

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий»

На правах рукописи

ВОЛКОВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА



**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ С
РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ НА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ОБСЕССИВНО-
КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

кандидат биологических наук, доцент

Кудряшов Никита Викторович

Москва, 2025 г

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1 Эпидемиология обсессивно-компульсивного расстройства | 11 |
| 1.2 Современные представления о патогенезе обсессивно-компульсивного расстройства | 12 |
| 1.2.1 Структурно-функциональные нарушения | 12 |
| 1.2.2 Молекулярные нарушения..... | 16 |
| 1.3 Подходы к фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства | 19 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 36 |
| 2.1 Животные..... | 36 |
| 2.2 Изученные вещества | 36 |
| 2.3 Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН- DPAT | 37 |
| 2.3.1 Без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления | 37 |
| 2.3.2 С предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением.... | 39 |
| 2.4 Тест «Вращающийся стержень»..... | 41 |
| 2.5 Тест «Закапывание шариков» | 41 |
| 2.6 Схема эксперимента | 42 |
| 2.7 Статистический анализ..... | 44 |
| РЕЗУЛЬТАТЫ | 46 |
| ГЛАВА 3 ВАЛИДАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА..... | 46 |
| 3.1 Выбор оптимальной модификации методики нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT | 46 |

| | |
|---|----|
| 3.2 Изучение эффектов флуоксетина на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства | 49 |
| ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ | 52 |
| 4.1 Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106..... | 52 |
| 4.2 Агонист ГАМК _B -рецепторов баклофен | 54 |
| 4.3. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290..... | 57 |
| 4.4 Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3..... | 61 |
| ГЛАВА 5 ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ОТОБРАННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ОБСЕССИВНО- КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ..... | 66 |
| 5.1 Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106..... | 66 |
| 5.2 Агонист ГАМК _B -рецепторов баклофен | 68 |
| 5.3 Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290..... | 71 |
| ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 74 |
| ВЫВОДЫ | 86 |
| НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 87 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 88 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 90 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – психическое заболевание, характеризующееся повторяющимися навязчивыми мыслями (обсессиями), вызывающими выраженное беспокойство или дистресс, а также повторяющимися идеаторными или поведенческими феноменами (компульсиями), сопровождающимися ощущением необходимости их выполнить либо в соответствии с обсессиями, либо согласно определенным правилам, которые необходимо соблюдать для достижения чувства «завершённости действия» [6].

ОКР – одно из наиболее распространенных психических расстройств [61], которое поражает молодую и трудоспособную часть населения, обладает высокой коморбидностью с другими психическими заболеваниями, приводит к нарушению социальной адаптации, ухудшению качества жизни и инвалидизации [157].

Для лекарственной терапии ОКР применяют антидепрессанты, селективно ингибирующие обратный захват серотонина (СИОЗС) [80], которые при неэффективности комбинируют с антипсихотическими, антиглутаматергическими или другими средствами вспомогательной терапии [87, 162], либо заменяют неизбирательными ингибиторами обратного захвата моноаминов [153]. Тем не менее, 40% больных ОКР не отвечают на терапию СИОЗС, а применение вспомогательных средств / препаратов второй линии не всегда приводит к полному подавлению симптомов заболевания [157]. Кроме того, неизбирательные ингибиторы обратного захвата моноаминов и антипсихотические средства обладают более выраженными и частыми побочными эффектами по сравнению с СИОЗС [96, 153, 156].

Трудность поиска новых веществ, обладающих антиобсессивно-компульсивной активностью, обусловлена тем, что ОКР – клинически гетерогенное и этиологически сложное заболевание, патогенетическая основа которого не до конца изучена. В патогенезе ОКР основную роль отводят

нарушениям в серотонинергической, дофаминергической и глутаматергической нейромедиаторных системах кортико-стриато-таламо-кортикальной системы головного мозга [157], что обусловлено клинической эффективностью ингибиторов обратного захвата серотонина [80], блокаторов дофаминовых рецепторов [162] и антиглутаматергических средств [87], а также данными о нейрохимических нарушениях у больных ОКР [157].

