

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ ПОСРЕДСТВОМ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАКО-ЭЭГ

О.М. Куделина*, А.В. Сафроненко, Ю.С. Макляков, Е.В. Ганцгорн,
Н.М. Морозов, М.А. Джабр

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29

Лечение депрессивных расстройств по сей день остается актуальной проблемой в медицинской практике. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются ведущими при лечении данной формы психопатологии. Один из наиболее широко применяемых лекарственных препаратов данной группы — флуоксетин. С целью совершенствования фармакотерапии депрессии практикуют комбинации СИОЗС с представителями других групп лекарственных средств, например с гормоном эпифиза мелатонином. Основной целью улучшения качества лечения депрессий остается поиск и разработка более мощных и быстродействующих антидепрессантов. В этом аспекте внимание исследователей привлекает агонист мелатониновых MT_1 - и MT_2 - и антагонист серотониновых $5-HT_{2c}$ -рецепторов — вальдоксан. Наиболее значимым методом оценки эффективности фармакотерапии психической патологии является количественная фармако-ЭЭГ. В данном исследовании анализировали распределение ЭЭГ-ритмов на фоне экспериментальной депрессии у крыс и при введении вышеуказанных лекарственных средств. Установлено, что вальдоксан, в отличие от флуоксетина и его комбинации с мелаксеном, способствует наиболее быстрой нормализации биоэлектрической активности головного мозга у животных, а именно, способствует достоверному возрастанию активности тета-ритма ЭЭГ, который доминирует у животных в норме.

Ключевые слова: флуоксетин, мелаксен, вальдоксан, депрессия, крысы, ЭЭГ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Куделина О.М., Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Ганцгорн Е.В., Морозов Н.М., Джабр М.А. Аналитическая оценка лечения депрессии в эксперименте на животных посредством количественной фармако-ЭЭГ. *Биомедицина*. 2020;16(3):43–47. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-43-47>

Поступила 17.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

ANALYTICAL EVALUATION OF TREATING DEPRESSION IN ANIMAL MODELS BY QUANTITATIVE PHARMACO-EEG

Oksana M. Kudelina*, Andrey V. Safronenko, Yuri S. Maklyakov, Elena V. Gantsgorn,
Nikolay M. Morozov, Mohamad A. Jabr

Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevsky lane, 29

The treatment of depressive disorders remains a relevant problem in medical practice. Depression is frequently treated by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), among which fluoxetine is one of the most popular drugs. In order to improve the pharmacotherapy of depression, combinations of SSRIs with

other pharmaceutical groups, e.g. epiphyseal hormone melatonin, are practiced. The key aim in improving the quality of depression treatment remains the search and development of more powerful and fast-acting antidepressants. In this context, research attention has recently been focused on valdoxan, an agonist of melatonin MT_1 and MT_2 and serotonin 5-HT_{2c} receptors. Quantitative pharmaco-EEG is the most efficient method for evaluating the efficacy of the pharmacotherapy of mental pathologies. In this study, EEG rhythms of rats with experimental depression were analyzed following the administration of the aforementioned drugs. It was found that valdoxan, compared to fluoxetine and its combination with melaxen, contributes to the fastest normalization of the brain's bioelectric activity in animals. In particular, this drug contributes to a significant increase in the activity of the EEG theta rhythm, which dominates in animals in the norm.

Keywords: fluoxetine, melaxen, valdoxan, depression, rats, EEG

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kudelina O.M., Safronenko A.V., Maklyakov Yu.S., Gantsgorn E.V., Morozov N.M., Jabr M.A. Analytical Evaluation of Treating Depression in Animal Models by Quantitative Pharmaco-EEG. *Journal Biomed.* 2020;16(3):43–47. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-43-47>

Submitted 17.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

Введение

В настоящее время депрессивные расстройства (ДР) — одна из наиболее распространенных форм психопатологии. В ближайшем будущем они могут стать наиболее частой причиной нетрудоспособности населения в мире [4].

Препаратами выбора при лечении депрессий являются СИОЗС. Флуоксетин — один из наиболее часто назначаемых средств данной группы [5].

