

На правах рукописи

Кудряшов Никита Викторович

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНОЙ
АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[С]ПИРИДИНА ГИЖ-72
И ПИРРОЛОДИАЗЕПИНА ГМАЛ-24 В УСЛОВИЯХ
НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО ХРОНИЧЕСКОГО УМЕРЕННОГО СТРЕССА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научно-исследовательском институте фармакологии имени В.В. Закусова»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)

Научный руководитель:

доктор биологических наук

Калинина Татьяна Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
кафедры высшей нервной деятельности
биологического факультета
ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

Иноземцев Анатолий Николаевич

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории нейробиологии развития
ФГБУН «Институт биологии
им. Н.К.Кольцова РАН»

Воронежская Елена Евгеньевна

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова» Минздрава России

Защита состоится " __ " _____ 2016 г. в ____ часов на заседании диссертационного
совета Д.001.024.01 на базе ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» по адресу:
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ученой части ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова» по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8 и на
сайте www.academpharm.ru.

Автореферат разослан " __ " _____ 2016 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Вальдман Елена Артуровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Стремительный рост заболеваемости тревожно-депрессивными расстройствами и негативный эпидемиологический прогноз (Kessler R.C. and Bromet E.J. // *Annu. Rev. Public Health.* 2013. V34. P.119-138) обуславливают актуальность поиска новых средств фармакологической коррекции указанных психопатологий, которые будут обладать широким спектром терапевтического действия и достаточным профилем безопасности.

Среди тревожных расстройств особое место занимает обсессивно-компульсивное расстройство – тревожное заболевание, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги (Veale D. And Roberts A. // *BMJ.* 2014. V348. g2183). Основу фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства составляют антидепрессанты, а также анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков (Decloedt E.H. and Stein D.J. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2010. V6. P. 233-242; Marazziti D. et al. // *Curr. Top Med. Chem.* 2012. V12(4). P. 238-253). На сегодняшний день существует проблема резистентности к терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклическим антидепрессантом (ТЦА) кломипрамином, преодоление которой, в некоторых случаях, удается достичь путем наращивания дозы, либо комбинированием антидепрессантов с антипсихотическими препаратами (Decloedt E.H. and Stein D.J., 2010), что может увеличить риск развития нежелательных лекарственных реакций и ставит под сомнение безопасность терапии. Вышеизложенное обуславливает задачу разработки новых эффективных лекарственных средств терапии обсессивно-компульсивного расстройства, в том числе изучения антикомпульсивной активности среди новых фармакологических веществ.

Развитие концепции стресса, основа которой была заложена Гансом Селье (Selye H. *Stress in Health and Disease.* NY:McGrawHill. 1976. 515P), привело к формированию представления об основополагающей роли стрессового фактора, как триггерного механизма в патогенезе многих психопатологий, в т.ч. и аффективных расстройств. Непредсказуемый хронический умеренный стресс (НХУС) – экспериментальная парадигма, различные модификации которой в последнее время приобретают все большую популярность для моделирования взаимосвязи между аффективными расстройствами и воздействием на организм непредвиденных стрессовых событий (Darwish I.E. et al. // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2013. V5(2). P. 128-136; Gronli J. *Doctoral thesis.* The University of Bergen. 2006; Hill M.N. et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. V36(9). P. 2085-2117; Javelot H. // *Behav. Brain. Res.* 2014. V261. P. 8-16). Использование модели НХУС позволяет, с одной стороны, сделать экспериментальные модели тревоги и депрессии более чувствительными, с другой – оценить динамику активности фармакологических веществ, в том числе и новых оригинальных соединений, в условиях длительной стрессовой экспозиции.

Экспериментальные и клинические данные указывают на возможную роль стресс-зависимых систем, таких как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (Heinzmann J. et al. // *Pharmacopsychiatry.* 2011. V21. A54; Hernandez M.E. et al. // *Clin. Dev. Immunol.* 2013: 267871; Wang C. et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. V116. P.116-128) и система эндогенных нейростероидов, в реализации психотропных эффектов антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Fry J.P. et al. //

Br. J. Pharmacol. 2014. V171(24). P.5870-5880; Griffin L. and Mellon S. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V96(23). P. 13512-13517; Maurice T. And Su T. // Pharmacol. Ther. 2009. V124(2). P.195-206; Uzunova V. et al. // Psychopharmacology. 2006. V186. P.351-361). Современные представления о нейробиологических аспектах стресса рассматривают нейростероидогенез как основу физиологической реакции на стресс (Sarkar J. et al. // J. Neurosci. – 2011. V31(50). P.18198-18210).

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» был синтезирован ряд производных пиразоло[С]пиридина и пирролодiazепинов, среди которых были отобраны соединения ГИЖ-72 (4,6-диметил-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-С]пиридин-3-он, хлоралгидрат) и ГМАЛ-24 (2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-пирроло [1,2a][1,4] diaзепин-3-он), обладающие антидепрессивным и анксиолитическим эффектами, а также низкой токсичностью (Мелетова О.К. дис. канд. биол. наук: 14.00.25. М.: 2007; Середенин С.Б. и др.//Патент 2472795 РФ. 2013).

Вышеизложенное делает актуальным экспериментальное изучение антикомпульсивного эффекта соединений ГИЖ-72 и ГМАЛ-24, особенностей их анксиолитических и антидепрессивных свойств в условиях длительной стрессовой экспозиции, а также роли системы эндогенных нейростероидов в механизме действия антикомпульсивной активности психотропных препаратов.

Степень разработанности проблемы. Психотропные эффекты синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» оригинальных гетероциклических соединений ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 были обнаружены при скрининге анксиолитической и антидепрессивной активности (Мелетова О.К., 2007; Середенин С.Б. и др., 2013), что послужило основой для расширенного изучения их активности в условиях моделирования патологии при длительном применении.

На сегодняшний день изучены многие нейробиологические аспекты НХУС (Bekris S. et al. // Behav. Brain. Res. 2005. V161(1). P.45-49; Farhan M. et al. // Pak. J. Pharm. Sci. 2014. V27(4). P.879-884; Häidkind R. et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2003. 13(1). P. 19-28; Hill M.N. et al., 2012), а также поведенческие и нейрохимические эффекты отдельных препаратов в условиях данной модели (Azpiroz A. et al. // Psychoneuroendocrinology. 1999. V24(3). P.345-361; Darwish I.E. et al., 2013; Ducottet C. et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. V27(4). P.625-631; Pitychoutisa P.M. et al. // Neurosci. 2012. V210. P.152-167; Rong H. et al. // Int. J. Mol. Sci. 2010. V11(12). P.5310-5322; Wang et al., 2014). Однако многие вопросы, связанные с механизмами действия фармакологических агентов в условиях длительной стрессовой экспозиции, которые могут отличаться от таковых при отсутствии стресса остаются открытыми.

Благодаря целому ряду экспериментальных и клинических работ, к настоящему времени начинают формироваться представления о значительной роли системы эндогенных нейростероидов в патогенезе аффективных расстройств (Bäckström T. et al. // Prog. Neurobiol. 2014. V113. P.88-94; Bali A. and Jaggi A. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2014. V48. P.64-78; Frye C.A. et al. // Neuroscience. 2006. V138(3). P.1007-1014), а также в реализации психотропных эффектов некоторых классов антидепрессантов, в частности СИОЗС (Fry J.P. et al., 2014; Griffin L. and Mellon S., 1999; Maurice T. and Su T., 2009; Uzunova V. et al., 2006).

Цель исследования – экспериментальное изучение психотропной активности оригинальных гетероциклических соединений ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 при длительном введении и в условиях НХУС в сравнении с классическими антидепрессантами.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить влияние НХУС на эффекты амитриптилина, флуоксетина, ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 в тесте вынужденного плавания при однократном и длительном введении.
2. Изучить влияние НХУС на содержание моноаминов и их метаболитов в головном мозге мышей после однократного и хронического введения амитриптилина и флуоксетина
3. Изучить анксиолитическую активность ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 после однократного введения при отсутствии стресса и после длительного введения в условиях НХУС.
4. Изучить антикомпульсивную активность ГИЖ-72 при однократном и длительном введении в условиях НХУС в тесте закапывания шариков для мышей в сравнении с флувоксамином.
5. Изучить влияние подавления активности 5α -редуктазы и 3α -гидроксистероид дегидрогеназы на компульсивное поведение и ориентировочно-исследовательскую реакцию мышей линий BALB/C и C57BL/6.
6. Оценить влияние селективной блокады митохондриального транслокационного белка 18 кДа (TSPO) на антидепрессивную и антикомпульсивную активность ГИЖ-72 и флуоксетина.
7. Изучить роль ГАМК_A-рецептора в реализации эффектов ГИЖ-72 на модели оперантного метода лекарственной дифференцировки.

Научная новизна работы. Впервые показано, что антидепрессивный эффект флуоксетина в тесте вынужденного плавания, в отличие от амитриптилина, находится в зависимости от кратности введения и продолжительности действия НХУС – претерпевает инверсию при субхроническом и отсутствует при однократном введении в условиях НХУС.