В то же время результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют предположить вовлеченность ГАМКергической системы, эндогенных нейроактивных стероидов и нейротрофинов в патогенез ОКР. Полиморфизм гена ГАМК_B-рецептора связан с предрасположенностью к ОКР [172], а уровень ГАМК снижен в плазме крови и медиальной префронтальной коре больных ОКР [141, 151]. Установлено, что уровни мозгового нейротрофического фактора (BDNF) снижены в сыворотке и плазме крови у пациентов с ОКР [49, 62, 100, 168], а полиморфизм генов BDNF и его рецепторов (NTRK2) ассоциированы с генетической предрасположенностью к данному заболеванию [21].

Большая частота встречаемости ОКР у женщин [157], а также зависимость симптомов заболевания от фазы менструального цикла, указывает на возможную модулирующую роль гормонов яичников в патогенезе ОКР [19, 93, 99, 165]. В то же время повышение уровней дигидроэпиандростерона и кортизола в плазме крови, а также увеличение связывающего потенциала митохондриального транслокационного белка 18 кДа (TSPO) могут указывать на дезрегуляцию в системе эндогенных нейроактивных стероидов [25, 57, 138].

Вышеизложенное обуславливает актуальность поиска новых средств фармакотерапии ОКР среди миметиков BDNF, лигандов ГАМК_B-рецепторов, антиглутаматергических средств и лигандов TSPO.

Степень разработанности проблемы. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» под руководством академика РАН Середенина С.Б. и член-корреспондента РАН Гудашевой Т.А. на основе структуры четвертой петли BDNF сконструирован и синтезирован низкомолекулярный миметик –

ГСБ-106. Установлено, что ГСБ-106 оказывает антидепрессивное действие в различных экспериментальных моделях депрессивноподобного состояния [15], стимулирует синаптогенез в гиппокампе мышей [3], а также обладает прокогнитивным эффектом [14]. В работе Luo et al. [98] было установлено, что BDNF после однократного введения в желудочки головного мозга ослабляет компульсивноподобное поведение мышей.

Синтезированное в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» соединение ГИЖ-290 (2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты) обладает противосудорожным и прокогнитивным эффектами [1-2], которые могут быть обусловлены взаимодействием с ГАМК_B-[7] и метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR) II группы [16]. Известно, что агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен [54] и блокатор mGluR2/3 LY-341495 [30] ослабляют компульсивноподобное поведение мышей, а антиглутаматергические средства, такие как мемантин, N-ацетилцистеин и рилузол и кетамин рассматривают в качестве средств адъювантной терапии ОКР [109, 121, 136].

В ряду синтезированных в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» производных пирроло[1,2 – а]пиразина, лигандов TSPO, были выявлены соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3, обладающие анксиолитическим, антидепрессивным и прокогнитивным эффектами. Установлено, что анксиолитический эффект ГМЛ-1 и ГМЛ-3 полностью устраняется при совместном применении с финастеридом и трилостаном – ингибиторами ключевых этапов биосинтеза эндогенных нейроактивных стероидов [17].

Цель исследования – изучение антиобсессивно-компульсивной активности психотропных веществ с различным механизмом действия – ГСБ-106, баклофена, ГИЖ-290, ГМЛ-1 и ГМЛ-3.

Задачи исследования:

1. Валидация экспериментальной модели обсессивно-компульсивного расстройства, основанной на нарушении спонтанного чередования после введения 8-ОН-DPAT.

2. Изучение эффектов дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT, при различных режимах введения.

3. Изучение эффектов агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT, при различных режимах введения.

4. Изучение эффектов производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT, при различных режимах введения.

5. Изучение эффектов лигандов TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT, при различных режимах введения.

