

Активируют ли антидепрессанты подкрепляющие системы мозга?

ШАБАНОВ П.Д.

РОИК Р.О.

СТРЕЛЬЦОВ В.Ф.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

адъюнкт кафедры фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

к.м.н., докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

В опытах на крысах моделировали депрессивноподобное состояние ограничением социального опыта в раннем онтогенезе (выращивание в условиях социальной изоляции с 17-го дня жизни), которое характеризуется повышенной двигательной и исследовательской активностью, тревожностью, депрессивностью, агрессивностью и гиперреактивностью подкрепления. Это состояние может рассматриваться как синдром социальной изоляции, или депрессивный синдром изолянтов. Наиболее выраженным и значимым проявлением депрессии у животных, выращенных в условиях социальной изоляции, является показатель повышения тревожности и агрессии. Сравнительное изучение эффективности семи антидепрессантов с разным механизмом действия (флуоксетин, мапротилин, тианептин, пиразидол, сертралин, циталопрам, миансерин) на данной модели показало, что наибольшей антидепрессантной активностью обладают пиразидол и тианептин, в меньшей степени — сертралин и циталопрам. Сделан вывод, что антидепрессанты активируют подкрепляющие системы мозга, что связано с вовлечением как системы катехоламинов, так и серотонина, которые при этом функционируют как рецепторные.

Антидепрессанты клинически условно разделяют на 3 группы: с преимущественно активирующим типом действия (тимэректики), сбалансированного действия (биполярные, универсальные) и с преимущественно седативным типом действия (тимолептики) [1, 4, 9]. Такое деление не позволяет заключить, способны ли антидепрессанты активировать или, напротив, подавлять активность подкрепляющих систем мозга. Известно, что до настоящего времени основной концепцией действия антидепрессантов считается моноаминергическая теория, согласно которой механизм большинства препаратов данной группы состоит в усилении синаптической передачи моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина). Это предполагает, что антидепрессанты должны активировать и подкрепляющие системы мозга, нейрхимическим субстратом которых являются также моноаминергические проводящие пути, главным образом дофаминергические [5]. С целью уточнения влияния антидепрессантов разного механизма действия на подкрепляющие системы мозга нами проведено сравнительное исследование действия семи антидепрессантов на безусловное (первичное) и условнорефлекторное (вторичное) подкрепление в тестах самостимуляции латерального гипоталамуса и предпочтения места у крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции.

Материал и методы исследований

Опыты выполнены на 244 крысах-самцах Вистар массой 220—250 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария, и крысах, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции с 17-го дня после рождения. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света с 6.00 до 18.00. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Выращивание животных в условиях полной внутривидовой изоляции. Животных помещали в индивидуальные клетки с 17-го дня после рождения, когда они становились способными к самообеспечению. В изоляции крысы находились до 90—100 дней. К началу опыта возраст животных-изолянтов и сгруппированных крыс был одина-

ков. После каждого опыта крысы-изолянты помещались в свои индивидуальные клетки.

В поведенческих исследованиях использовали метод самостимуляции латерального гипоталамуса для оценки безусловных (первичных) подкрепляющих свойств антидепрессантов и условную реакцию предпочтения места (УРПМ) в двухкамерной установке для оценки условнорефлекторных (вторичных) подкрепляющих свойств препаратов.

Стереотаксическая процедура. Стереотаксические операции по вживлению электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25—0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагитального шва, H = 8,4 мм от поверхности черепа [5, 6]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды коммутировались на микроразъеме, который фиксировался на черепе самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды (1 мА, 30 с).

Самостимуляция мозга. Использовали классический вариант изучения самораздражения мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера [8]. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов

вычисляли коэффициент «рассогласования» [5], который принимает значения от -1 до $+1$ и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции [5, 6]. Если данный коэффициент принимает положительные значения, то это означает, что крыса продолжала нажимать на педаль даже после того, как раздражение мозга прекратилось. При отрицательных значениях коэффициента «рассогласования» крыса заканчивала нажимать на педаль раньше, чем прекратилась стимуляция мозга. Учитывая, что реакцию самостимуляции можно рассматривать как одновременное включение положительного и отрицательного механизмов подкрепления, сдвиг в сторону увеличения и снижения коэффициента позволяет говорить как об изменении частоты самостимуляции, так и об изменениях подкрепляющих свойств мозга. Поэтому как дополнительный критерий изменения подкрепляющих свойств стимуляции коэффициент «рассогласования» является удобным показателем для оценки действия фармакологических препаратов. Последние вводили на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования» в течение 15 мин эксперимента, затем производили внутрибрюшинную инъекцию препарата и через 30 мин регистрировали те же показатели (число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования») за 10-минутный интервал времени [6].