При ДР пациенты предъявляют большое количество жалоб, но одной из наиболее частых является нарушение сна, в связи с этим комбинация антидепрессантов с гормоном эпифиза — мелатонином вызывает наибольший интерес. Данный гормон влияет на ритмы человека «сон-бодрствование», а также является эндогенным антидепрессивным агентом, который способен модулировать специфические эффекты психотропных средств как самостоятельно, так и при совместном применении [1]. Одним из зарегистрированных в России лекарственных препаратов (ЛП) мелатонина стал «Мелаксен» («Юнифарм Инк», США).

Одним из вариантов прогрессивного улучшения фармакотерапии ДР является поиск

и разработка новых антидепрессантов, которые, в свою очередь, имеют уникальный механизм действия. Вальдоксан в этом плане привлёк внимание исследователей и практических врачей, так как особенность его механизма состоит в агонизме к мелатониновым MT_1 - и MT_2 -рецепторам и антагонизме — к серотониновым 5-HT_{2c}-рецепторам [3].

Компьютерная электроэнцефалография является одним из наиболее информативных методов диагностики при патологии головного мозга (ГМ). Внедрение ее в клиническую практику позволило выявить достоверные маркеры для дифференциальной диагностики и оценки тяжести психических расстройств. Важнейшее место среди методов количественной оценки эффективности использования психотропных препаратов занимает количественная фармако-ЭЭГ, которая включает комплекс ЭЭГ-профилей, отражающих спектральные характеристики биоэлектрической активности ГМ в условиях патологии и на фоне применения лекарственных препаратов (ЛП) [2].

Материалы и методы

Эксперимент проводился на белых нелинейных крысах-самцах ($n=120$) массой

150–180 г. Животных содержали в виварии в пластиковых клетках с подстилкой из древесных опилок, по 4–5 особей. Крысы потребляли гранулированный комбикорм и воду в поилках объемом 200 мл. Все эксперименты были выполнены в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденными этическим комитетом РостГМУ.

Перед началом эксперимента животных разделили на 5 групп (2 контрольные и 3 опытные). Первую контрольную группу (группа К) ($n=30$) составили интактные крысы, вторая контрольная группа состояла из крыс, которым моделировали экспериментальную депрессию (ЭД) (группа Д) ($n=90$). В последующем группа Д была разделена на 3 опытные группы животных, которые в течение эксперимента *per os* получали следующие ЛП: флуоксетин в дозе 0,3 мг/кг/сут (группа Ф) ($n=30$); вальдоксан в дозе 0,5 мг/кг/сут (группа В) ($n=30$); флуоксетин и мелаксен в дозах 0,3 мг/кг/сут и 0,05 мг/кг/сут соответственно (группа Ф+М) ($n=30$). Моделирование ЭД продолжалось 4 недели и включало в себя 3 этапа: 1-й этап (1 неделя) — животные ежедневно 1 раз в сутки подвергались 2-часовой иммобилизации в пластиковом контейнере; 2-й этап (1 неделя) — ежедневно 1 раз в сутки 30 мин индуцировали водно-иммерсионный холодовой стресс; 3-й этап (2 недели) — применялась комбинация 2-х вышеуказанных стрессоров. На протяжении всех 4-х недель эксперимента крысы подвергались хронической световой экспозиции.

Регистрация биоэлектрической активности ГМ крыс проводилась на 7-е, 14-е и 21-е сут приема ЛП. Согласно стереотаксическим координатам крысам в область соматосенсорной коры (ССК) и зону СА₁ гиппокампа (ГК) симметрично с обеих сторон вживлялись микроэлектроды, через трое сут производился фоновый съем ЭЭГ. Далее крысам опытных групп в течение 3-х недель вводились изучаемые ЛП.

Регистрация ЭЭГ в эксперименте проводилась на 8-канальном энцефалограф-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» («Медиком МТД», Россия) в соответствии с общепринятыми правилами. Анализировались относительные значения мощности (ОЗМ) (%) для дельта- (δ -), тета- (θ -), альфа- (α -) и бета- (β -) частотных диапазонов ЭЭГ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты исследований

В ходе проведенного эксперимента и последующего анализа показателей ЭЭГ-ритмов ГМ крыс установлено, что в группе К достоверно доминировал θ -ритм во всех отведениях и большая его активность отмечалась в ГК ($60,95 \pm 4,06\%$), чем в ССК ($56,84 \pm 5,89\%$). δ -ритм был значительно ниже (ГК $22,29 \pm 2,71\%$; ССК $27,43 \pm 2,34\%$), а α - и β -активность практически не регистрировались.

