

АНТИДЕПРЕССАНТО-ПОДОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИАКАМФА ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРУЕМОЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ДЕПРЕССИИ

© Т.О. Зайка, Д.В. Евдокимов, И.И. Абрамец

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, ДНР

У диакамфа – (\pm)-цис-3-(2'-бензимидазоллил)-1,2,2-триметилцикло-пентан-карбоновой кислоты гидрохлорида в исследованиях *in vivo* выявлены церебропротективные свойства в некоторых моделях повреждения мозга. **Цель.** Исследовать нейропротективную и антидепрессанто-подобную активность диакамфа. **Материалы и методы.** В электрофизиологических исследованиях на срезах гиппокампа крыс исследовали влияние диакамфа на угнетение популяционных синаптических потенциалов пирамидных нейронов, вызываемые N-метил-D-аспаратом, аноксией и нейроагликемией, а также H₂O₂ для оценки его нейропротективной активности. В поведенческих исследованиях изучали влияние диакамфа и антидепрессанта имипрамина на основные проявления вызываемой пятидневным плавательным стрессом поведенческой депрессии – беспомощность и ангедонию. **Результаты.** В исследованиях на срезах гиппокампа крыс установлена нейропротективная активность диакамфа, проявляющаяся особенно при системном введении ослаблением повреждений синапсов пирамидных нейронов, вызываемых процедурой аноксии/агликемии и оксидативным стрессом, но не N-метил-D-аспаратом. Хроническое введение крысам диакамфа в дозе 10 мг/кг ослабляло проявления вызванной плавательным стрессом поведенческой депрессии, уменьшая время иммобилизации в плавательном тесте (беспомощность) и увеличивая предпочтение потребления сладкого раствора по сравнению с водой (ослабление ангедонии). Антидепрессанто-подобное действие диакамфа отличается от действия традиционного антидепрессанта имипрамина, поскольку диакамф не уменьшает времени иммобилизации в плавательном тесте при однократном введении и характеризуется более медленным развитием действия. **Выводы.** Диакамф обладает нейропротективным действием и, благодаря этому, проявляет антидепрессанто-подобное действие при вызываемой плавательным стрессом поведенческой депрессии.

Ключевые слова: диакамф, нейропротективное действие, поведенческая депрессия, беспомощность, ангедония.

ANTIDEPRESSANT-LIKE ACTION OF DIACAMPHE AGAINST THE BACKGROUND STRESS-INDUCED BEHAVIORAL DEPRESSION

T.O. Zayka, D.V. Evdokimov, I.I. Abramets

M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

Background. It was find out the cerebroprotective properties of diacamphe – (\pm)-cis-3-(2'-benzimidazolyl)-1,2,2-trimethylcyclopentan-carbonic acid hydrochloride *in vivo* experiments in the some models of brain injury. **Aim.** To investigate the neuroprotective and antidepressant-like activities of diacamphe. **Materials and Methods.** It was investigated an impact of diacamphe on inhibition of the pyramidal neurons field synaptic potentials evoked by N-methyl-D-aspartate, procedure anoxia/neuroaglicemia, and H₂O₂ in the electrophysiological experiments on hippocampal slices for evaluating of diacamphe neuroprotective activity. It was explored in behavioral



experiments the impacts of diacamph and antidepressant imipramine on basic manifestations of behavioral depression evoked by five-days swimming stress – helplessness and anhedonia. **Results.** It was ascertained in experiments on the hippocampal slices that diacamph especially at conditions of systemic administration diminished of injury of the pyramidal neurons synapses induced by procedure anoxia/aglicemia, oxidative stress, but not N-methyl-D-aspartate action. The chronic administration of diacamph in dose 10 mg/kg reduced the manifestations of induced by swimming stress behavioral depression, decrease duration of immobility in forced swimming test (helplessness) and increase preference of intake of sweet solution comparably with water (dilution of anhedonia). Antidepressant-like action of diacamph differs from action of traditional antidepressant imipramine so far as diacamph did not diminishes immobilization duration in swimming test after single administration and by more slow developing of action. **Conclusions.** Diacamph possesses neuroprotective action and therefore manifests antidepressant-like action against the background behavioral depression evoked by swimming stress.