Условное предпочтение места. Опыты с условной реакцией предпочтения места проводили в прямоугольной двухкамерной экспериментальной установке размером 35 × 55 × 30 см, стены которой различались цветом (темный и светлый) и текстурой пола и были разделены перегородкой с опускающейся и поднимающейся дверцей [5, 6]. В течение первых двух дней эксперимента животных помещали в установку с целью их адаптации. В первый тестовый день регистрировали время нахождения животного в каждом отсеке в течение 10 мин для определения исходного предпочтения. Отсек считался предпочитаемым, если животное проводило в нем больше 50% времени. В последующие 6 дней дверцу между отсеками закрывали. В традиционном варианте животные получали через день инъекцию препарата непосредственно перед помещением в исходно не предпочитаемый отсек на 60 мин и инъекцию физиологического раствора (0,9%-ный раствор хлорида натрия) перед помещением в исходно предпочитаемый отсек; животные контрольной группы получали только физиологический раствор. В условиях наших опытов в качестве средства инициации предпочтения использовали антидепрессанты, вводимые внутрибрюшинно. Во второй тестовый день дверцы открывали и повторно измеряли время нахождения в каждом из отсеков в течение 10 мин. Животные контрольной группы получали только физиологический раствор. Выборка для каждой группы составляла 10–12 крыс.

Фармакологические агенты для анализа. В опытах использовали следующие антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина флуоксетин (прозак; 10 мг/кг), сертралин (золофт; 10 мг/кг), циталопрам (ципрамил; 5 мг/кг), ингибитор обратного захвата норадреналина мапротилин (людиомил; 10 мг/кг), ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина леривон (миансерин; 5 мг/кг), стимулятор обратного захвата серотонина тианептин (коаксил; 10 мг/кг), ингибитор MAO типа А пиразидол (1 мг/кг). Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в пове-

денческих экспериментах [1, 3]. Все вещества вводили внутрибрюшинно за 40–60 мин до начала опыта. В качестве контроля использовали введение 0,9%-ного раствора хлорида натрия.

Статистический анализ проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и метода ANOVA.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке способности антидепрессантов активировать реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс, выращенных в сообществе, найдено, что ни один из исследованных препаратов такой активностью не обладает (табл. 1). Это наблюдение сделано на основе анализа абсолютных величин числа нажатий на педаль и коэффициента рассогласования.

Вместе с тем, частота нажатий на педаль и коэффициент рассогласования у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей с 17-го дня жизни, были выше, чем у крыс сообщества. Это указывает на большую чувствительность подкрепляющих систем мозга крыс-изолянтов при раздражении гипоталамуса электрическим током. На этом фоне два из семи исследованных антидепрессантов (пиразидол и тианептин) достоверно активировали подкрепляющие системы мозга крыс-изолянтов. По показателю нажатия на педаль степень активации составила +38,5% для тианептина и +20,4% для пиразидола, по показателю коэффициента рассогласования эти данные составили +41,9% и +93,5% соответственно.

Иную закономерность наблюдали и при оценке условнорефлекторных (вторичных) подкрепляющих свойств на модели УРПМ (табл. 2). В этом случае три из семи исследованных антидепрессантов (тианептин, пиразидол и сертралин) достоверно повышали показатель предпочтения (время пребывания в не предпочитаемом отсеке установки) у крыс, выращенных в сообществе, причем истинное предпочтение (пребывание в не предпочитаемом отсеке установки более 50% времени тестирования) продемонстрировал лишь один препарат — тианептин. Сходным образом 3 антидепрессанта из семи (тианептин, пиразидол и циталопрам) увеличивали предпочтение у крыс-изолянтов на фоне исходно повышенного предпочтения в контроле ($147,3 \pm 28,6$ с в контроле у сообщества и $200,6 \pm 38,1$ с в контроле у изолянтов, т.е. +36,2%). Процент предпочтения составил в этом случае +49,6% для пиразидола, +69,8% для тианептина и +44,5% для циталопрама.

Таким образом, тест предпочтения места оказался более чувствительным к активирующему действию антидепрессантов. При этом у крыс, выращенных в сообществе или в условиях социальной изоляции от сородичей, антидепрессанты действовали сходным образом: одни не влияли, другие активировали предпочтение. В последнем случае наиболее активными оказались пиразидол и тианептин, в меньшей степени — сертралин (сообщество) и циталопрам (изоляция).