Научная новизна. При сравнении двух модификаций модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT, впервые установлено, что только модификация с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением соответствует критериям компульсивноподобного поведения и может быть рассмотрена в качестве экспериментальной модели ОКР. Впервые установлено, что дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей. Впервые выявлена антиобсессивно-компульсивная активность производного 4-фенилпирролидона – ГИЖ-290. Впервые установлено, что агонист ГАМК_B-

рецепторов баклофен в малых дозах ослабляет компульсивноподобное поведение мышей без влияния на их двигательную активность.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые выявленная антиобсессивно-компульсивная активность дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 обуславливает актуальность дальнейшего доклинического изучения фармакологических свойств этих соединений на экспериментальных моделях ОКР с целью разработки новых средств для лекарственной терапии этого заболевания. Ослабление компульсивноподобного поведения мышей после применения баклофена в малых дозах позволило впервые разделить поведенческих эффекты и миорелаксирующее действие препарата, а также обуславливает целесообразность разработки и доклинического изучения лигандов ГАМК_B-рецепторов в качестве средств фармакологической коррекции обсессивно-компульсивного и родственных расстройств. Валидированная модификация модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT, может быть использована для поиска новых веществ, обладающих антиобсессивно-компульсивной активностью.

Методология и методы исследования. В работе были применены методы фармакологического анализа (использование фармакологических анализаторов и препаратов сравнения) и поведенческого анализа. В соответствии с особенностями проявлений ОКР и используемыми в мировой практике подходами к моделированию этого заболевания все модели являются поведенческими и основаны на усилении стереотипного поведения грызунов условиями эксперимента или введением фармакологических веществ. Для оценки стереотипного (компульсивноподобного поведения) были использованы тесты «Закапывание шариков» и «Y-лабиринт».

Связь темы диссертации с научными планами института. Диссертационная работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» по темам № 0521-2019-0002 «Разработка новых средств и методов фармакотерапии тревожных расстройств и

депрессивных состояний» и НИР ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» № FGFG-2022-0001 «Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции».

Положения, выносимые на защиту.

1. Агонист 5-HT_{1A}-рецепторов 8-ОН-DРАТ (1-4 мг/кг) вызывает компульсивноподобное поведение у мышей в Y-лабиринте только после предварительного ознакомления и пищевой депривации, которое ослабляется после хронического, но не однократного введения флуоксетина (10 мг/кг).

2. Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 (1-10 мг/кг) ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного и хронического введения.

3. Агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен (0,1-1 мг/кг) ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного введения и хронического введения, не влияя на двигательную активность животных.

4. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг) ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного и хронического введения.

5. Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 не оказывают влияния на компульсивноподобное поведение мышей.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов подтверждается выбором общепризнанных методов оценки компульсивноподобного поведения грызунов, использованием препаратов сравнения, достаточного объема выборок и современных методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации. Основные результаты настоящего исследования были представлены на VI съезде фармакологов России (Московская обл., 2023 г.).

Личный вклад автора заключается в участии в проведении экспериментов с лабораторными животными, обработке и интерпретации полученных результатов, написании текстов статей и тезисов, представлении результатов настоящей работы на научных конференциях и съездах.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, а также 3 тезисов материалов научных съездов и конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов и выводов. Работа содержит 3 таблицы и 26 рисунков. Список используемой литературы включает 173 источника, в том числе 17 отечественных и 156 зарубежных источников.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология обсессивно-компульсивного расстройства

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – психическое заболевание, характеризующееся повторяющимися навязчивыми мыслями (обсессиями), вызывающими выраженное беспокойство или дистресс, а также повторяющимися идеаторными или поведенческими феноменами (компульсиями), сопровождающимися ощущением необходимости их выполнить либо в соответствии с обсессиями, либо согласно определенным правилам, которые необходимо соблюдать для достижения чувства «завершённости действия» [6].

ОКР – одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое вносит существенный вклад в глобальное бремя болезней [27]. Распространенность ОКР в популяции составляет 2-3% [61], при этом данное значение может варьировать в зависимости от региона и коморбидности с другими психическими расстройствами [60, 157].

ОКР выявляется у представителей всех социально-экономических слоев населения, а также в странах с различным уровнем жизни [60-61]. Установлено, что ОКР чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Заболевание, как правило, дебютирует в раннем возрасте и имеет хронический характер течения [157]. Дебют заболевания также может зависеть от пола. В частности, почти у 25% пациентов мужского пола заболевание начинается в возрасте до 10 лет [139], а у женского – в подростковом возрасте, однако у некоторых женщин проявления заболевания могут возникнуть во время беременности или после родов [140]. Если рассматривать возраст как один из социально-демографических факторов риска развития ОКР, то наиболее уязвимыми группами населения являются лица в возрасте 18-29 лет, хотя в некоторых случаях возможен и более поздний дебют заболевания [157].