В ходе комплексного изучения анксиолитической активности ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 впервые установлено, что:

- ГИЖ-72 обладает анксиолитическим эффектом у мышей линии BALB/C при однократном и длительном введении, а также сохраняет противотревожные свойства через 24 ч после отмены хронического введения в условиях НХУС.
- ГИЖ-72 демонстрирует антикомпульсивную активность у мышей линий BALB/C и C57BL/6, которая не только сохраняется, но и усиливается при длительном введении в условиях НХУС, а также не исчезает через 24 ч после отмены курсового введения.
- ГМАЛ-24 после длительного введения в условиях НХУС ослабляет тревожные реакции мышей линии BALB/C в тестах «открытое поле» и «закапывание шариков».

При фармакологической блокаде основных ферментов метаболизма прогестерона в ЦНС впервые установлено, что компульсивное поведение мышей линий BALB/C и C57BL/6, в отличие от ориентировочно-исследовательской реакции, подавляется только при селективном ингибировании 5α -редуктазы.

Впервые показано, что селективная блокада TSPO при применении PK11195 устраняет антидепрессивный эффект флуоксетина и приводит к продепрессивному

действию ГИЖ-72 в тесте вынужденного плавания у мышей. Антикомпульсивная активность ГИЖ-72 и флуоксетина не зависит от функциональной активности TSPO.

При проведении комплексного поведенческого и нейрохимического анализа антидепрессивной активности амитриптилина и флуоксетина в условиях НХУС, установлена корреляция между антидепрессивными свойствами изучаемых препаратов и изменениями в моноаминергической системе головного мозга мышей на фоне длительной стрессовой экспозиции.

Впервые показано, что лиганды сигма-1-рецепторов, в частности флувоксамин, потенцируют эффекты ингибиторов 5 α -редуктазы.

В условиях оперантной модели лекарственной дифференцировки было впервые установлено, что интероцептивные эффекты коразола не ингибируются введением ГИЖ-72, что указывает на отсутствие у ГИЖ-72 свойств лиганда положительных модуляторных сайтов ГАМК_A-рецептора.

Впервые показано, что антидепрессивный эффект флуоксетина в тесте вынужденного плавания у мышей находится в зависимости от наличия процедуры предварительного плавания и ее продолжительности.

Научно-практическая значимость. Отсутствие антидепрессивного эффекта флуоксетина при однократном введении и его продепрессивное действие при субхроническом введении в условиях НХУС позволяет рассматривать проблемы резистентности и усугубления депрессивной симптоматики на фоне терапии СИОЗС с позиции зависимости эффектов флуоксетина от определенной стадии стресса.

Особенности анксиолитической активности ГИЖ-72 в условиях трансляционной модели обсессивно-компульсивного расстройства (в тесте закапывания шариков) при НХУС позволяют рассматривать ГИЖ-72 в качестве перспективного средства для будущих клинических исследований.

Сохранение анксиолитической активности ГИЖ-72 через 24 ч после прекращения курса хронического введения в условиях стресса свидетельствует об отсутствии синдрома отмены у изучаемого соединения, что обуславливает его преимущество по сравнению с другими анксиолитическими средствами.

Выявленная зависимость антидепрессивного эффекта флуоксетина, в тесте вынужденного плавания у мышей, от предварительной посадки и ее продолжительности свидетельствует о необходимости процедуры предварительного плавания продолжительностью 5 мин за 24 ч до теста, которая позволит сделать модель более чувствительной при скрининге антидепрессивной активности в рядах новых соединений.

Методология и методы исследования. Эксперименты проведены с использованием целостного организма (поведенческий анализ) и на уровне систем (нейрохимический анализ). В представленной работе были применены методы фармакологического анализа (использование фармакологических анализаторов и референтных препаратов), генетического анализа поведения (использование инбредных линий животных) и метод лекарственной дифференцировки. С целью моделирования взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств и стрессовых событий в работе была использована модель НХУС различной продолжительности. Для оценки степени проявления депрессивных реакций и уровня тревожности были использованы следующие экспериментальные методы: тест вынужденного плавания в собственной модификации, водный лабиринт Морриса, тест «открытое поле», тест «черно-белая камера», тест

«гипофагия», тест закапывания шариков. Для моделирования нарушений различных звеньев процесса нейростероидогенеза были использованы фармакологические анализаторы, блокирующие принципиальные этапы метаболизма прогестерона в ЦНС. Измерение содержания моноаминов и их метаболитов в головном мозге мышей проводили с помощью метода ВЭЖХ. Роль ГАМК_A-рецептора в реализации психотропных эффектов ГИЖ-72 оценивали при помощи метода лекарственной дифференцировки.

Связь темы диссертации с планом научных работ учреждения. Диссертационная работа выполнена в рамках комплексного научного исследования ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» «Изучение механизмов эндо- и экзогенной регуляции функций центральной нервной системы. Разработка новых оригинальных нейрорепрессивных средств» (Рег. № 01201169192), а также в рамках гранта РФФИ №13-04-01596.

Положения, выносимые на защиту:

1. Антидепрессивный эффект флуоксетина, в отличие от amitриптилина, зависит от кратности введения и продолжительности стрессовой экспозиции. Антидепрессивный эффект amitриптилина и флуоксетина в тесте вынужденного плавания сопровождается уменьшением оборота серотонина в гиппокампе и повышением уровня норадреналина в гипоталамусе при длительном введении в условиях НХУС.
2. ГИЖ-72 обладает анксиолитическим эффектом после однократного и длительного введения, а также его отмены в условиях НХУС, в то время как ГАМЛ-24 только после длительного введения.
3. Антикомпульсивный эффект ГИЖ-72 проявляется после однократного и длительного введения в условиях НХУС, ГАМЛ-24 – только после длительного; введение флувоксамина в стрессовых условиях приводит к усилению компульсивного поведения.
4. Тревожное поведение мышей инбредных линий BALB/c и C57BL/6 в тесте закапывания шариков подавляется только при селективной блокаде 5 α -редуктазы, в то время как в тесте «открытое поле» уровень тревоги усиливается при блокаде 5 α -редуктазы и TSPO.
5. Селективная блокада TSPO изменяет антидепрессивную, но не антикомпульсивную активность ГИЖ-72 и флуоксетина. ГИЖ-72 не влияет на интероцептивные эффекты коразола на оперантной модели лекарственной дифференцировки, что свидетельствует об отсутствии у ГИЖ-72 свойств позитивного модулятора ГАМК_A-рецептора.

Личный вклад автора. Автором был проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, а также полностью выполнена вся экспериментальная часть, касающаяся поведенческих исследований. Модификация теста вынужденного плавания, включающая процедуру предварительного плавания продолжительностью 5 мин, является личной разработкой автора. При активном участии автора проведен нейрорхимический анализ содержания уровней моноаминов и их метаболитов в различных структурах головного мозга мышей. Основные публикации по теме диссертации были подготовлены при активном участии автора.

Степень достоверности. Должный уровень достоверности полученных результатов подтверждается использованием достаточного объема статистических

выборки, выбором общепризнанных методов экспериментальной оценки изучаемых эффектов, использованием референтных препаратов и методов статистической обработки.

Апробация работы. Результаты настоящего исследования были представлены на 27 конгрессе European College of Neuropsychopharmacology (Берлин, 2014), всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна 2015» (Москва, 2015), на 6-ой международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2015).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, реферируемых ВАК при Минобрнауки РФ, и 3 тезисов докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 198 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа сопровождается 22 рисунками и 22 таблицами. Список литературы включает 301 источник, из которых 10 отечественных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные животные. Исследования проведены на 467 самцах беспородных мышей массой 23-30 г, 851 самце мышей линии BALB/c массой 20-25 г, 262 самцах мышей линии C57BL/6 массой 20-25 г и 12 самцах крыс стока Wistar массой 250-300 г (Питомник «Столбовая» РАМН). Животных, за исключением моделирования непредсказуемого умеренного хронического стресса, содержали в стандартных условиях вивария при естественной суточной смене день/ночь. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и Приказу МЗ и СР РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». При проведении экспериментов были приняты меры, исключающие излишние физические страдания или повреждения животных.

Изученные вещества. Производное пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72(4,6-диметил-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-С]пиридин-3-он, хлоралгидрат) (0,02; 0,2; 2; 20; 30; 40 мг/кг, ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова), производное пирроло[1,2a][1,4]дiazепина ГМАЛ-24 (2-(2-гидроксиэтил)-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-пирроло[1,2a][1,4] diaзепин-3-он) (10 мг/кг, ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова), флуоксетин (20 и 40 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich), флувоксамин (25 мг/кг, «Феварин», таблетки, Abbott), amitриптилин (10 мг/кг, раствор для внутримышечного и внутривенного введения, Московский эндокринный завод), diaзепам (1 мг/кг) и феназепам (2 мг/кг), афобазол (1; 5 и 10 мг/кг, ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова), апоморфин (5 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich), галоперидол (0,5 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich), РК11195 (3 и 5 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich), финастерид (5 и 15 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich), индометацин (10 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich), прегненолон (20 мг/кг, субстанция Sigma Aldrich).

Изучаемые вещества вводили внутрибрюшинно (за исключением апоморфина, который вводился подкожно) в виде раствора или эмульсии с Tween-80 (Sigma Aldrich), если вещество было нерастворимо в воде. Флувоксамин использовали в виде суспензии.