Keywords: *diacamph, neuroprotective action, behavioral depression, helplessness, anhedonia.*

Диакамф – (\pm)-цис-3-(2'-бензимидазолил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновой кислоты гидрохлорид – синтезирован под руководством профессора С.И. Мерзликина в Харьковском национальном фармацевтическом университете.

В исследованиях на экспериментальных животных установлено, что диакамф обладает нейропротективными свойствами, которые проявлялись повышением выживаемости животных и улучшением функционального состояния мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения, нейротравме и алкогольной интоксикации. В исследованиях на крысах с экспериментальным сахарным диабетом установлено, что диакамф ослаблял проявления повреждений мозга и увеличивал выживаемость животных при билатеральной окклюзии каротидных артерий, при острой асфиксии и нормобарической гипоксии с гиперкапнией, а также увеличивал объемную скорость мозгового кровотока в условиях пост-ишемической реперфузии [1-4].

Известно также, что классические антидепрессанты обладают выраженным церебропротективным действием при жестких повреждениях тканей мозга, таких как аноксия/агликемия, эксайтотоксическое действие и оксидативный стресс [5,6]. Наконец, имеются данные, согласно которым фармакологические вещества, улучшающие биохимические показатели деятельности

тканей мозга, устраняют отдельные проявления депрессивного синдрома – ангедонию, тревожность и др. [7,8].

Одним из направлений лечения резистентных к фармакотерапии форм депрессии является потенцирование действия антидепрессантов лекарственными препаратами, обладающими церебропротективным действием, поскольку для депрессии характерны морфофункциональные нарушения лимбических структур мозга [9]. Поэтому в данном исследовании мы попытались выяснить влияние вещества, которое улучшает функциональное состояние мозга и может использоваться для лечения непсихиатрических заболеваний (нарушение мозгового кровообращения, травматические поражения, интоксикации) головного мозга, на уровень депрессивности в условиях моделирования депрессивного синдрома. Подобные качества присущи применяемому в настоящем исследовании диакамфу.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 76 белых беспородных крысах массой 150-250 г, которые содержались в клетках по 4-6 особей, в условиях 12 часового цикла светлое/тёмное время (включение света в 7.00) со свободным доступом к воде и пище. Исследования выполнены в соответствии с требованиями комиссии по биоэтике ДонНМУ им. М. Горького.

Электрофизиологические исследования выполнены на срезах дорсального гиппокампа. Детали метода изложены ранее [10]. Коротко: крыс наркотизировали внутрибрюшинным введением кетамина в дозе 50 мг/кг. По достижению наркоза животных декапитировали, из черепа извлекали головной мозг, который охлаждали раствором для препарирования, имеющим температуру 4-6°C. Дорсальный гиппокамп выделяли из заднего полюса мозга. Срезы толщиной 400 мкм готовили с помощью вибратома. Далее из поперечных срезов выделяли гиппокамп; срезы указанной структуры помещали в инкубационную камеру, где их суперфузировали раствором Кребса следующего ионного состава в мМ: NaCl – 124, KCl – 3; KH_2PO_4 – 1,25; NaHCO_3 – 26, CaCl_2 – 2, MgSO_4 – 1, глюкоза – 10. Раствор Кребса в инкубационной камере насыщался карбогеном, температура поддерживалась на уровне 25°C, скорость протока 2 мл/мин. Через 90 минут инкубации один из срезов помещался в рабочую камеру объёмом 0,5 мл, где суперфузировался насыщенным карбогеном раствором Кребса при температуре 28°C; скорость протока раствора – 2 мл/мин. В срезах гиппокампа регистрировали популяционные возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) пирамидных нейронов области CA1, которые вызывали электрической стимуляцией коллатералей Шаффера. Стимуляцию синаптических входов осуществляли с помощью биполярного нихромового электрода прямоугольными импульсами тока длительностью 0,1 мс. После того, как амплитуда пВПСП стабилизировалась, строили кривую зависимости амплитуды пВПСП от интенсивности пресинаптической стимуляции.