Результаты нескольких клинических исследований выявили наиболее часто встречающиеся проявления ОКР [32, 102]. В соответствии с результатами этих исследований обсессии могут быть разделены на 3 группы: беспокойство по поводу заражения, беспокойство по поводу вреда или риска, беспокойство по поводу асимметрии и порядка. Наиболее распространенные соответствующие им компульсии – навязчивое мытье рук, дезинфекция и т.д.; навязчивые проверки; навязчивое упорядочивание. В то же время социальные и культурные особенности могут вносить определенное разнообразие в проявления ОКР [157].

ОКР характеризуется высокой степенью коморбидности с другими психическими расстройствами – тревожными расстройствами, аффективными расстройствами, импульсивно-компульсивными расстройствами, злоупотреблением психоактивными веществами [139]. Кроме того, тиковые и другие родственные ОКР заболевания также часто встречаются у пациентов с ОКР [157].

1.2 Современные представления о патогенезе обсессивно-компульсивного расстройства

1.2.1 Структурно-функциональные нарушения

Первые клинические исследования, посвященные изучению функциональных изменений в различных структурах головного мозга больных ОКР, проводили с помощью методов функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Во всех исследованиях изменения активности структур головного мозга оценивали после провокации симптомов заболевания с помощью тактильных или визуальных стимулов, связанных с ОКР, чаще с беспокойством по поводу заражения [92, 137, 164].

Результаты мета-анализа нейровизуализационных исследований, основанных на парадигме провокации симптомов, который был проведен

Rotge et al. [137] свидетельствуют об активации корковых и подкорковых областей орбитофронтальной и передней поясной извилины, а также дорсолатеральной префронтальной коры (ПФК), предклинья и верхней височной извилины левого полушария головного мозга у пациентов с ОКР.

В другом мета-анализе результатов 25 функциональных нейровизуализационных исследований [164], включающим 571 пациента с ОКР и 564 здоровых добровольцев, была установлена большая активация миндалевидного тела, правой скорлупы и орбитофронтальной коры (ОФК), которая распространялась на переднюю поясную извилину, вентромедиальную префронтальную, височную и затылочную кору во время эмоциональной обработки у пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом у пациентов с ОКР, которые получали фармакотерапию, гиперактивация миндалевидного тела была менее выражена по сравнению с пациентами, которые её не получали. В то же время выраженность симптомов ОКР коррелировала с гиперактивацией ОФК, передней поясной извилины и предклинья. Большая коморбидность ОКР и тревожных или аффективных расстройств была связана с более выраженной гиперактивацией правого миндалевидного тела, скорлупы и островковой коры, а также менее выраженной гиперактивацией левого миндалевидного тела и правой вентромедиальной ПФК.

Ряд клинических исследований был сосредоточен на функциональной нейровизуализации у пациентов с ОКР при выполнении задач, которые зависят от исполнительных функций, таких как рабочая память, подавление реакций, обратное обучение и планирование. Согласно результатам мета-анализа 28 подобных исследований у взрослых пациентов с ОКР наблюдается гипоактивация хвостатого ядра, скорлупы, поясной извилины и префронтальных областей у взрослых пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми добровольцами [45]. По результатам другого мета-анализа у пациентов с ОКР были выявлены фронто-стриарные аномалии, а также изменения активности мозжечка и теменной коры [56].

