В.В. Закусова был открыт новый циклический нейропептид цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) [1]. Присутствие ЦПГ в организме млекопитающих в последующем было подтверждено рядом исследователей [2, 3].

Анализ физиологических функций ЦПГ с использованием фармакологической методологии показал наличие в спектре его действия ноотропной, анксиолитической, нейропротекторной активности [4–6]. Исходя из данных литературы, наличие столь разнообразных свойств привело к постановке задачи по выяснению роли BDNF в качестве основы механизмов, их объединяющих [7]. Экспериментальная проверка показала, что ЦПГ способен увеличивать содержание BDNF *in vitro* как в интактных клетках, так и при его снижении в условиях, имитирующих элементы патогенеза нейродегенеративных заболеваний [8].

Электрофизиологические исследования дали основание рассматривать ЦПГ как эндогенный положительный модулятор AMPA-рецепторов, или ампакин [9]. Хорошо известно, что ампакины усиливают синтез BDNF и обладают присущей последнему антидепрессивной активностью [10]. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение антидепрессивной активности ЦПГ в тесте выученной беспомощности [11].

В эксперименте использованы беспородные крысы-самцы, полученные из Центрального питом-

ника лабораторных животных “Столбовая” (Московская обл.), массой 200–230 г на момент начала опыта. Выученную беспомощность (ВБ) вырабатывали, как описано в [11], с использованием компьютеризированной установки Нейроботикс Шелтор (ООО “Нейроботикс”, Россия), состоящей из четырёх камер, снабжённых фотоэлементами, перегородками, электродным полом. Крыс помещали по одной в камеры установки и в течение одного часа подвергали неизбежному болевому раздражению через электродный пол силой тока 1 мА, в течение 10 с каждую минуту. Наличие ВБ и влияние ЦПГ на депрессивно-подобное поведение животных определяли по тесту вынужденного плавания по Порсолту [12], используя сосуд цилиндрической формы диаметром 18 см и высотой 40 см (ООО “НПК Открытая наука”, Россия), наполненный водой (25 °С) на высоту 15 см. Предварительно, за сутки до тестирования, каждое животное опускали в сосуд на 5–6 мин для адаптации. Депрессивно-подобное состояние определяли по длительности иммобилизации в течение 5 мин наблюдения.

Эксперимент проводили по схеме, показанной на рис. 1.

В первый день эксперимента (см. схему) у животных вырабатывали ВБ, критерием формирования которой считали время иммобильности, в 1,5 раза превышавшее среднее по группе.

Из отобранных крыс формировали две группы: 2 – активный контроль и 3 – опытная группа. В группу пассивного контроля 1 включали животных, не подвергавшихся электроболевному шоку.

Крысам групп 1 и 2 вводили 0,9% NaCl в объёме 0,2 мл на 100 г веса внутрибрюшинно ежедневно в

Научно-исследовательский институт фармакологии
им. В.В. Закусова, Москва

*E-mail: tata-sosnovka@mail.ru

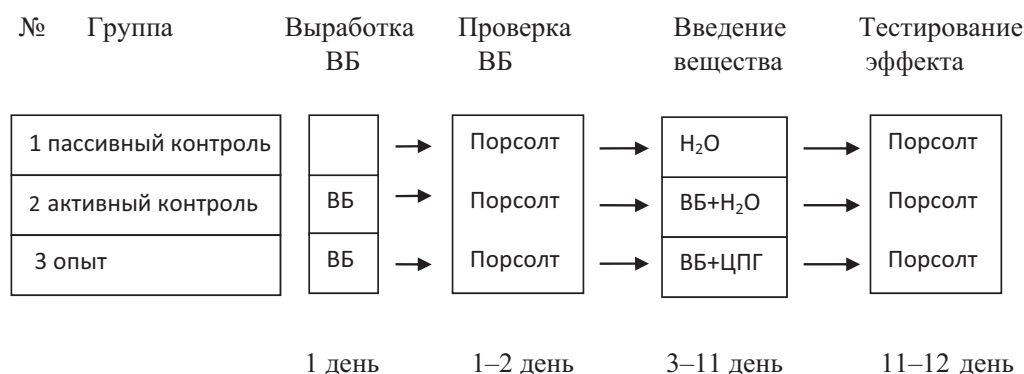


Рис. 1. Схема эксперимента.

Таблица 1. Влияние ЦПГ (1 мг/кг/10 дней, внутривнутрибрюшинно) на время иммобилизации у крыс с выученной беспомощностью в тесте вынужденного плавания по Порсолту

Группа крыс	Название группы крыс	Время иммобилизации, с	
		1-й день	12-й день
1	Пассивный контроль (H ₂ O)	124,62 ± 23,42	118,10 ± 13,01
2	Активный контроль (ВБ + H ₂ O)	187,49 ± 24,18*	167,60 ± 10,85*
3	Опыт (ВБ + ЦПГ)	186,91 ± 22,47*	83,60 ± 11,04 [#]

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от пассивного контроля; [#] $p < 0,05$ – достоверность отличий от активного контроля (по Манну–Уитни).

течение 10 дней. Группа 3 в течение 10 дней получала ЦПГ в дозе 1 мг/кг внутривнутрибрюшинно. В этой же дозе ЦПГ проявляет выявленную у него нейрорепрессивную активность в тестах на грызунах. На 11–12-й день депрессивно-подобное состояние контролировали по Порсолту. Хроническое введение было выбрано в связи с тем, что антидепрессанты проявляют активность, как правило, при хроническом введении.