На фоне ЭД распределение ОЗМ ЭЭГ-ритмов у крыс (группа Д) изменилось таким образом, что θ -ритм достоверно ($p < 0,01$) снизился (ГК $29,27 \pm 3,65\%$; ССК $35,34 \pm 3,39\%$), а δ -ритм увеличился вдвое в обоих отведениях (ГК $58,99 \pm 4,83\%$; ССК $52,80 \pm 5,02\%$, ($p < 0,01$)).

На 7-е сут показатели ОЗМ δ -ритма в группе Ф достоверно уменьшились примерно в 1,3 раза. Так, в области ГК они составили $45,57 \pm 3,96\%$ ($p < 0,05$), а в ССК — $43,96 \pm 2,84\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с показателями при ЭД, а θ -активность незначительно (в 1,2 раза, $p < 0,05$) повысилась по сравнению со значениями при ЭД.

В группе В изменения коснулись в основном δ -ритма, который достоверно ($p < 0,01$) снизился в 2 раза в области ССК ($23,90 \pm 1,82\%$) и чуть меньше —

в ГК ($27,43 \pm 2,57\%$), а θ -ритм, наоборот, значительно возрос в обеих областях регистрации и составил в ГК $44,28 \pm 3,65\%$ ($p < 0,01$), а в ССК — $42,36 \pm 2,77\%$ ($p < 0,05$). β -активность тоже увеличилась, превысив значения группы К в области ССК в 1,6 раза, а в ГК ($10,45 \pm 0,69\%$) стала сопоставима со значениями в группе К.

При изучении ОЗМ ЭЭГ-ритмов у крыс в группе Ф+М было зарегистрировано достоверное снижение в обоих отведениях уровня δ -активности ГМ в 1,4 раза и незначительное повышение θ -диапазона, особенно в ГК, на 25% ($p < 0,05$) по сравнению с ЭД. Кроме того, в обоих отведениях зафиксировано увеличение β -ритма, который возрос в 1,4 раза ($p < 0,01$) — в ГК и в 1,8 раза ($p < 0,01$) в ССК, по сравнению со значениями при ЭД, а также увеличился вдвое при сравнении с группой К.

На 14-е сут наблюдения у животных в группе Ф δ -ритм продолжал снижаться. Так, в ССК он составил $34,80 \pm 2,00\%$ ($p < 0,01$), в ГК — $36,11 \pm 2,22\%$ ($p < 0,01$). θ -ритм, наоборот, возрос в 1,4 раза в ГК ($42,86 \pm 3,43\%$, $p < 0,01$) по сравнению с данными при ЭД, а в ССК — всего до $39,87 \pm 2,33\%$ (в последнем случае изменения достоверными не были); отмечалось также усиление β -активности в области ССК более чем в 3 раза, а в ГК — в 2,6 раза ($p < 0,01$).

В группе, где животным вводили вальдоксан, превалировал θ -ритм, увеличившись в 2,3 раза в ГК (до $68,28 \pm 3,65\%$) и в 1,8 раза в ССК (до $63,46 \pm 3,71\%$) по сравнению с ЭД и несколько превысив показатели в группе К. δ -ритм был ниже значений группы К в ГК в 1,6 ($p < 0,05$) и 2 раза ($p < 0,01$) в ССК. β -ритм оставался увеличенным вдвое, особенно в области ССК.

При введении комбинации ЛП в группе Ф+М δ -ритм снизился почти в 2 раза по отношению к показателям при ЭД, θ -ритм, наоборот, возрос, но при этом не достиг исходных значений. ОЗМ β -ритма увеличилась более чем в 2 раза ($p < 0,01$)

в обоих отведениях (ГК $13,13 \pm 2,70\%$; ССК $17,82 \pm 2,86\%$) по сравнению с показателями, полученными и при ЭД, и в норме.