Эксайтотоксическое действие НМДА исследовали по методу, предложенному Liu Y., et al. [11]. 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 часа. В электрофизиологиче-

ские исследования срезы брались через 1 час после прекращения действия НМДА. Аноксию и агликемию моделировали по методу Tian G., Baker A.J. [12] – срезы помещали в камеру с атмосферой азота в раствор Кребса, где глюкоза была замещена эквивалентным количеством маннита на 7,5 мин при температуре 32°C. Затем срезы переносили в инкубационную камеру в аэрируемый раствор Кребса. В электрофизиологические исследования срезы брали через 1 час после прекращения процедуры аноксии и агликемии. Оксидативный стресс моделировали по методу de Almeida L.M., et al. [13], для чего на срезы воздействовали H_2O_2 в концентрации 1 мМ в течение 30 минут. После этого срезы переносили в инкубационную камеру и через 1 час их брали в исследования.

Поскольку основная функция нейронов – генерация постсинаптических потенциалов и потенциалов действия, наиболее ранними проявлениями повреждения нейронов считают необратимое (иногда прогрессирующее) снижение амплитуд пВПСП и популяционных спайков пирамидных нейронов области CA1, причем последние более уязвимы к повреждающим воздействиям. Если после системного введения крысам диакамфа в дозе 10 мг/кг при воздействии на срезы мозга повреждающих процедур наблюдали менее выраженное снижение амплитуд пВПСП, то это расценивали как проявление нейропротективного действия.

Уровень депрессивности крыс оценивали путем регистрации показателей плавательного теста Порсолта (ПТП) [14]. Крыс помещали в плексигласовый цилиндр диаметром 46 см и высотой 45 см заполненный водой (температура 23-25°C) до уровня 30 см от дна. В 1-й день продолжительность плавания – 15 минут (претест); через 24 часа – 6 минут и регистрировали основные параметры поведения с помощью видеосъемки и хранили их в виде отдельного файла. Поведение иммобилизации характеризовалось вертикальным расположением крыс, отсутствием движений, передние лапы прижаты к груди, задние лапы вытянуты, голова дер-

жалась над водой. Чем больше продолжительность иммобилизации, тем выше уровень депрессивности животных.

Характеризующий гедоническое поведение крыс тест предпочтения сахарозы 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. 23 часа третьих суток 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 часа четвертых суток животные получали пищу и воду, после чего на 21 час их лишали пищи и воды. Затем опять на 1 час возвращали поилки и определяли (%) предпочтения потребления раствора сахарозы, который определяли по формуле:

$$P = \frac{\text{вес потребленного раствора сахарозы}}{\text{вес потребленной жидкости}} \times 100\%$$

Эту же процедуру повторяли через 24 часа и на 10-й и 20-й дни после прекращения плавательного стресса.

Экспериментальный депрессивный синдром моделировали по методу Sun P., et al. [16]. Для этого крыс ежедневно на протяжении пяти дней помещали в воду на 10 минут после определения исходных показателей ПТП. Через 10 и 20 суток после последнего сеанса плавания определяли время иммобилизации. Диакамф вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг один раз в сутки, начиная с первого дня после прекращения пятидневной стрессогенной процедуры. Контрольным животным вводили равный объем растворителя (0,9% раствор NaCl). У контрольных и опытных животных на 10-й и 20-й дни после прекращения стрессогенной процедуры регистрировали изменения параметров ПТП и предпочтения потребления раствора сахарозы. Каждая серия опытов выполнена на 8-10 животных.

Результаты исследований обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью программы «Medstat». Для каждой серии определяли среднюю и стандартную ошибку средней. Статистическую значимость различий сравниваемых величин оценивали с помощью парного критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Суперфузия срезов гиппокампа раствором Кребса, содержащим диакамф в концентрациях эквивалентных дозам 3, 10 и 30 мг/кг *in vivo* (13, 43 и 130 мкМ) в течение 15 минут не влияла на амплитуды пВПСП пирамидных нейронов, вызываемые электрической стимуляцией коллатералей Шаффера возрастающей интенсивности. При воздействии на срезы мозга диакамфа в концентрациях 43 и 130 мкМ наблюдали укорочение продолжительности пВПСП. При этом амплитуда пВПСП не изменялась, но их спад протекал более быстро.