При изучении хронических эффектов на беспородных мышах ГИЖ-72 (30 мг/кг) вводили перорально в виде раствора в 0,01% ДМСО вместо питьевой воды («Димексид», концентрат для приготовления раствора, Татхимфармпрепараты).

Вещества вводили за 15, 30, 40, 60 мин и 24 ч до поведенческих процедур; введение веществ-анализаторов осуществлялось за 30 мин до изучаемых соединений.

Моделирование хронического стресса. В настоящей работе была использована модель непредсказуемого умеренного хронического стресса (unpredictable chronic mild stress) (Gronli J., 2006; Willner P. // *Neuropsychobiology*. 2005. V52. P.90-110). Продолжительность стрессовой экспозиции составляла 14 и 28 дней.

Оценка антидепрессивной активности. Для оценки антидепрессивного эффекта использовали модифицированный вариант теста вынужденного плавания для мышей (Perona M.T. et al. // *Behav.Pharmacol*. 2008. V19(5-6). P.566-574), который включал в себя процедуру предварительной посадки продолжительностью 5 мин за 24 ч до теста. В рамках теста регистрировали 3 параметра: клайминг, плавание и иммобилизацию.

Оценка уровня тревоги. Анксиолитические свойства ГИЖ-72 и ГМАЛ-24, а также референтных препаратов были изучены в тестах: «открытое поле», «черно-белая камера», «закапывание шариков», гипофагия (Воронина Т.А и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: ГрифиК, - 2012. – С. 264; Bourin M. and Hascoët M. // *Eur. J. Pharmacol*. 2003. V463 (1-3). P.55-65; Buccafusco J.J. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. BocaRaton (FL): CRC Press. 2009; Witki J.M. // *Curr. Protoc.Neurosci*. 2008. Chapter 9.P.9-30).

Оценка нейролептической активности. Нейролептическую активность оценивали по методике апоморфиновой вертикализации (Островская Р.У. и др. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, - 2012. – С. 251).

Изучение интероцептивных свойств. Роль ГАМК_A-рецептора в реализации психотропных эффектов ГИЖ-72 оценивали при помощи метода лекарственной дифференцировки (Калинина и др. // *Экспер. и клин.фармакол*. 2008. T71(1). С.3-7; Buccafusco, 2009).

Нейрохимические исследования. Уровни моноаминов и их метаболитов определяли методом ВЭЖХ¹ в следующих структурах головного мозга мышей: фронтальная кора, стриатум, гипоталамус, гиппокамп (Кудрин В.С. и др.// *Экспер. и клин.фармакол*. 2010. T73(3). С.7-10).

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения BioStat 2009 (professional version 5.8.4.3, Analyst Soft Inc.). Проверка результатов на нормальность распределения осуществлялась по критерию Шапиро-Уилка, после чего данные были представлены в виде средних значений по группе с указанием стандартной ошибки среднего. Достоверность различий между группами определяли по методу однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и многофакторного дисперсионного анализа, где в качестве факторов рассматривали наличие или отсутствие стресса и введение препаратов. Данные, представленные в %, обрабатывали в соответствии с точным критерием Фишера.

¹ Совместно с сотрудниками лаборатории нейрохимической фармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»: Кудриным В.С., Наркевичем В.Б., Клодтом П.М., Наплёковой П.Л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Особенности антидепрессивной активности amitриптилина и флуоксетина в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса

Однократное введение amitриптилина и флуоксетина при отсутствии стресса приводило к ослаблению депрессивных реакций с характерным изменением соотношения регистрируемых параметров по сравнению с контрольной группой животных (рис 1).

Флуоксетин после однократного введения в условиях 14-дневного НХУС не вызывал изменений какого-либо из регистрируемых параметров в сравнении с контролем; субхроническое введение приводило к увеличению времени иммобилизации в 1,5 раза ($p < 0,01$) и уменьшению плавания в 2,9 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует об усилении депрессивно-подобных реакций. Amitриптилин, при однократном и субхроническом введении в условиях 14-дневного НХУС, обнаруживал антидепрессивный эффект с характерным увеличением продолжительности клайминга, который по сравнению с острым введением при отсутствии стресса был менее выражен.

Однократное и хроническое введение флуоксетина в условиях 28-дневного НХУС приводило к уменьшению иммобилизации и увеличению плавания. Amitриптилин как при остром, так и при хроническом введении на фоне 28-дневного НХУС демонстрировал антидепрессивную активность, сопровождающуюся клаймингом ($p < 0,01$), который отсутствовал у контрольной группы. Антидепрессивный эффект amitриптилина также был менее выражен по сравнению с острым введением препарата без воздействия НХУС ($p < 0,05$). Достоверных отличий между эффектами amitриптилина при остром и хроническом введении на фоне непредсказуемого хронического умеренного стресса не было, но имелась тенденция к усилению клайминга и антииммобилизационного эффекта при хроническом введении amitриптилина.

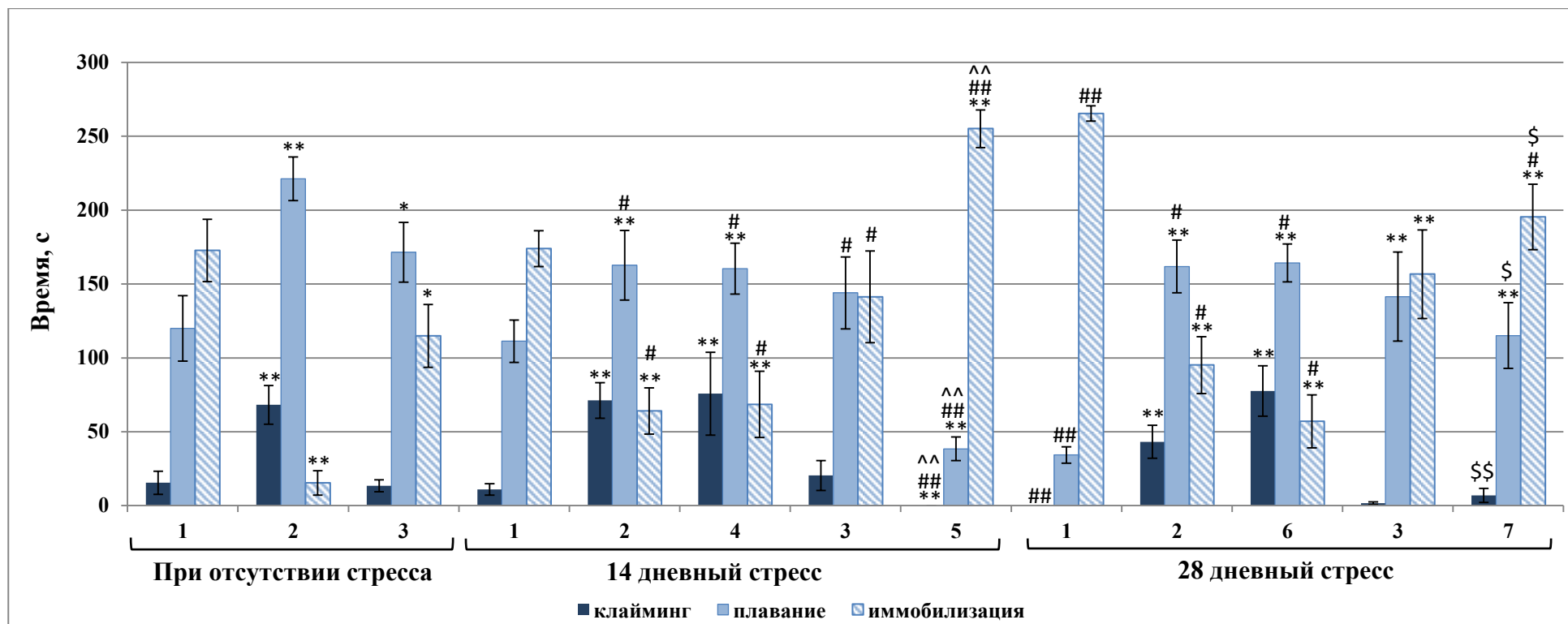
В условиях модели НХУС антидепрессанты обладали различной динамикой антидепрессивной активности в тесте вынужденного плавания. Так, флуоксетин при субхроническом введении (14-дней) НХУС обнаруживал инверсию эффекта в сторону усиления депрессивных реакций, а при однократном введении в условиях стрессовой экспозиции той же продолжительности был неэффективен. Amitриптилин напротив демонстрировал антидепрессивную активность независимо от кратности введения и продолжительности стрессовой экспозиции. Различия в активности amitриптилина и флуоксетина в условиях стрессовой экспозиции указывают на вовлечение в механизм реализации антидепрессивного эффекта СИОЗС стресс-зависимых систем, таких как система эндогенных нейростероидов и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

2. Изучение антидепрессивной активности ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 после субхронического введения в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса

ГИЖ-72 (20 мг/кг) и ГМАЛ-24 (10 мг/кг) после однократного введения не вызывали изменений в тесте вынужденного плавания. После субхронического введения также не было выявлено достоверных изменений регистрируемых параметров.