Несовершенство существующих экспериментальных моделей для исследования антидепрессантов предполагает поиск новых, в достаточной степени адекватных моделей. Мы остановились на моделировании депрессивноподобного состояния у крыс путем ограничения социальных контактов между сородичами. Известно, что помещение животных в условия социальной изоляции или же выращивание их в условиях социальной изоляции ведет к значительным изменениям в поведении животных [6]. Это описано для приматов, собак, кошек, мышей, крыс и некоторых немлекопитающих животных. Социальная изоляция от сородичей повышает степень их реактивности на окружающие воздействия, что проявляется повышением

Таблица 1

Показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент “рассогласования”	
	До введения	После введения	До введения	После введения
Крысы, выращенные в сообществе				
0,9% раствор NaCl (контроль)	403,6 87,2	407,4 85,7	0,18 0,02	0,16 0,02
Флуоксетин 10 мг/кг	392,0 85,8	404,1 85,7	0,28 0,03	0,23 0,04
Мапротилин 10 мг/кг	431,1 100,7	451,8 99,6	0,20 0,03	0,30 0,05
Тианептин 10 мг/кг	422,1 95,2	438,6 92,1	0,17 0,03	0,24 0,04
Пиразидол 1 мг/кг	390,8 81,7	416,8 72,3	0,20 0,03	0,22 0,05
Сертралин 10 мг/кг	452,3 107,8	455,4 105,7	0,16 0,02	0,23 0,05
Циталопрам 5 мг/кг	416,2 102,7	433,4 105,7	0,16 0,02	0,23 0,05
Миансерин 5 мг/кг	427,3 99,2	425,4 114,4	0,20 0,03	0,24 0,04
Крысы, выращенные в изоляции				
0,9% раствор NaCl (контроль)	538,3 99,4	539,4 101,8	0,30 0,05	0,31 0,04
Флуоксетин 10 мг/кг	600,0 127,8	609,3 118,7	0,20 0,02	0,30 0,04
Мапротилин 10 мг/кг	519,6 120,8	657,3 90,2	0,30 0,02	0,32 0,02
Тианептин 10 мг/кг	495,4 97,1	747,3 52,4*	0,30 0,02	0,44 0,06*
Пиразидол 1 мг/кг	344,8 74,8	649,4 86,9*	0,25 0,02	0,60 0,02***
Сертралин 10 мг/кг	545,3 85,3	604,4 94,7	0,20 0,03	0,3 0,03
Циталопрам 5 мг/кг	332,6 70,6	370,6 81,5	0,3 0,02	0,3 0,01
Миансерин 5 мг/кг	459,0 94,4	481,4 102,1	0,2 0,02	0,3 0,04

Примечание. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 в сравнении с соответствующим контролем

Таблица 2

Показатели предпочтения места у крыс, выращенных в сообществе или условиях социальной изоляции

Препараты	Время пребывания в непредпочитаемой камере (с)	
	До введения	После введения
Крысы, выращенные в сообществе		
0,9% раствор NaCl (контроль)	91,0 42,0	147,3 28,6
Флуоксетин 10 мг/кг	89,5 34,4	201,0 76,0
Мапротилин 10 мг/кг	84,8 22,4	195,7 88,5
Тианептин 10 мг/кг	176,5 88,8	363,8 93,5*
Пиразидол 1 мг/кг	167,2 24,8	260,7 34,5**
Сертралин 10 мг/кг	157,8 61,5	270,7 69,2*
Циталопрам 5 мг/кг	76,2 40,9	99,6 14,9
Миансерин 5 мг/кг	149,2 88,7	265,1 79,5
Крысы, выращенные в изоляции		
0,9% раствор NaCl (контроль)	166,2 18,6	200,6 38,1
Флуоксетин 10 мг/кг	183,6 17,4	255,6 41,9
Мапротилин 10 мг/кг	98,1 40,6	169,4 62,8
Тианептин 10 мг/кг	182,2 31,4	340,6 48,3*
Пиразидол 1 мг/кг	110,3 43,0	300,0 25,1**
Сертралин 10 мг/кг	71,4 37,5	104,3 27,7
Циталопрам 5 мг/кг	101,4 49,9	289,8 22,6**
Миансерин 5 мг/кг	49,3 26,3	99,0 29,2

Примечание. *P<0,05; **P<0,01 в сравнении с соответствующим контролем

двигательных форм поведения, агрессивности, изменением тревожности, активности подкрепляющих систем мозга [5, 6]. Все эти признаки укладываются в так называемый синдром социальной изоляции, который более или менее четко описывается при изучении феномена социальной изоляции животных от сородичей [6].

В настоящем исследовании на модели социальной изоляции оценено действие семи антидепрессантов, отличающихся механизмом действия. Следует отметить, что наибольшую эффективность в отношении коррекции депрессивноподобного состояния крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, оказали пиразидол и тианептин, в меньшей степени — сертралин и циталопрам.