Поскольку укорочение продолжительности пВПСП может быть обусловлено угнетением амплитуд их НМДА компонентов, либо усилением ГАМК-ергического торможения, вызывающего шунтирование пВПСП, решено проверить эти возможности. Установлено, что диакамф в исследуемых концентрациях не оказывал влияния на НМДА компоненты пВПСП. В более высоких концентрациях диакамф вызывал укорочение продолжительности и НМДА компонентов пВПСП. Диакамф в концентрации, соответствующей дозе 10 мг/кг *in vivo*, не оказывал влияния на вызываемое 1 мМ ГАМК угнетение амплитуды антидромных популяционных спайков пирамидных нейронов. Следовательно, вызываемое диакамфом укорочение длительности пВПСП не связано с влиянием вещества ни на НМДА, ни на ГАМК рецепторы. Выяснение природы этого эффекта требует специальных исследований.

В исследованиях на переживающих срезах гиппокампа установлено, что предварительное воздействие диакамфа в концентрации 43 мкМ не оказывало существенного влияния на вызываемое НМДА

эксайтотоксическое повреждение пирамидных нейронов. При аноксическом повреждении нейронов гиппокампа диакамф

в той же концентрации обнаруживал нейропротективную активность на грани достоверности.

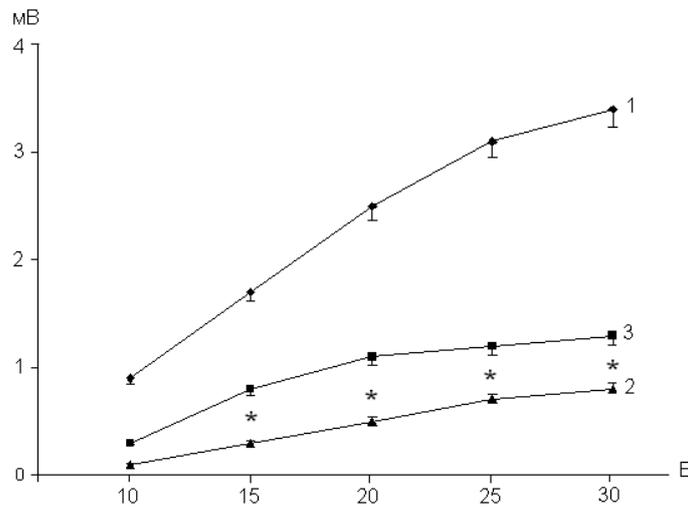


Рис. 1. Влияние диакамфа в концентрации, соответствующей дозе 10 мг/кг *in vivo*, на вызываемое H₂O₂ (1 мМ) повреждение пирамидных нейронов.

1 – изменения амплитуд пВПСП в зависимости от интенсивности пресинаптической стимуляции в контрольных срезах; 2 – то же через 1 час после прекращения действия H₂O₂; 3 – то же, что (2), но в присутствии 43 мкМ диакамфа. По вертикальной шкале – амплитуда пВПСП в мВ, по горизонтальной – интенсивность пресинаптической стимуляции в В.

* – различия статистически значимы, $p < 0,05$

Умеренную нейропротективную активность диакамф в концентрации 43 мкМ обнаруживал при воздействии на срезы мозга, подвергнутые действию 1 мМ H₂O₂ (рис. 1, кривые 2 и 3).

Иные результаты получены при внутрибрюшинном введении диакамфа крысам в дозе 10 мг/кг за 12 часов до электрофизиологических исследований. В этом

случае диакамф существенно ослаблял вызываемые оксидативным стрессом и процедурой аноксии/агликемии угнетение синаптической реактивности пирамидных нейронов гиппокампа (табл. 1). В тоже время, при системном введении диакамф не оказывал влияния на вызываемое НМДА эксайтотоксическое повреждение нейронов.

Таблица 1

Влияние системно вводимого диакамфа в дозе 10 мг/кг на вызываемое повреждающими воздействиями угнетение синаптической реактивности пирамидных нейронов области CA1 гиппокампа

Повреждающее воздействие	Изменения амплитуд пВПСП (мВ)		
	Контроль	После повреждающего воздействия	То же на фоне диакамфа
Оксидативный стресс (H ₂ O ₂)	3,44±0,33	0,52±0,11*	1,56±0,23 [#]
Аноксия и агликемия	2,91±0,27	0,24±0,07*	1,74±0,26 [#]
НМДА + глицин	3,27±0,31	1,12±0,24*	1,29±0,23

