

Антидепрессивный эффект соединения ГМЛ-3 — лиганда транслокаторного белка TSPO в модели «выученная беспомощность» у беспородных крыс

Котельникова С. О., Садовский М. С., Крайнева В. А., Вальдман Е. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва,
e-mail: ailantha@mail.ru

Актуальность. Транслокаторный белок (18 кДа, translocator protein, TSPO) — полипептид, локализующийся на наружной мембране митохондрий, участвует во многих процессах в организме, в том числе, в синтезе нейростероидов. Снижение биосинтеза нейростероидов рассматривается как компонент патогенеза депрессивных расстройств, а восстановление их уровня входит в профиль антидепрессивного действия ряда препаратов. Лиганды TSPO являются перспективными для разработки на их основе анксиолитиков и антидепрессантов. В НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством член-корр. РАН Гудашевой Т. А. были созданы высокоаффинные и селективные к TSPO лиганды на основе пирроло[1, 2-*α*]пиразина.

Цель. Изучение антидепрессивной активности соединения ГМЛ-3 (*N*-бутил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1, 2-*α*]пиразин-3-карбоксамид) в модели «выученная беспомощность» (ВБ) у крыс с разными типами эмоционально-стрессовой реакции.

Материалы и методы. Белые беспородные крысы-самцы массой 180–200 г были разделены по типу активности в ярко освещенном «открытом поле» на высоко (ВА), средне (СрА) и низко активных (НА). Общую двигательную активность определяли, как суммарное число пересеченных центральных и периферических сегментов и вертикальных стоек. С учетом ранее полученных результатов ВА крысы как менее предрасположенные к формированию состояния ВБ в исследование не включались. Для моделирования депрессивно-подобного со-

стояния ВБ в 1-й и 2-й дни эксперимента крыс в боксах подвергали через электродный пол воздействию 30 неизбегаемых электрических импульсов (0,7 мА, 30 сек). На 3-й день помещали в те же камеры, но с отверстием в перегородке, позволяющим перебежать в безопасный отсек и избежать от удара током (30 ударов, 0,7 мА, 6 сек., через 33 сек). За 3 сек. до тока включали звук. Критерием развития состояния ВБ считали не менее 20 отказов от избегания при 30 ударах током. Далее все животные с ВБ в группах НА и СрА были разделены на три подгруппы, которым 14 дней вводили: дистиллированную воду — контроль; ГМЛ-3 в дозе 1, 0 мг/кг; amitriptilin в дозе 5 мг/кг. На 14-й день проводили оценку сохранения состояния ВБ.

Результаты и их обсуждение. На 3-й день в группе НА состояние ВБ сформировалось у 42,5 %, в группе СрА — у 53 %. На 14-й день в группе НА значительно снизилось количество животных с ВБ после введения ГМЛ-3 — с 13 (42 %) до 8 (26 %) ($p < 0,05$), а в группах контрольной и получавшей amitriptilin снижение количество животных с ВБ не достигло уровня значимости. При этом достоверных различий между подгруппами не установлено. В группе СрА значимое снижение количество животных с ВБ наблюдалось во всех подгруппах — после 14-дневного введения ГМЛ-3 — с 18 (50 %) до 11 (30,5 %) и amitriptilina — с 18 (51 %) до 9 (26 %), а также в контрольной группе с 21 (58 %) до 14 (39 %), что не позволяет оценить эффективность препаратов. В группе НА крыс значимое снижение количества животных с ВБ после введения ГМЛ-3 в течение 14 дней можно рассматривать как проявление антидепрессивного эффекта, поскольку в контрольной группе различия не были статистически значимыми. При этом в группе НА крыс не проявился эффект amitriptilina, что, возможно, связано с недостаточной длительностью введения. Имеются данные, что антидепрессивный эффект amitriptilina проявляется не во всех экспериментальных моделях и зависит от продолжительности введения.

Выводы. Беспородные крысы с низкой активностью в стрессовых условиях ярко освещенного «открытого поля» наиболее предрасположены к формированию и сохранению состояния «выученной беспомощности».

ГМЛ-3 в дозе 1,0 мг/кг, 14 дней, оказывает антидепрессивное действие в модели ВБ у низко активных крыс, снижая количество животных с ВБ.