Установлено, что применение электрошокового воздействия вызывало состояние ВБ у 40% животных, включенных в опыт. Их время иммобилизации было больше на 50% по сравнению с пассивным контролем (табл. 1). На 12-й день эксперимента по этому параметру активный контроль достоверно отличался от пассивного, что свидетельствует о сохранении депрессивно-подобного состояния в период исследования.

Время иммобилизации животных в опытной группе получавших ЦПГ достоверно отличалось от активного контроля и не отличалось от пассивного (табл. 1). Полученный результат позволяет сделать заключение о наличии антидепрессивного эффекта ЦПГ и подтверждает опубликованные ранее [13] фармакокинетические данные о способности системно введенного ЦПГ преодолевать ГЭБ и проникать в мозг.

Среди экспериментальных моделей депрессии модель выученной беспомощности рассматривается как наиболее адекватная, что доказано многочислен-

ными исследованиями по фармакологии антидепрессантов [11, 13]. У животных с ВБ снижен уровень BDNF в медиальной префронтальной коре и зубчатой извилине гиппокампа [14], что соответствует данным, полученным в клинике [15]. Поэтому сходство в изменении содержания BDNF у грызунов с ВБ и у пациентов с депрессивным синдромом приближает модель ВБ к трансляционной.

Ранее было показано, что ЦПГ в концентрации 10^{-7} М увеличивает содержание BDNF в культуре нейрональных клеток в норме и в условиях глутаматной и 6-оксидофаминовой нейротоксичности [8], а в концентрации 10^{-6} М потенцирует токи AMPA-рецепторов в нейронах крыс [9].

Таким образом, установленный в настоящей работе антидепрессивный эффект ЦПГ в совокупности с ранее полученными результатами и литературными данными обосновывает гипотезу об участии ЦПГ в физиологической регуляции депрессивно-подобного состояния во взаимодействии с AMPA-рецепторами и BDNF-TrkB системой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gudasheva T.A., Boyko S.S., Akparov V.Kh., Ostrovskaya R.U., Skoldinov A.P., Rozantsev G.G., Voronina T.A., Zherdev V.P., Seredenin S.B. // FEBS Letters. 1996. V. 391. P. 149–152.

2. Tran L.H. Neuroprotection and Neurogenesis by Administering Cyclic Prolyl Glycine. US Patent № 7232798 // 19.06.07.
3. Guan J., Gluckman P., Yang P., Krissansen G., Sun X., Zhou Y., Wen J., Phillips G., Shorten P.R., McMahon C.D., Wake G.C., Chan W.H.K., Thomas M.F., Ren A., Moon S., Liu D.-X. // Sci. Rep. 2014. V. 4. Article number 4388.
4. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Трофимов С.С., Воронина Т.А., Сколдинов А.П., Середенин С.Б. // Бюл. экспер. биол. мед. 1999. Т. 116. № 10. С. 411–413.
5. Гудашева Т.А., Константинопольский М.А., Островская Р.У., Середенин С.Б. // Бюл. экспер. биол. мед. 2001. Т. 131. № 5. С. 547–550.
6. Поварнина П.Ю., Колясникова К.Н., Николаев С.В., Антипова Т.А., Гудашева Т.А. // Бюл. экспер. биол. мед. 2015. Т. 160. № 11. С. 600–603.
7. Autry A.E., Monteggia L.M. // Pharmacol. Rev. 2012. V. 64. P. 238–258.
8. Гудашева Т.А., Колясникова К.Н., Антипова Т.А., Середенин С.Б. // ДАН. 2016. Т. 469. № 4. С. 492–495.
9. Гудашева Т.А., Григорьев В.В., Колясникова К.Н., Замойский В.Л., Середенин С.Б. // ДАН. 2016. Т. 471. № 1. С. 106–108.
10. Lapidus K.A.B., Soleimani L., Murrough J.W. // Neuro-psychiatr. Dis. Treat. 2013. V. 9. P. 1101–1112.
11. Yin X., Guven N., Dietis N. // Brain. Res. 2016. V. 1652. P. 30–42.
12. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. // Eur. J. Pharmacol. 1978. V. 51. P. 291–294.
13. Бойко С.С., Жердев В.П., Гудашева Т.А., Коротков С.А., Островская Р.У. // Хим.-фармацевт. журн. 2001. Т. 34. № 9. С. 11–13.
14. Castren E. // Handb. Exp. Pharmacol. 2014. V. 220. P. 461–479.
15. Karege F., Vaudan G., Schwald M., Perroud N., La Harpe R. // Mol. Brain Res. 2005. V. 136. № 1/2. P. 29–37.

THE NOVEL ELEMENT IN THE MECHANISM OF ENDOGENOUS REGULATION OF DEPRESSIVE-LIKE STATES

T. L. Garibova, Corresponding Member of the RAS T. A. Gudasheva,
Academician of the RAS S. B. Seredenin

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russian Federation

Received May 16, 2019

It was shown previously that cyclo-prolylglycine, an endogenous neuropeptide, is a positive AMPA receptor modulator and is able to increase the content of BDNF in neurons. In the present work it was shown that cyclo-prolylglycine at a dose of 1 mg/kg with subchronic intraperitoneal administration reduces the time of animal immobility to passive control, from 167.6 to 83.6 s on the 12th day of the experiment using the model of learned helplessness in rats. That indicates the presence of antidepressant-like activity. The results of the study allow us to consider that cyclo-prolylglycine is a link in the physiological regulation of a depressive-like state.

Keywords: brain derived neurotrophic factor (BDNF), cyclo-L-prolyl-glycine, antidepressant-like activity, learned helplessness, rats