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически значимы, $p < 0,05$;
[#] – различия по сравнению с повреждающим воздействием статистически значимы, $p < 0,05$

Таким образом, результаты этих серий исследований указывают на наличие нейропротективного действия у диакамфа. Следует отметить, что в отличие от ноотропов (например, пирацетама) диакамф при однократном системном введении не изменял амплитуду пВПСП пирамидных нейронов. Однако, при систематическом в течение 10 дней введении диакамф вызывал увеличение амплитуд пВПСП в среднем на 20% преимущественно за счет пресинаптического действия, поскольку при этом снижалась величина парного облегчения при межимпульсном интервале 50 мс (не иллюстрировано).

Из ряда моделей, воспроизводящих депрессивно-подобное состояние, мы выбрали вызываемую пятидневным последовательным плаванием в течение 10 мин

поведенческую депрессию [16]. Ее главное достоинство – длительное в течение месяца сохранение депрессивного статуса. Проявления этого депрессивного статуса ослаблялись процедурами, которые используют для лечения резистентных к антидепрессантам форм большой депрессии, такими как электросудорожная терапия и транскраниальная магнитная стимуляция [16,17]. Мы выделяли два важных компонента воспроизводимой поведенческой депрессии. Первый компонент – это беспомощность, которую мы оценивали по продолжительности времени иммобилизации в тесте вынужденного плавания. Вторым компонентом, отражающим эмоциональные нарушения, – ангедонию оценивали с помощью теста предпочтения сахарозы.

Таблица 2

Влияние исследуемых веществ на время иммобилизации в тесте вынужденного плавания и на потребление животными раствора сахарозы в тесте предпочтения сахарозы

Условия опыта	Время иммобилизации в тесте вынужденного плавания (с)	% предпочтения потребления раствора сахарозы
Интактный контроль	45,5±2,6	83,6±3,4
10 дней после прекращения стресса без веществ	133,0±5,1*	57,6±5,3*
20 дней после прекращения стресса без веществ	70,2±3,6*	65,4±5,5*
10 дней после прекращения стресса, введение диакамфа	123,0±4,4	59,8±5,1
20 дней после прекращения стресса, введение диакамфа	21,6±3,9 ⁺	84,5±4,2 ⁺
10 дней после прекращения стресса, введение имипрамина	58,1±7,8 [#]	80,3±4,2 [#]
20 дней после прекращения стресса, введение имипрамина	24,5±2,6 ⁺	85,3±4,7 ⁺

Примечание: * – различия по сравнению с контролем статистически значимы, $p < 0,05$; # и ⁺ – различия по сравнению с повреждающим воздействием плавательного стресса статистически значимы ($p < 0,05$) после 10 и 20 дней введения соответственно

Как следует из таблицы 2, воздействие плавательного стресса проявлялось возрастанием уровня беспомощности животных, о чем свидетельствует увеличение времени иммобилизации от 45,5±2,6 с до 133,0±5,1 с. Параллельно с этим наблюдали снижение предпочтения потребления

сладкого раствора по сравнению с водой от 83,6±4,4% до 57,6±5,3% (табл. 2), что указывает на эмоциональное нарушение в виде ангедонии. Поскольку традиционный трициклический антидепрессант имипрамин, вводимый в дозе 20 мг/кг в течение 20 дней, ослаблял проявления как беспомощности

мощности, так и ангедонии (табл. 2), можно думать, что наблюдаемый после воздействия плавательного стресса поведенческий фенотип можно считать поведенческой депрессией. К подобному заключению пришли и другие исследователи, поскольку в их опытах проявления поведенческой депрессии уменьшались электродорожными воздействиями и магнитной стимуляцией мозга крыс [16,17]. Однако высказываются представления, согласно которым изменения поведения животных после воздействия плавательного стресса не депрессивно-подобное поведение, а адаптация к стрессу, поскольку в исследованиях авторы не наблюдали ангедонии [18]. Различия результатов обусловлены тем, что в последней работе использовали ювенильных животных, в то время как мы и авторы других исследований [16,19] использовали зрелых животных.