Таким образом, ГИЖ-72 (20 мг/кг) и ГМАЛ-24 (10 мг/кг) демонстрируют отсутствие фармакологической активности в тесте вынужденного плавания после однократного и субхронического введения в условиях модели НХУС.

Рисунок 1. Влияние продолжительности непредсказуемого умеренного хронического стресса на эффекты амитриптилина (10 мг/кг) и флуоксетина (20 мг/кг) тесте вынужденного плавания



1 – контроль, 2 – амитриптилин (однократное введение), 3 – флуоксетин (однократное введение), 4 – амитриптилин (субхроническое введение), 5 – флуоксетин (субхроническое введение), 6 – амитриптилин (хроническое введение), 7 – флуоксетин (хроническое введение), ** - $p < 0.01$; * - $p < 0.05$ (отличие от контрольной группы); ## - $p < 0.01$; # - $p < 0.05$ (отличие от однократного введения того же вещества при отсутствии стресса); ^^ - $p < 0.01$; ^ - $p < 0.05$ (отличие от однократного введения внутри одной стресс-группы); \$\$ - $p < 0.01$; \$ - $p < 0.05$ (отличие хронического введения от субхронического).

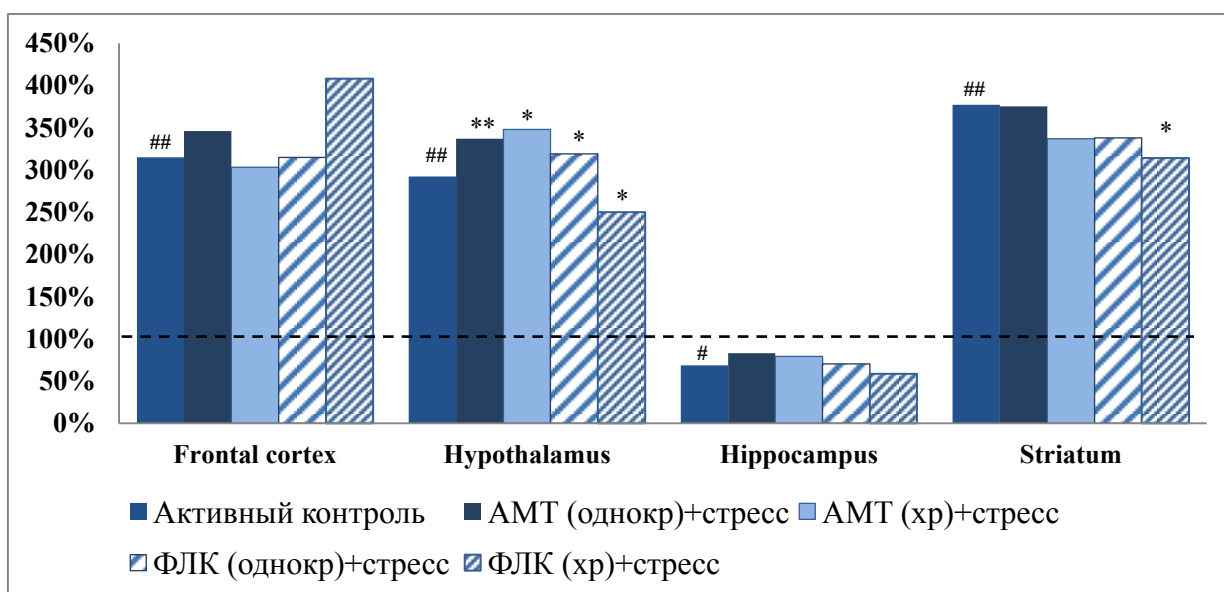
3. Особенности нейрохимических эффектов amitriptилина и флуоксетина после хронического введения в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса

Поведенческие изменения после 28-дневного НХУС были описаны выше (рис 1) и включали усиление депрессивно-подобного поведения в контрольной группе животных и его ослабление после однократного и хронического введения amitriptилина и флуоксетина. НХУС после 28-дневной экспозиции приводил к ряду изменений в содержании нейромедиаторных моноаминов их метаболитов (рис 2), наиболее значимыми из которых были уменьшение уровня 5-ОИУК, 5-НТ и его оборота в гиппокампе, а также повышение НА в гипоталамусе. Антидепрессивный эффект изучаемых препаратов после однократного введения в условиях 28-дневного НХУС сопровождался уменьшением 5-ОИУК без изменения уровня 5-НТ – уменьшением оборота 5-НТ. Хроническое введение amitriptилина и флуоксетина в условиях НХУС было сопряжено с общей особенностью – увеличением НА в гипоталамусе, которое превышало таковое после НХУС.

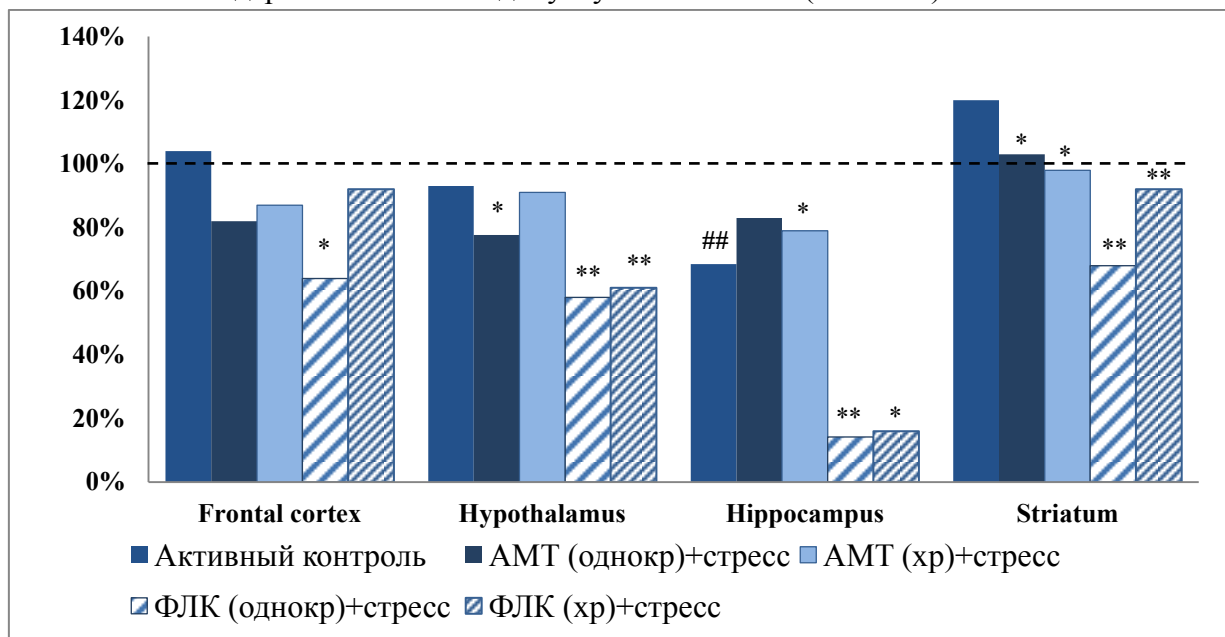
Антииммобилизационный эффект изучаемых антидепрессантов совпадал с уменьшением оборота 5-НТ в гиппокампе и, по-видимому, связан с усилением серотонинергической нейротрансмиссии. Хроническое введение amitriptилина и флуоксетина в условиях НХУС сопровождалось увеличением содержания НА в гипоталамусе, которое также регистрировалось и после НХУС. Возможно, что эффекты amitriptилина и флуоксетина при длительном введении в условиях НХУС связаны с преодолением толерантности к воздействию стрессового фактора и активацией естественных защитно-адаптивных механизмов организма.

Рисунок 2. Влияние amitriptилина (АМТ, 10 мг/кг) и флуоксетина (ФЛК, 20 мг/кг) на содержание моноаминов и их метаболитов в головном мозге мышей на фоне 28-дневного непредсказуемого умеренного хронического стресса.