Дальнейшие исследования были посвящены изучению баланса между привычным и целенаправленным поведением у пациентов с ОКР. Результаты этих исследований свидетельствуют об усилении формирования привычек у пациентов с ОКР, что сопровождалось гиперактивацией хвостатого ядра [68]. По результатам мета-анализа 54 исследований с применением метода фМРТ, оценивающих как аффективный, так и когнитивный компоненты ОКР, были выявлены различия в активности структур головного мозга пациентов с ОКР в зависимости от изучаемого компонента [130]. Во всех включенных в мета-анализ исследованиях функциональные нарушения регистрировались в кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных цепях, однако паттерн активности внутри этих цепей зависел от используемых в исследовании когнитивных задач – аффективных или неаффективных. В частности, результаты исследований, которые использовали аффективные задачи, свидетельствуют об гиперактивации структур головного мозга, участвующих в определении поведенческой значимости стимулов, возбуждении и привычном реагировании (передней поясной извилины, островковой коры, хвостатого ядра и скорлупы), а также гипоактивации структур, вовлеченных в когнитивный и поведенческий контроль – медиальной префронтальной коры и хвостатого ядра. В исследованиях, использовавших неаффективные когнитивные задачи, были выявлены гиперактивация структур, участвующих в самореферентной обработке (предклинья и задней поясной извилины), и гипоактивация структур, участвующих в целенаправленном мышлении и двигательном контроле (паллидума, вентрального переднего таламуса, заднего отдела хвостатого ядра). Таким образом, функциональные нарушения, выявленные в данной работе, свидетельствуют об усилении привычного реагирования и обработки эмоций, а также нарушении когнитивного контроля у пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми добровольцами.

Ограничением рассмотренных выше исследований является сравнение пациентов с ОКР только со здоровыми добровольцами. В то же время, многие функциональные нарушения, выявленные по результатам этих исследований,

могут быть неспецифичными для ОКР, а обусловленными коморбидностью с другими расстройствами (тревожными, расстройствами аутистического спектра и т.д.).

Внедрение современных методов нейровизуализации, таких как воксель-базирующая морфометрия (ВБМ), в клиническую практику привело к расширению представлений о структуроспецифических изменениях, наблюдаемых у больных ОКР.

Результаты одного из первых клинических исследований, основанного на методе ВБМ [126], свидетельствуют о том, что у пациентов с ОКР уменьшены объемы дорсомедиальной ПФК, медиальной ОФК и островковой коры, а также увеличены объемы скорлупы и мозжечка. Кроме того, в данной работе было отмечено, что у пациентов с выраженными симптомами навязчивых проверок объем правого миндалевидного тела был значительно меньше по сравнению с пациентами, у которых преобладали другие проявления ОКР. Полученные результаты позволяют предположить, что клинические проявления ОКР могут характеризоваться определенной структурной специфичностью. Эти наблюдения позже были подтверждены результатами других клинических исследований. В частности, у пациентов с преобладанием симптомов, связанных с беспокойством по поводу причинения вреда, было зарегистрировано увеличение объема височных долей, у больных с беспокойством по поводу загрязнения или заражения – уменьшение объема хвостатого ядра [79].

Существенным ограничением таких исследований является относительно небольшой размер выборки, что может привести как к ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам. Данное ограничение может быть преодолено с помощью мета-анализа.

Результаты мета-анализа, включавшего 12 клинических исследований с применением ВБМ, свидетельствуют о уменьшении объема дорсомедиальной ПФК и увеличении объема чечевицеобразных ядер [127]. В ходе другого мета-анализа, которые объединил данные ВБМ 780 взрослых пациентов с ОКР и

здоровых добровольцев также было выявлено уменьшение объема дорсомедиальной ПФК и островковой коры [169].

В клиническом исследовании Enigma-OCD целью являлась оценка структурных нарушений, связанных с длительностью течения ОКР [163]. Было установлено, что у взрослых пациентов с ОКР был уменьшен объем гиппокампа и увеличен объем скорлупы по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявленные нарушения были в большей степени характерны для пациентов, получавших фармакотерапию. В то же время уменьшение объема гиппокампа было в большей степени выражено у пациентов с ОКР и сопутствующим депрессивным расстройством. Увеличение объема бледного шара было выявлено главным образом у больных ОКР, у которых дебют заболевания пришелся на детский возраст, что, по-видимому, свидетельствует о том, что структурные нарушения в полосатом теле являются результатом хронического течения заболевания и могут быть связаны с фармакотерапией ОКР.