Хроническое введение диакамфа в дозе 10 мг/кг на протяжении 10 дней не вызывало достоверных изменений продолжительности иммобилизации животных и показателей предпочтения потребления раствора сахарозы, нарушенных воздействием плавательного стресса (табл. 2). Однако после 20 дней введения диакамфа подобно имипрамину демонстрировал антидепрессанто-подобное действие, уменьшая продолжительность иммобилизации до $21,6 \pm 3,9$ с против $70,2 \pm 3,6$ с и увеличивая показатель предпочтения потребления раствора сахарозы до $84,5 \pm 4,2\%$ против $65,4 \pm 5,5\%$ у животных, которым вводили растворитель (табл. 2).

Как видно из рисунка 1 и таблицы 1 диакамф ослабляет повреждающие воздействия на пирамидные нейроны гиппокампа оксидативного стресса и аноксии/агликемии (ишемии). Следует отметить, что нейропротективной активностью

обладает не сам диакамф, а образующийся в процессе биотрансформации его метаболит, поскольку при внутрибрюшинном введении активность диакамфа выше по сравнению с его прямым действием на срезы мозга (рис. 1, табл. 1). Способность ослаблять вызываемые стрессом функциональные повреждения нейронов кортикальных и лимбических структур мозга вероятно лежит в основе его антидепрессанто-подобного действия. Последнее проявляется снижением времени иммобилизации в тесте вынужденного плавания и восстановлением уровня предпочтения сладкого раствора по сравнению с водой после воздействия стресса (табл. 2).

Антидепрессанто-подобное действие диакамфа отличается от действия имипрамина. Через 1 час после внутрибрюшинного введения диакамфа в отличие от имипрамина не уменьшает времени иммобилизации интактных крыс в тесте вынужденного плавания. Антидепрессанто-подобное действие не регистрируется через 10 дней его систематического введения, хотя антидепрессивное действие имипрамина к этому времени уже проявляется (табл. 2).

Выводы

1. Диакамф – (\pm)-цис-3-(2'-бензимидазол-1,2,2-триметилциклопентан-карбонной кислоты гидрохлорид) – ослабляет повреждение пирамидных нейронов в срезах гиппокампа, вызываемые аноксией и оксидативным стрессом, но не эксайтотоксическим действием N-метил-D-аспартата.

2. С нейропротективным действием диакамфа связана его антидепрессанто-подобная активность, которая проявляется уменьшением времени иммобилизации в тесте вынужденного плавания (ослабление беспомощности) и восстановлением предпочтения потребления раствора сахарозы по сравнению с водой (ослабление ангедонии).

Литература

1. Шатилова О.А. Экспериментальное изучение церебропротективных и психотропных свойств диакамфа. Дис. ... канд. фарм. наук. Харьков; 2010.
2. Шведський В.В., Штриголь С.Ю., Мерзлікін С.І. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету

- // Клінічна фармація. 2011. Т. 15, №3. С. 57-61.
3. Шведський В.В., Штриголь С.Ю., Мерзлікін С.І., і др. Вплив діакаму гідрохлориду на інтенсивність нейроаптозу при експериментальному порушенні мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету // Фармакологія та лікарська токсикологія. 2012. №2. С. 49-53.
 4. Шведський В.В. Вплив діакаму гідрохлориду на кровопостачання головного мозку за ішемії-реперфузії на тлі алоксанового цукрового діабету у щурів // Український біофармацевтичний журнал. 2012. №1-2. С. 18-21.
 5. Абрамець І.І., Евдокимов Д.В., Талалаєнко А.Н. Влияние хронического введения антидепрессантов на повреждение нейронов гиппокампа и коры крыс, вызываемые действием NMDA (N-метил-D-аспартата) // Нейрофизиология. 2010. Т. 42, №1. С. 20-27.
 6. Абрамець І.І., Евдокимов Д.В., Талалаєнко А.Н. Ранние аноксические повреждения гиппокампа и их изменения, обусловленные хроническим действием антидепрессантов // Нейрофизиология. 2011. Т. 43, №2. С. 123-133.
 7. Яценко К.А., Глазова Н.Ю., Иноземцева Л.С., і др. Гептапептид Семакс ослабляет последствия непредсказуемого хронического стресса у крыс // Доклады академии наук. 2013. Т. 453, №5. С. 581-584.
 8. Nussbaumer M., Asara J.M., Teplitska A., et al. Selective mitochondrial targeting exerts anxiolytic effects in vivo // Neuropsychopharmacology. 2016. Vol. 41, №7. P. 1751-1758.
 9. Mathew S.J., Manji H.K., Charney D.S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33, №12. P. 2080-2092.
 10. Абрамець І.І., Евдокимов Д.В., Талалаєнко А.Н., і др. Центральная глутаматергическая синаптическая передача при поведенческой депрессии у крыс // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2006. Т. 2, №1-2. С. 22-30.
 11. Liu Y., Wong T.P., Aarts M., et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death in vitro and in vivo // Journal of Neuroscience. 2007. Vol. 27, №11. P. 2846-2857.
 12. Tian G.F., Baker A.J. Protective effect of high glucose against ischemia-induced synaptic transmission damage in rat hippocampal slices // Journal of Neurophysiology. 2002. Vol. 88, №2. P. 236-248.
 13. De Almeida L., Leite M.C., Tomazi A.P., et al. Rosveratrol protects against oxidative injury induced by H₂O₂ in acute hippocampal slice preparations from Wistar rats // Archive of Biochemistry & Biophysics. 2008. Vol. 480, №1. P. 27-32.
 14. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. «Behavioural despair» in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine // European Journal of Pharmacology. 1978. Vol. 51, №3. P. 291-294.
 15. Benelli A., Filafferro M., Bertolini A., et al. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats // British Journal of Pharmacology. 1999. Vol. 127, №3. P. 645-654.
 16. Sun P., Wang F., Wang L., et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study // Journal of Neuroscience. 2011. Vol. 31, №45. P. 16464-16472.
 17. Sachdev P.S., McBride R., Loo C., et al. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats // Biological Psychiatry. 2002. Vol. 51, №3. P. 474-479.
 18. Mul J.D., Zheng J., Goodyear L.J. Validity assessment of 5 day repeated forced-swim to model human depression in young-adult C57BL/6J and BALB/cJ mice // eNeuro. 2016. Vol. 3, №6. P. ENEURO.0201-16.2016. doi:10.1523/ENEURO.0201-16.2016
 19. Serchov T., H.W., Schwarz M.K., Iasevoli F., et al. Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depression-like behavior via induction of Homer1a // Neuron. 2015. Vol. 87, №2. P. 549-562. doi:10.1016/j.neuron.2015.07.010

References

1. Shatilova OA. *Eksperymental'noe izuchenie cerebroprotectivnykh i psikhotropnykh svoystv diakamfa* [dissertation]. Khar'kov; 2010. (In Russ).
2. Shvedsky VV, Shtrygol SYu, Merzlikin SI. Vplyv diakamfu gidrokhloridu na pokaznyky energetychnogo obminu v golovnomu mozku shchuriv iz modellyu cerebral'noi ishemii na tli cukrovogo diabetu. *Clinichna Farmaciya*. 2011;15(3):57-61. (In Ukrainian).
3. Shvedskiy VV, Shtrygol SYu, Merzlikin SI, et al. Vplyv diakamfu gidrokhloridu na intensyvnyshchynnist neyroapoptozu pry eksperymentalnomu porushenni mozkovogo krovoobigu na tli cukrovogo. *Pharmacologiya i Medicinskaya Toxicologiya*. 2012;2:49-53. (In Ukrainian).
4. Shvedskiy VV. Vplyv diakamfu gidrokhloridu na кровопостачання головного мозку за ішемії-реперфузії на тлі алоксанового цукрового діабету у щурів. *Ukrains'kiy biopharmaceutychniy zhurnal*. 2012;1-2:18-21. (In Ukrainian).
5. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN. Vliyanie khronicheskogo vvedeniya antidepressantov na povrezhdenie neyronov hippokampa i kory, vysyvaemoe vvedeniem NMDA (N-methyl-Daspartate). *Neurophysiology*. 2010;42(1):20-7. (In Russ).
6. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN. Rannie anoksicheskie povrezhdeniya hippokampa i ikh izmeneniya obuslovlennyye khronicheskimi deystviem antidepressantov. *Neurophysiology*. 2011;43(2):123-33. (In Russ).
7. Yacenko KA, Glazova NY, Inozemtseva LS, et al. Heptapeptid Semaks oslablyayet posledstviya nepredskazuemogo khronicheskogo stressa u kryс. *Doklady Akademii Nauk*. 2013;453(5):581-4. (In Russ).