Ранее было показано [3, 7], что все антидепрессанты, как правило, проявляют свой антидепрессивный эффект в тесте Порсолта, который наиболее часто используют для оценки их специфического тимолептического действия. Возникает закономерный вопрос, в какой степени проявление антидепрессивного действия совпадает (коррелирует) со способностью антидепрессантов активировать подкрепляющие системы мозга? Если исходить из посылки, что в основе подкрепления лежат в основном дофамин(катехоламин)ергические механизмы [5, 9], то можно ожидать наибольшего эффекта на подкрепление от препаратов, прямо или косвенно повышающих активность катехоламинергической системы, в нашем случае, в первую очередь, мапротилина и в меньшей степени миансерина и пиразидола. Фактически же мы видим, что из приведенных средств только пиразидол устойчиво демонстрирует тимэкретическую активность и способность активировать подкрепляющие системы мозга в обеих представленных моделях (самостимуляция мозга и предпочтении места). Более того, сходной активностью обладает атипичный антидепрессант тианептин, механизм которого связан со стимуляцией обратного захвата серотонина нервными терминалями, т.е. с функциональной блокадой системы серотонина в мозгу. По-видимому, для активации подкрепляющих систем мозга важна не только (и не столько) вовлеченность дофамин(катехоламин)ергической системы, сколько соотношение активности катехоламины/серотонин для обеспечения этого вида действия. Согласно полученным данным, катехоламины и серотонин находятся в функционально реципрокных взаимоотношениях. Такая трактовка вполне объяснима с позиции концепции Е.А.Громовой [2], которая постулировала реципрокность взаимоотношений системы норадреналина и серотонина при формировании эмоциональной памяти. В этом смысле полученные данные во многом перекликаются с результатами исследований лаборатории Е.А.Громовой, выполненными еще в 1980-х годах. [2].

И, наконец, последнее. Антидепрессивное и активирующее подкрепляющие системы мозга действие тианептина предполагает вовлеченность серотонинергических систем головного мозга в патогенез эмоционального состояния, вызванного ранней социальной изоляцией. Это подтверждается нашими исследованиями [6] с введением нейротоксина 5,7-дигидрокситриптамина, избирательно разрушающего серотонинергические нейроны в мозгу. У крыс, получивших нейротоксин в раннем онтогенезе (4—17 дни жизни), которых в дальнейшем выращивали в условиях социальной изоляции, наблюдали более выраженные поведенческие нарушения, в частности при оценке системы агрессия—защита, депрессивности и тревожности.

Выводы

1. Антидепрессанты с разным механизмом действия (пиразидол, тианептин, сертралин, циталопрам) способны активировать подкрепляющие системы мозга крыс.
2. Социальная изоляция от сородичей повышает чувствительность подкрепляющих систем мозга и обеспечивает формирование депрессивноподобного состояния у крыс.
3. Механизм активирующего действия антидепрессантов на подкрепляющие системы мозга, по-видимому, вовлекает как систему катехоламинов, так и серотонина, которые при этом функционируют как реципрокные.

Список литературы

1. Арушанян Э.Б. Антидепрессанты. — Ставрополь: СГМА, 2002.
2. Громова Е.А. Память и ее резервы. — М.: Знание, 1984.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — С.121—125.
4. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. — М.: Берег, 2000.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002.
6. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. — СПб.: Элби-СПб, 2004.
7. Leonard B.E. Fundamentals of psychopharmacology/ 2nd ed. Chichester-New York: John Wiley & sons, 1998.
8. Skinner B.F. Science and human behavior. — N.Y.: Macmillan, 1953.
9. Stahl S.M. Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and clinical applications. — Cambridge: Cambridge Univ. press, 1996.

DO ANTIDEPRESSANTS ACTIVATE THE REINFORCING PROPERTIES OF THE BRAIN?

SHABANOV P.D. PhD, MD, Chief, Dept. of Pharmacology,
Military Medical Academy, St. Petersburg
ROIK R.O. Postgraduate student, Dept. of Pharmacology,
Military Medical Academy, St. Petersburg
STRELTSOV V.F. PhD, Postdoctorate fellow, Dept. of Pharmacology,
Military Medical Academy, St. Petersburg

The depression-like state was modeled in rats by means of rearing in social isolation since 17th day of life (early ontogenesis). This state is characterized with increased motor and explorative activity, anxiety, depression, aggression and hyperreactivity of reinforcement. This state can be qualified as a syndrome of social isolation, or depression syndrome of isolants. The main characteristic signs of depression-like state due to social isolation were both elevated anxiety and aggression. The comparative study of seven antidepressants with different mechanism of action (fluoxetine, maprotiline, tianapine, pyrazidol, sertraline, citalopram, mianserin) on this model was shown that pyrazidol and tianepine and in a less degree sertraline and citalopram possessed the significant antidepressant activity. It is concluded that antidepressants activate the reinforcing properties of the brain. That is associated with the involvement of both the catecholamine and serotonin system, working reciprocally.