Таким образом, одни структурно-функциональные нарушения являются специфичными для ОКР – увеличение объема базальных ганглиев, а другие (уменьшение объема гиппокампа, дорсомедиальной ПФК и островковой коры) могут наблюдаться как при ОКР, так и других психических расстройствах.

1.2.2 Молекулярные нарушения

Среди нейромедиаторных систем кортико-стриато-таламо-кортикальных нейронных цепей можно выделить, изменения в которых, как полагают, играют ключевую роль в патогенезе ОКР – серотонинергическую, дофаминергическую и глутаматергическую. Известно, что антидепрессанты, ингибирующие обратный нейрональный захват серотонина, способны уменьшать проявления заболевания у пациентов с ОКР, что подтверждает важную роль серотонинергической системы в патогенезе данного заболевания. Вовлеченность в патогенез ОКР дофаминергической системы подтверждается

способностью антипсихотических препаратов, являющихся антагонистами дофаминовых рецепторов, усиливать фармакотерапевтическое действие ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина (ИОЗС) у больных ОКР. Несмотря на то, что клиническая эффективность ИОЗС при ОКР является сильным аргументом в пользу серотонинергической гипотезы патогенеза данного заболевания, существует ограниченное количество данных, свидетельствующих о дисфункции серотонинергической системы при ОКР [26]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют об изменении уровней серотонина и его метаболитов в ликворе пациентов с ОКР, а также о возвращении этих показателей к базальным значениям после успешного лечения [26]. В нескольких работах сообщалось о связи полиморфизма гена серотонинового транспортера (SERT) и риска развития ОКР [160-161], а также изменения связывающего потенциала SERT в среднем мозге у больных ОКР [89, 118].

Дофамин – нейромедиатор, играющий важную роль в формировании стереотипного поведения у животных, включая груминг [86], усиление которого у грызунов расценивают как компульсивноподобное поведение в эксперименте [22]. Кроме того, дофамин участвует в регуляции когнитивных и аффективных процессов, включая систему вознаграждения, нарушения в которой могут развиваться при ОКР. Данные литературы свидетельствуют о ведущей роли дофаминергической системы в патогенезе синдрома Туретта, который относят к группе обсессивно-компульсивного и родственных расстройств [70]. Важным аргументом, подтверждающим участие дофаминергической системы головного мозга в патогенезе ОКР являются результаты генетического исследования, установившие связь между полиморфизмом генов катехоламинов, а также ферментов, участвующих в их метаболизме, и риске развития ОКР [160-161], а также результаты исследований, проводимых с помощью методов нейровизуализации, которые свидетельствуют об уменьшении связывающего потенциала D₂-рецепторов в стриатуме [118] и D₁-рецепторов в мезокортикальных путях [120]. Кроме того,

как уже упоминалось ранее, антагонисты дофаминовых рецепторов обладают клинической эффективностью в фармакотерапии ОКР [51].

Участие глутаматергической системы в патогенезе ОКР также подтверждается результатами нескольких исследований. В частности, было установлено, что уровни метаболитов глутамата изменены в ЦНС пациентов с ОКР [31, 35]. Результаты генетических исследований свидетельствуют о связи полиморфизма гена SLC1A1 [158], кодирующего нейрональный глутаматный транспортер, а также генов GRID2, DLGAP1 и DLGAP3, тесно связанных с глутаматергической системой, с развитием ОКР [131, 155, 157]. Кроме того, ген DLGAP3 (SAPAP3) имеет важное значение для экспериментального моделирования ОКР – у мышей с отсутствием гена SAPAP3 обнаруживается дисфункция кортикостриатных глутаматергических синапсов и усиление груминга (компульсивноподобное поведение) [22]. Последнее ослабляется после введения антидепрессантов из группы СИОЗС [38]. Роль глутаматергической системы в патогенезе ОКР дополнительно подтверждается эффективностью антиглутаматергических средств, таких как амантадин [115], рилузол [55, 125], N-ацетилцистеин [66] и ламотриджин [88], в качестве средств адъювантной терапии ОКР.