8. Nussbaumer M, Asara JM, Teplitska A, et al. Selective mitochondrial targeting exerts anxiolytic effects in vivo. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(7):1751-8.
9. Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(12):2080-92.
10. Abramets II, Evdokimov DV, Talalayenko AN, et al. Central'naya glutamatergicheskaya sinapticheskaya peredacha pri povedencheskoy depressii u krys. *Neyronauki: theoretichni ta clinichni aspekty*. 2006;2(1-2):22-30. (In Russ).
11. Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death in vitro and in vivo. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(11):2846-57.
12. Tian GF, Baker AJ. Protective effect of high glucose against ischemia-induced synaptic transmission damage in rat hippocampal slices. *Journal of Neurophysiology*. 2002;88(2):236-48.
13. De Almeida L, Leite MC, Tomazi AP, et al. M. Rosveratrol protects against oxidative injury induced by H₂O₂ in acute hippocampal slice preparations from Wistar rats. *Archive of Biochemistry and Biophysics*. 2008;480(1):27-32.
14. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioural «despair» in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. *European Journal of Pharmacology*. 1978;51(3):291-4.
15. Benelli A, Filafarro M, Bertolini A, et al. Influence of S-adenosyl-L-methionine on chronic mild stress-induced anhedonia in castrated rats. *British Journal of Pharmacology*. 1999;127(3):645-54.
16. Sun P, Wang F, Wang L, et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(45):16464-72.
17. Sachdev PS, McBride R, Loo C, et al. Effects of different frequencies of transcranial magnetic stimulation (TMS) on the forced swim test model of depression in rats. *Biological Psychiatry*. 2002; 51(3):474-9.
18. Mul JD, Zheng J, Goodyear LJ. Validity assessment of 5 day repeated forced-swim to model human depression in young-adult C57BL/6J and BALB/cJ mice. *eNeuro*. 2016;3(6):ENEURO.0201-16.2016. doi:10.1523/ENEURO.0201-16.2016
19. Serchov T., Clement HW, Schwarz MK, et al. Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depression-like behavior via induction of Homer1a. *Neuron*. 2015;87(2):549-62. doi:10.1016/j.neuron.2015.07.010

Дополнительная информация [Additional Info]

Финансирование исследования. Бюджет Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. [Financing of study. Budget of M. Gorkiy Donetsk's National Medical University].

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interest. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article].

Участие авторов: Зайка Т.О. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, Евдокимов Д.В. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, Абрамец И.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование. [Participation of authors. T.O. Zayka – acquisition and processing of the material, statistical processing, writing the text, D.V. Evdokimov – acquisition and processing of the material, statistical processing, I.I. Abramets – concept and design of the study, editing].

Информация об авторах [Authors Info]

Зайка Тамара Олеговна – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, ДНР. [Tamara O. Zayka – Assistant of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR].
SPIN: 8344-1556, ORCID ID: 0000-0003-0950-5999, Researcher ID: D-1558-2018.

Евдокимов Дмитрий Владимирович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, ДНР. [Dmitriy V. Evdokimov – MD, PhD, Associate Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR].
SPIN: 2998-0084, ORCID ID: 0000-0003-2989-7811, Researcher ID: D-5538-2018.

***Абрамец Игорь Игоревич** – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Донецк, ДНР. [Igor I. Abramets – MD, Grand PhD, Professor of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR].
SPIN: 9831-1762, ORCID ID: 0000-0002-2229-7541, Researcher ID: C-9940-2018. E-mail: abrametz2009@yandex.ru

Цитировать: Зайка Т.О., Евдокимов Д.В., Абрамец И.И. Антидепрессанто-подобное действие диакамфа при стресс-индуцируемой поведенческой депрессии // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №3. С. 351-359. doi:10.23888/PAVLOVJ2018263351-359

To cite this article: Zayka TO, Evdokimov DV, Abramets II. Antidepressant-like action of diacampho against the background stress-induced behavioral depression. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(3):351-9. doi:10.23888/PAVLOVJ2018263351-359

Поступила/Received: 10.11.2017

Принята в печать/Accepted: 10.09.2018