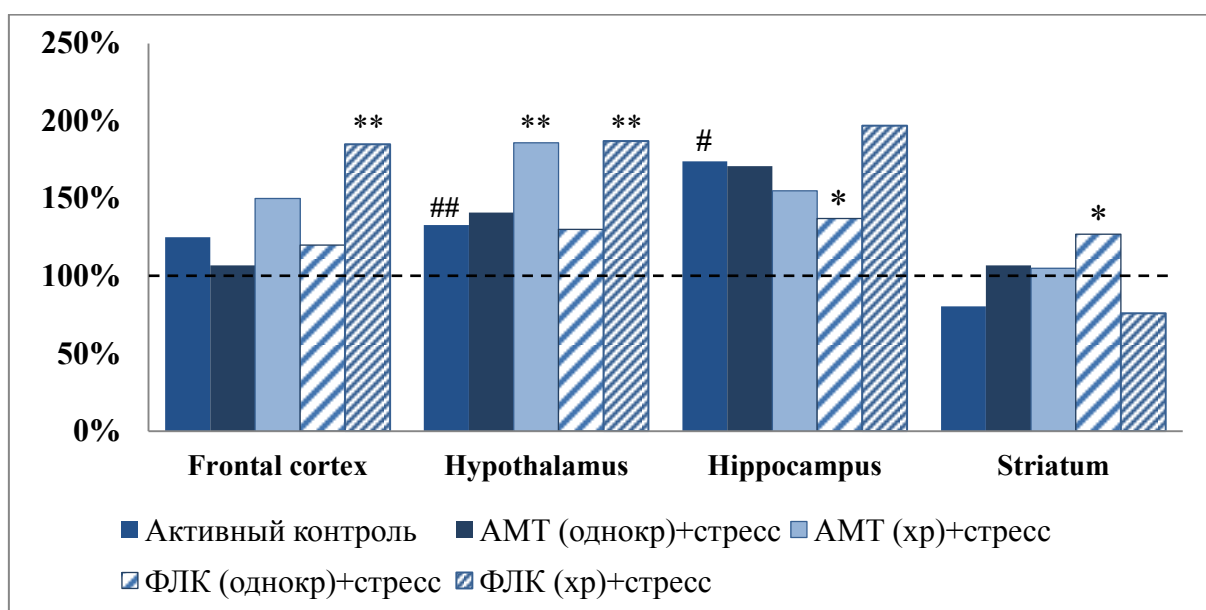
А. Изменения содержания серотонина (5-НТ)



Б. Изменения содержания 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК)



В. Изменения содержания норадреналина (НА)



Примечание: *, ** - отличие от пассивного контроля при $p < 0,05$; 0,01; #, ## - отличие от активного контроля при $p < 0,05$; 0,01. Пунктирная линия – пассивный контроль, АМТ – амитриптилин, ФЛК – флуоксетин, однокр – однократное введение, хр – хроническое введение.

4. Исследование анксиолитической активности ГИЖ-72 и ГМАЛ-24 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса

Тест «открытое поле». Анксиолитический эффект после однократного введения при отсутствии стресса демонстрировал только ГИЖ-72 (20 мг/кг), который селективно увеличивал активность в центральной части установки (рис 3).

14-дневный НХУС не изменял уровень тревожности контрольной группы. Анксиолитическая активность после субхронического введения в условиях 14-дневного

НХУС была отмечена у флувоксамина (25 мг/кг) и ГМАЛ-24 (10 мг/кг). ГИЖ-72 после субхронического введения в условиях стрессовой экспозиции демонстрировал подавление активности в центре и падение индекса тревожности (ИТ) до 0 ($p < 0,05$).

Уровень тревожности контрольной группы животных после 28-дневного НХУС не изменялся. Хроническое введение ГИЖ-72 (20 мг/кг) в условиях НХУС приводило к селективному повышению ИТ в 2,3 раза ($p < 0,05$). Флувоксамин, напротив, подавлял активность в центральной части установки, что опосредовало уменьшение ИТ до 0 ($p < 0,05$).

Через 24 ч после отмены хронического введения ГИЖ-72 увеличивал активность в центральной и периферической части установки, повышая ИТ в 2,9 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует не только об отсутствии синдрома отмены, но и сохранении анксиолитического эффекта (рис 4).

Тест «черно-белая камера». ГИЖ-72 (20 мг/кг) после однократного введения при отсутствии стресса увеличивал время, проведенное животными в светлом отсеке (Рис 5). Действие флувоксамина (25 мг/кг) сопровождалось изменениями, характерными для усиления тревожных реакций – увеличением латентного периода и стрейчей² в светлом отсеке.

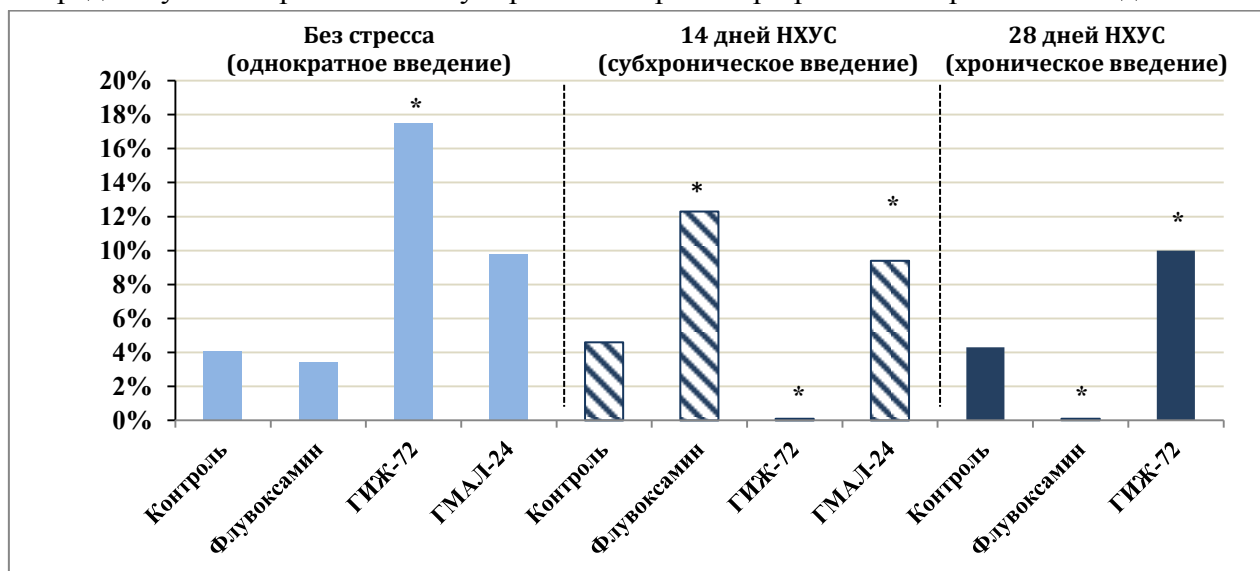
14-дневный НХУС приводил к усилению тревожных реакций – увеличению латентного периода и стрейчей с одновременным сокращением времени, проведенном в светлом отсеке. Такая активность соответствует хроническому введению кортикостерона (Ardayfio P. and Kim K. // *Behav. Neurosci.* 2006. V120(2). P.249-256) и является последствием НХУС. ГИЖ-72 (20 мг/кг) после субхронического введения в условиях НХУС ослаблял тревожные реакции, увеличивая проведенное в светлом отсеке время и устраняя стрейчи. Субхроническое введение флувоксамина (25 мг/кг) сопровождалось снижением латентного периода в 2,5 раза ($p < 0,05$), сокращением стрейчей в 2 раза ($p < 0,05$) и тенденцией к увеличению продолжительности времени, проведенному в светлом отсеке. Поведенческие изменения, происходящие под действием флувоксамина, также указывают на наличие анксиолитической активности у последнего в условиях НХУС, что согласуется с данными литературы о нивелировании последствий НХУС некоторыми представителями группы СИОЗС на моделях тревоги у грызунов (Farhan M. and Haleem D. // *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2015. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.j.sps.2015.03.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.j.sps.2015.03.006); 2015; Wang et al., 2014).

Тест закапывания шариков. Животные контрольной группы закапывали 59,7% шариков, после 14-дневного НХУС этот показатель повышался до 73% ($p < 0,05$), после 28 дней был равен 60%. ГИЖ-72 (20 мг/кг) после однократного введения уменьшал количество зарытых шариков на 21,0% ($p < 0,05$) в сравнении с контролем у мышей линий BALB/C, а флувоксамин (25 мг/кг) – на 40,4% ($p < 0,05$). Субхроническое введение ГИЖ-72 (20 мг/кг) в условиях НХУС приводило к усилению эффекта – снижению числа зарытых шариков на 65% ($p < 0,05$), ГМАЛ-24 после субхронического введения уменьшал этот показатель на 32% ($p < 0,05$), в то время, как флувоксамин (25 мг/кг) увеличивал на 18% ($p < 0,05$). ГИЖ-72 (20 мг/кг) после хронического введения уменьшал количество зарытых шариков на 40,5% ($p < 0,05$), а флувоксамин (25 мг/кг) увеличивал на 37% ($p < 0,05$).

²Стрейч – максимально возможное вытягивания тела при исследовании пространства с одновременной фиксацией задних конечностей.

Таким образом, ГИЖ-72 (20 мг/кг) обладает анксиолитическим эффектом в тестах «открытое поле», «черно-белая камера» и «закапывание шариков», который сохраняется через 24 ч после однократного введения, а также при хроническом введении и его отмене в условиях НХУС.

Рисунок 3. Влияние ГИЖ-72 (20 мг/кг), ГМАЛ-24 (10 мг/кг) и флувоксамина (25 мг/кг) на индекс тревожности мышей BALB/c в тесте «открытое поле» в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса при различных режимах введения

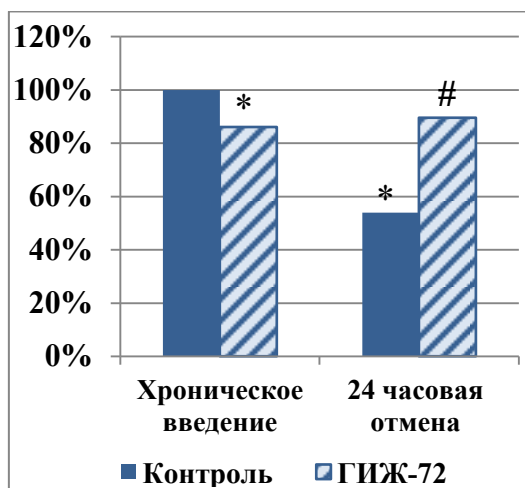


* - отличие от контрольной группы при $p < 0,05$

Индекс тревожности = $[\text{центральная активность} / (\text{центральная} + \text{периферическая})] \times 100\%$

Рисунок 4. Особенности анксиолитической активности ГИЖ-72 (20 мг/кг) в тесте «открытое поле» у мышей линии BALB/c при отмене хронического введения.