На 21-е сут анализ параметров ОЗМ в группе Ф показал, что θ -ритм имел правильное распределение, но его значения были достоверно ниже по отношению к фоновым показателям (в области ГК в 1,5 раза ($p < 0,01$), а в ССК — в 1,2 раза, ($p < 0,05$)). Показатели ОЗМ δ -ритма оставались увеличенными: в отведении ГК в 1,6 раза ($32,73 \pm 2,81\%$), а в ССК — в 1,2 раза ($33,71 \pm 2,28\%$), — при этом снизившись относительно показателей при ЭД как в ГК, так и в ССК в 1,5 раза ($p < 0,01$). ОЗМ β -ритма в области ГК превышали значения в 2 раза ($p < 0,01$), а в ССК — в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с группами Д и К. α -ритм особых изменений не претерпел.

У крыс в группе В отмечались более низкие показатели δ -активности по сравнению с контрольным значением в группе К (ГК $16,51 \pm 1,28\%$; ССК $14,09 \pm 2,42\%$) ($p < 0,05$). θ -ритм превысил исходные данные как в области ССК, так и в ГК примерно на 16% ($p < 0,05$). И сохранялось увеличение вдвое ОЗМ β -ритма в ССК ($p < 0,01$).

У животных в группе Ф+М ОЗМ в общем были схожи с таковыми в группе Ф, кроме незначительных изменений активности β -ритма, который возрос в 2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой К на 7-е сут и далее не изменялся, а δ -ритм спустя 14 дней стал соответствовать исходным значениям в области ССК ($27,78 \pm 2,28\%$), при этом оставался увеличенным на 31,6% ($p < 0,05$) в области ГК.

Выводы

Полученные результаты в ходе экспериментального исследования показали, что вальдоксан, в отличие от флуоксетина и комбинации его с мелаксеном, способствует более быстрой нормализации распределения ритмов ЭЭГ ГМ у крыс с ЭД уже на 14-е сут введения.

На 21-е сут наблюдения отмечено превышение показателей ОЗМ θ -ритма на 16% в области ГК и ССК, двукратное увеличение ОЗМ β -ритма в ССК ГМ и уменьшение

δ -активности во всех регистрируемых отведениях по сравнению с фоновыми значениями. Подобные изменения связаны с его уникальным механизмом действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Арушанян Э.Б. Мелатонин как лечебное средство: состояние вопроса сегодня и грядущие перспективы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2014;77(6):39–44. [Arushanyan E.B. Melatonin kak lechebnoe sredstvo: sostoyanie voprosa segodnya i gрядущие перспективы [Melatonin as a treatment: state of the issue today and future prospects]. *Ekspериментal'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology]. 2014;77(6):39–44. (In Russian)].
2. Бочкарев В.К. Количественная фармакоэлектроэнцефалография в исследованиях психотропных средств. М.: Фарматека, 2007. С. 28–32. [Bochkarev V.K. *Kolichestvennaya farmakoelektroencephalografiya v issledovaniyah psichotropnyh sredstv* [Quantitative pharmacoelectroencephalography in research of psychotropic drugs]. Moscow: Pharmateka Publ., 2007. P. 28–32. (In Russian)].
3. Быков Ю.В., Беккер Р.А. Агомелатин: расширенные показания в психиатрии, неврологии и наркологии (обзор литературы). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018;20(3–4):4–18. [Bykov Yu.V., Bekker R.A. Agomelatin: rasshirennye pokazaniya v psichiatrii, nevrologii i narcologii (obzor literatury) [Agomelatine: extended indications for its use in psychiatry, neurology and substance abuse medicine]. *Psichiatriya i psichopharmacoterapiya* [Psychiatry and Psychopharmacotherapy]. 2018;20(3–4):4–18. (In Russian)].
4. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/>
5. Wenthur C.J., Bennett M.R., Lindsley C.W. Classics in chemical neuroscience: fluoxetine (prozac). *ACS Chem. Neurosci*. 2014;5(1):14–23.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Куделина Оксана Михайловна*, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: kuomi81@mail.ru

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Макляков Юрий Степанович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: maklus005@gmail.com

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Морозов Николай Михайлович, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Джабр Мохамад Абас, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Oksana M. Kudelina*, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: kuomi81@mail.ru

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: andrejsaf@mail.ru

Yuri S. Maklyakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: maklus005@gmail.com

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: gantsgorn@inbox.ru

Nikolay M. Morozov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

Mohamad A. Jabr, Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author