А. Периферическая активность



Б. Центральная активность

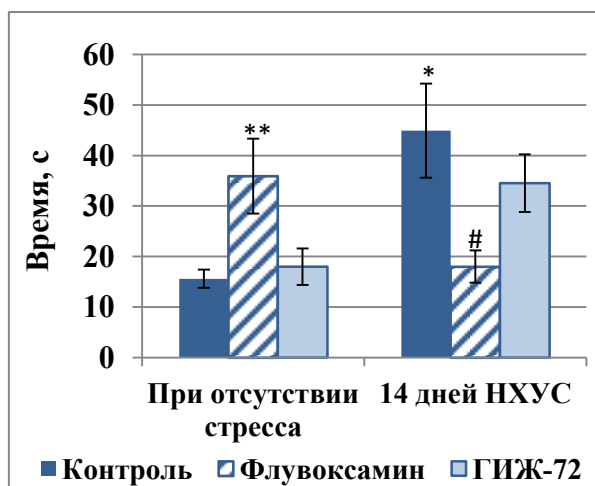


* - $p < 0,05$ в сравнении с контролем при хроническом введении

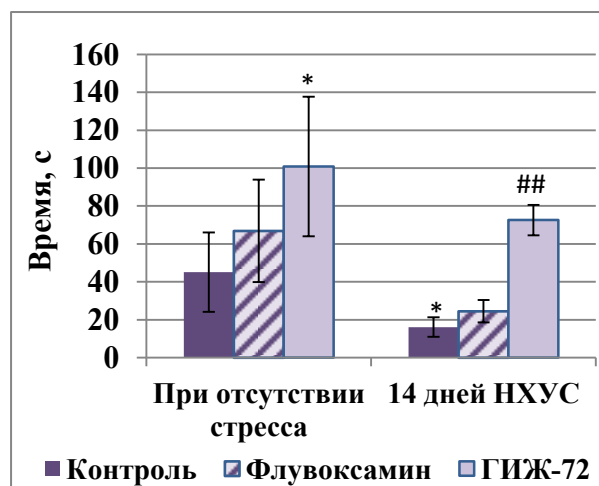
- $p < 0,05$ в сравнении с контролем при 24 часовой отмене хронического введения

Рисунок 5. Особенности анксиолитической активности ГИЖ-72 (20 мг/кг) и флувоксамина (25 мг/кг) в тесте «черно-белая камера» у мышей линии BALB/c при различных режимах введения в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса

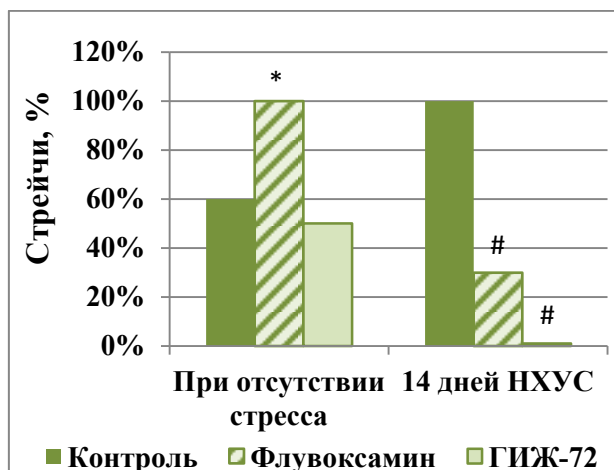
А. Латентный период



Б. Время, проведенное на светлой стороне



В. Стрейчи на светлой стороне



** , * - отличие от контроля при отсутствии стресса при $p < 0,01$; $0,05$
 ##, # - отличие от контроля после 14-дневного НХУС при $p < 0,01$; $0,05$

Рисунок 6. Особенности антикомпульсивной активности ГИЖ-72 (20 мг/кг), ГМАЛ-24 (10 мг/кг) и флувоксамина (25 мг/кг) у мышей BALB/c при различных режимах введения в условиях непредсказуемого умеренного хронического стресса (НХУС)

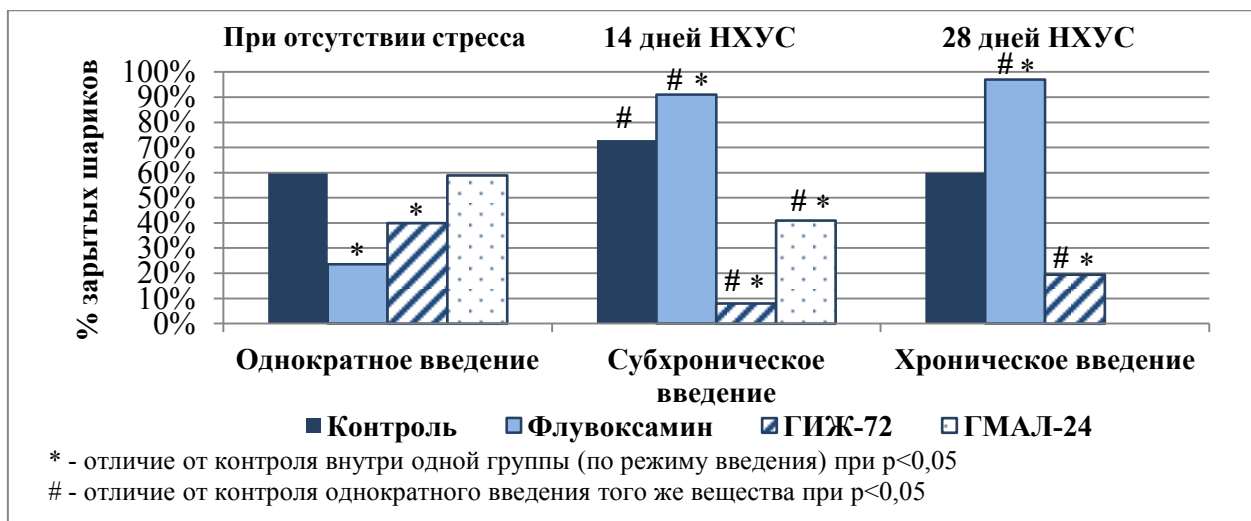
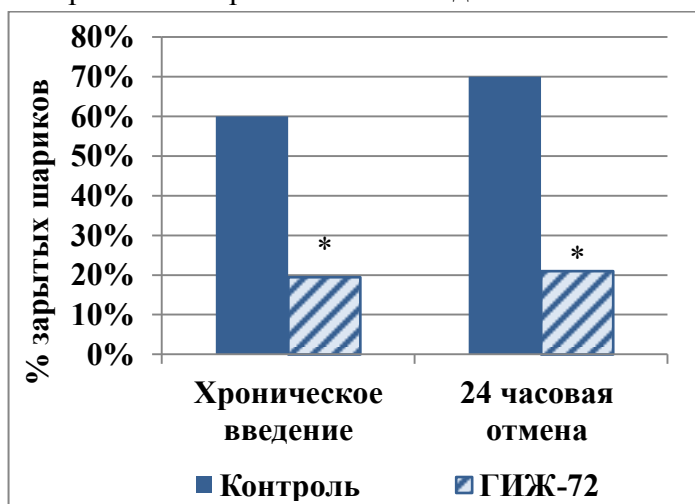


Рисунок 7. Особенности антикомпульсивной активности ГИЖ-72 (20 мг/кг) у мышей линии BALB/c при отмене хронического введения



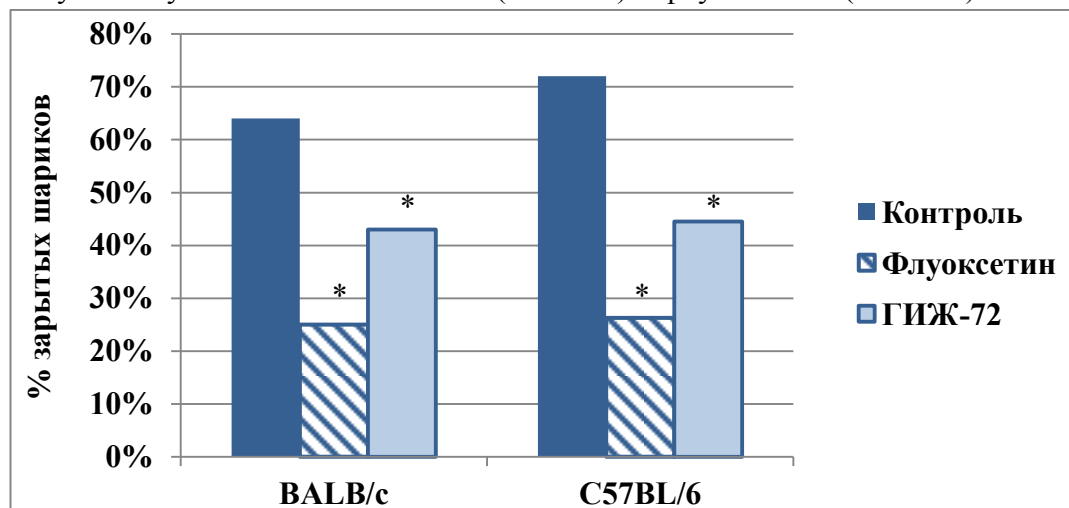
* - отличие от контроля при $p < 0,05$

5. Антикомпульсивная активность ГИЖ-72 с учетом фенотипа эмоционально-стрессовой реакции

При изучении антикомпульсивной активности ГИЖ-72 и флуоксетина, с учетом фенотипа эмоционально-стрессовой реакции, было установлено, что ГИЖ-72 (20 мг/кг) уменьшал количество зарытых шариков на 27,5% ($p < 0,05$) у мышей линии C57BL/6 и на 21,0% ($p < 0,05$) у мышей линии BALB/C (Рис 8). Флуоксетин (20 мг/кг) уменьшал число зарытых шариков у мышей линии C57BL/6 и BALB/C на 45,7% ($p < 0,05$) и 39,0% ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, установлена, что антикомпульсивная активность ГИЖ-72 (20 мг/кг) и флуоксетина (20 мг/кг) не зависит от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции и проявляется в равной степени у мышей инбредных линий BALB/си C57BL/6, в отличие от ориентировочно-исследовательской реакции в тесте «открытое поле» (Середенин и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2001. N1. С. 63-65).

Рисунок 8. Влияние фенотипа эмоционально-стрессовой реакции на антикомпульсивную активность ГИЖ-72 (20 мг/кг) и флуоксетина (20 мг/кг)



* - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

6. Влияние нарушения нейростероидогенеза на уровень тревожности грызунов

В ряде клинических исследований было показано, что аффективные расстройства сопровождаются снижением уровня аллопрегнанолона в крови и ликворе больных (Hellgren C. et al. // *Neuropsychobiology*. 2014. V69(3). P.147-153; Schüle C. Et al. // *Prog. Neurobiol.* 2014. V113. P.79-87). Известно, что финастерид и индометацин способны нарушать нейростероидогенез на различных стадиях, а также провоцировать развитие тревожно-депрессивных расстройств (Rahimi-Ardabili B. et al. // *BMC Clin. Pharmacol.* 2006. V6. P.7; Schwartz J.I. and Moura R.J. // *South Med. J.* 1983. V76 (5). P.679-680). Вместе с этим, вопрос о том, в какой степени блокада того или иного этапа метаболизма прогестерона в ЦНС влияет на уровень тревожности мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции в современной литературе недостаточно освещен. С этой целью было проведено сравнительное изучение влияния веществ, селективно ингибирующих основные этапы биосинтеза нейростероидов ЦНС, на ориентировочно-исследовательскую реакцию и компульсивное поведения мышей линий BALB/c и C57BL/6.

Установлено, что компульсивное поведение подавляется только финастеридом (5 мг/кг) – селективным ингибитором 5α -редуктазы, эффект которого в большей степени выражен у мышей линии BALB/c (уменьшение числа зарытых шариков на 44,7% против 18,8% у C57BL/6). В то же время, подавление активности всех основных этапов метаболизма прогестерона в ЦНС приводило к уменьшению K_{OIP} в тесте «открытое поле» индометацином (10 мг/кг) на 53,0% у BALB/c и 34,2% у C57BL/6, финастеридом (15 мг/кг) на 52,0% у BALB/c и C57BL/6, РК11195 (5 мг/кг) на 75,8% у BALB/c и 34,0% у C57BL/6.

7. Влияние нарушения нейростероидогенеза на психотропную активность ГИЖ-72 и препаратов сравнения

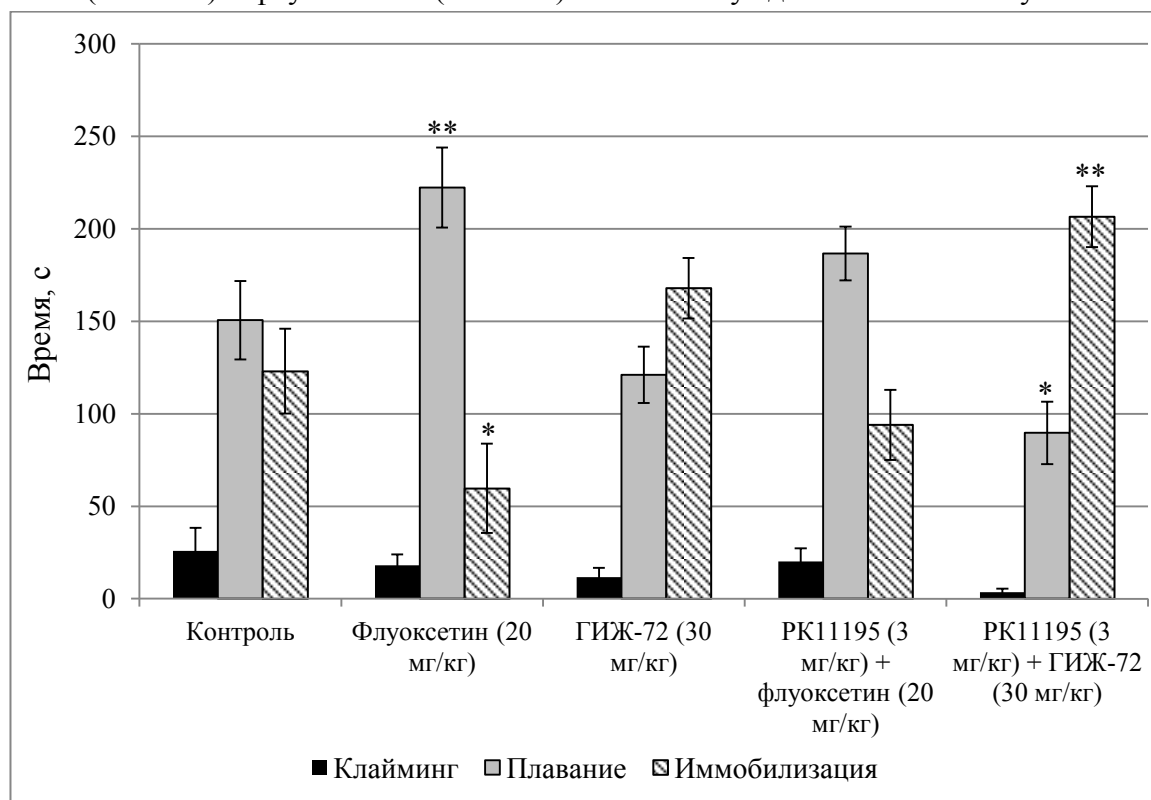
Антикомпульсивная активность. Было установлено, что в контрольной группе мышей C57BL/6 количество зарытых шариков составило 65,7%. Флуоксетин (20 мг/кг) уменьшал количество зарытых шариков на 40,7% ($p < 0,05$), ГИЖ-72 (20 мг/кг) – на 21,2%

($p < 0,05$), в то время как РК11195 данный показатель не изменял (рис 9). Совместное введение РК11195 (5 мг/кг) с флуоксетином (20 мг/кг) и ГИЖ-72 (20 мг/кг) не изменяло антикомпульсивную активность изучаемых веществ у мышей C57BL/6.

Антидепрессивная активность. Флуоксетин в дозе 20 мг/кг сокращал время иммобилизации в 2 раза ($p < 0,05$), а также увеличивал продолжительность плавания в 1,5 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой животных, что свидетельствует о наличии антидепрессивного эффекта. ГИЖ-72 (30 мг/кг) не обнаруживал какой-либо активности в тесте вынужденного плавания.

Предварительное введение РК11195 (3 мг/кг) полностью устраняло антидепрессивный эффект флуоксетина (20 мг/кг), а при совместном введении РК11195 (3 мг/кг) и ГИЖ-72 (30 мг/кг) было отмечено усиление депрессивных реакций: увеличение иммобилизации в 1,7 раза ($p < 0,01$) и уменьшение продолжительности плавания на ту же величину ($p < 0,05$).

Рисунок 9. Влияние селективной блокады TSPO на антидепрессивную активность ГИЖ-72 (20 мг/кг) и флуоксетина (20 мг/кг) в тесте вынужденного плавания у мышей



* , ** - отличие от контроля при $p < 0,05$; 0,01

Установлено, что предварительное введение селективного блокатора TSPO РК11195 (3 мг/кг) препятствует развитию антидепрессивного эффекта флуоксетина (20 мг/кг). Совместное введение РК11195 (3 мг/кг) и ГИЖ-72 (30 мг/кг) приводит к усилению депрессивно-подобного поведения.

7. Изучение роли ГАМК_A-рецептора в реализации психотропных эффектов ГИЖ-72

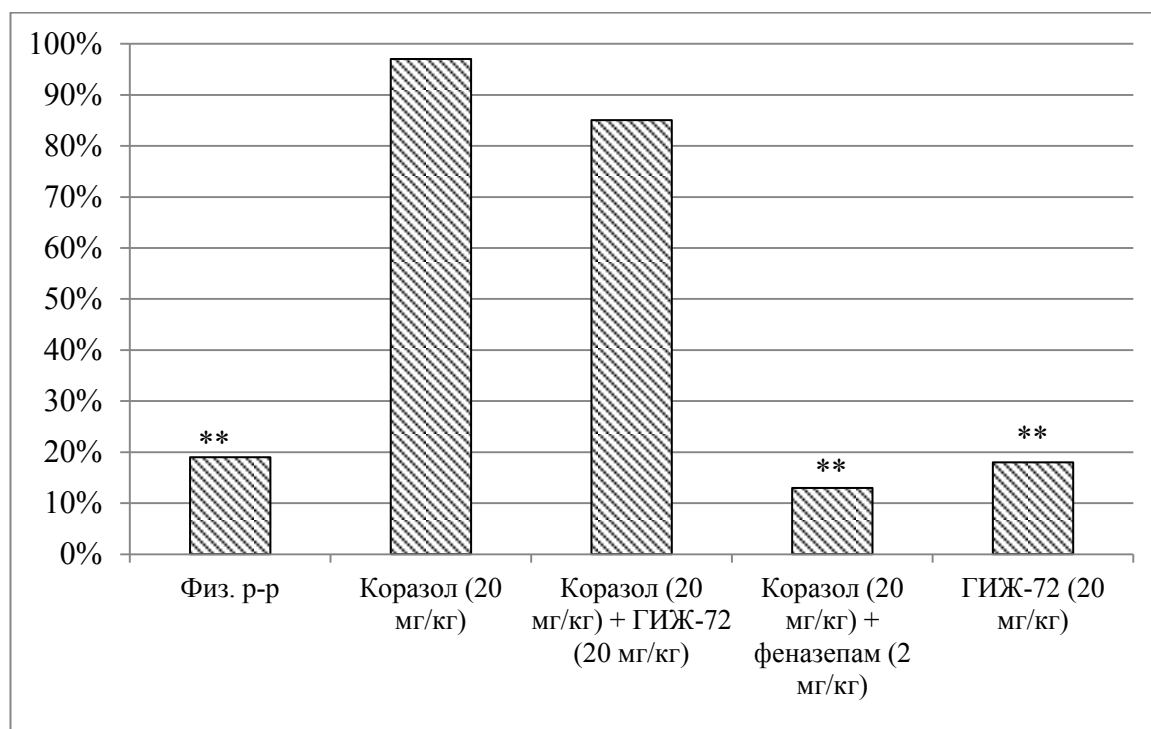
Метод ЛкД дает возможность провести сравнительный анализ анксиолитических эффектов веществ на модели тревоги, обусловленной блокадой ГАМК_A-рецептора

коразолом, а также оценить вовлеченность ГАМК_A-рецептора в механизм анксиолитического эффекта ГИЖ-72.

При предварительном введении феназепама (2 мг/кг, в/б) наблюдали полный антагонизм с интероцептивными эффектами коразола по всем регистрируемым параметрам. Предварительное введение ГИЖ-72 в дозе 20 мг/кг не вызывало изменений интероцептивных эффектов коразола. В заместительном тестировании условнорефлекторное поведение, ассоциированное с введением ГИЖ-72, соответствовало инъекции физиологического раствора.

ГИЖ-72 не ингибировал интероцептивные эффекты коразола у крыс Вистар, что свидетельствует об отсутствии у ГИЖ-72 свойств лиганда ГАМК_A-рецептора.

Рисунок 11. Влияние веществ на среднюю по группе долю (%) выборов рычагов, ассоциируемых с инъекцией коразола (20 мг/кг, в/б); параметр представлен по оси Y



** - отличие от коразола при $p < 0,01$

ВЫВОДЫ

1. ГИЖ-72 (20 мг/кг) и ГМАЛ-24 (10 мг/кг) не обладают антидепрессивной активностью в тесте вынужденного плавания у мышей при субхроническом введении в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса (НХУС). Амитриптилин (10 мг/кг) и флуоксетин (20 мг/кг) сохраняют антидепрессивный эффект при хроническом введении в условиях НХУС, однако эффект флуоксетина (20 мг/кг) при субхроническом введении в тех же условиях претерпевает инверсию.

2. Антидепрессивный эффект амитриптилина (10 мг/кг) и флуоксетина (20 мг/кг) после однократного и хронического введения в условиях НХУС сопровождается уменьшением оборота серотонина в гиппокампе. В тоже время, при хроническом введении этих антидепрессантов уровень норадреналина в гипоталамусе был значительно повышен.

3. ГИЖ-72 (20 мг/кг) обладает анксиолитическим эффектом в тестах «открытое поле» и «черно-белая камера», который сохраняется через 24 ч после введения, а также при хроническом введении и его отмене в условиях НХУС. ГМАЛ-24 (10 мг/кг) проявляет анксиолитическую активность в тесте «открытое поле» только после длительного введения в условиях НХУС.

4. ГИЖ-72 (20 мг/кг) обладает антикомпульсивной активностью в тесте закапывания шариков, которая усиливается при хроническом введении в условиях НХУС в отличие от флувоксамина (25 мг/кг), для которого характерна инверсия антикомпульсивного эффекта. ГМАЛ-24 (10 мг/кг) обнаруживает антикомпульсивную активность только после субхронического введения в условиях НХУС.

5. Комппульсивное поведение мышей подавляется только при селективном ингибировании 5 α -редуктазы и в большей степени у мышей линии C57BL/6, в то время как подавление активности всех основных ферментов метаболизма прогестерона в ЦНС ведет к ингибированию ориентировочно-исследовательской реакции у мышей независимо от фенотипа эмоциональной реакции на стрессовые события

6. Антидепрессивный эффект флуоксетина (20 мг/кг) в тесте вынужденного плавания полностью устраняется при селективной блокаде TSPO анализатором РК11195, ГИЖ-72 (20 мг/кг) в тех же условиях демонстрирует усиление депрессивноподобных реакций. Антикомпульсивное действие изученных веществ не зависит от функциональной активности TSPO.

7. ГИЖ-72 (20 мг/кг) не ингибирует интероцептивные эффекты коразола при использовании оперантного метода лекарственной дифференцировки, что свидетельствует об отсутствии у ГИЖ-72 свойств позитивного модулятора ГАМК_A-рецептора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать ГИЖ-72 для расширенного экспериментального изучения с целью дальнейшей разработки на его основе перспективного лекарственного средства для лечения обсессивно-компульсивного расстройства.
2. При проведении скрининга антидепрессивной активности в тесте вынужденного плавания на мышах с использованием в качестве референтных препаратов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), необходимо проводить процедуру предварительного плавания продолжительностью 5 мин за 24 ч до теста.
3. Выявленная зависимость эффектов флуоксетина и флувоксамина от продолжительности стрессовой экспозиции делает целесообразным клиническое изучение роли стрессовых факторов в резистентности к терапии СИОЗС и случаях обострения тревожной/депрессивной симптоматики на фоне фармакотерапии антидепрессантами этой группы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. Калинина, Т.С. Нейростероидогенез и ориентировочно-исследовательское поведение грызунов [Текст] / Т.С. Калинина, А.А. Шимширт, **Н.В. Кудряшов**, Т.А. Воронина, С.Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2014. – Т.77, №2. – С. 3-7.
2. **Кудряшов, Н.В.** Влияние непредсказуемого хронического умеренного стресса на эффекты антидепрессантов в тесте вынужденного плавания [Текст] / **Н.В. Кудряшов**, Т.С. Калинина, Т.А. Воронина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т.101. №2. – С. 163-170.
3. **Кудряшов, Н.В.** Изучение анксиолитических свойств нового производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72 [Текст] / **Н.В. Кудряшов**, Т.С. Калинина, А.А. Шимширт, А.О. Королев, А.В. Волкова, Л.А. Жмуренко, Т.А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2015. – Т.78, №11. – С. 3-7.

Тезисы

1. Kalinina, T. Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain [Text] / T. Kalinina, **N. Kudryashov**, P. Naplekova, V. Kudrin, V. Narkevich, P. Klodt // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 24. – P. 288.
2. **Кудряшов, Н.В.** Новые аспекты механизма действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [Текст] / **Н.В. Кудряшов** // Сборник тезисов всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна 2015». – М., 2015. – С. 392.

3. **Кудряшов, Н.В.** Изучение влияния производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72 на компульсивное поведение у мышей в условиях непредсказуемого умеренного хронического стресса [Текст] / **Н.В. Кудряшов**, Т.С. Калинина, Л.А. Жмуренко, Т.А. Воронина / Материалы 6-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» // «Экспериментальная и клиническая фармакология»: приложение. – М.: изд-во Фолиум, 2015 -. – С. 38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-НТ - серотонин

5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ДА - дофамин

ДМСО – диметилсульфоксид

Коир – коэффициент ориентировочно-исследовательской реакции

ЛкД – лекарственная дифференцировка

TSPO – митохондриальный транслокационный белок

НА - норадреналин

НХУС – непредсказуемый хронический умеренный стресс

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА – трициклические антидепрессанты