В настоящее время существуют доказательства вовлеченности других нейромедиаторных и нейропептидных систем в патогенез ОКР [26]. В частности, возможная роль ГАМКергической системы подтверждается результатами нескольких клинических исследований. Установлено, что полиморфизм гена ГАМК_B-рецептора и нарушение трансдукции сигнала с него ассоциированы с предрасположенностью к ОКР [135, 141], а уровень ГАМК снижен в плазме крови и медиальной префронтальной коре больных ОКР [141, 151, 173]. Бóльшая частота встречаемости ОКР у женщин [157], а также зависимость симптомов заболевания от фазы менструального цикла, указывает на модулирующую роль гормонов яичников в патогенезе ОКР [19, 93]. В то же время повышение уровней дигидроэпиандростерона и кортизола в плазме крови, а также увеличение связывающего потенциала митохондриального

транслокационного белка 18 кДа (TSPO) могут указывать на дезрегуляцию в системе эндогенных нейроактивных стероидов [25, 57, 138]. Кроме того, результаты нескольких исследований указывают на дефицит нейротрофических факторов у больных ОКР. Было установлено, что уровни мозгового нейротрофического фактора (BDNF) снижены в сыворотке и плазме крови у пациентов с ОКР [49, 62, 100, 168], а полиморфизм генов BDNF и NTRK2 ассоциированы с генетической предрасположенностью к данному заболеванию [21].

Помимо нейромедиаторных систем и нейрорегуляторных молекул в патогенезе психических расстройств важную роль отводят иммунным процессам, однако данные о возможной роли иммунной системы в патогенезе ОКР являются предварительными [31, 134].

Таким образом, имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований не позволяют сформулировать единую концепцию патогенеза ОКР, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

1.3 Подходы к фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства

Лечение ОКР предусматривает фармакотерапию и психотерапию (когнитивно-поведенческую терапию, экспозиционную терапию). Целью лечения является коррекция обсессивных и компульсивных симптомов [6]. В представленном обзоре будут рассмотрены современные подходы к фармакотерапии ОКР.

К средствам первой линии фармакотерапии ОКР относятся антидепрессанты, ингибирующие обратный нейрональный захват серотонина – СИОЗС (флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, флувоксамин и сертралин) [80]. Результаты мета-анализа 17 клинических исследований, включавших в общей сложности 3097 пациентов с ОКР, свидетельствуют об

эффективности СИОЗС по сравнению с плацебо [154]. В то же время не было выявлено различий между отдельными представителями СИОЗС [154]. Согласно результатам клинических исследований трициклический антидепрессант (ТЦА) кломипрамин, преимущественно ингибирующий обратный нейрональный захват серотонина, по эффективности не уступает препаратам из группы СИОЗС, однако выраженные побочные эффекты ограничивают его применение, поэтому кломипрамин остается средством второй линии [153].

Эффективность проводимой фармакотерапии оценивается по шкале Йеля-Брауна, которая позволяет определить тяжесть ОКР у пациентов. Уменьшение показателей этой шкалы на 25-35% расценивают как ответ на терапию [80]. Однако, около половины пациентов, принимающих средства первой линии – СИОЗС, не достигают стабильной ремиссии заболевания [34]. В таком случае увеличивают дозу применяемого СИОЗС до максимальной переносимой, заменяют препарат на другой СИОЗС или переходят к средствам фармакотерапии второй линии и добавляют адъювантные средства к СИОЗС. К средствам второй линии относят ТЦА кломипрамин и антидепрессанты из различных групп с серотонинергическим механизмом действия. В качестве средств адъювантной терапии применяют антиглутаматергические средства, противосудорожные средства и ряд препаратов с различными механизмами действия [87].

Селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина

Принцип действия СИОЗС основан на избирательном ингибировании SERT, что предотвращает обратный нейрональный захват серотонина и увеличивает концентрацию этого нейромедиатора в синаптической щели, пролонгируя его действие на 5-HT рецепторы [156]. Несмотря на то, что применение СИОЗС в высоких дозах имеет преимущества перед применением в средних дозах, такой подход ассоциирован с более частыми и выраженными

побочными эффектами и, как следствие, более низкой комплаентностью [33]. Начальные и целевые дозы СИОЗС при ОКР представлены в таблице 1. В отличие от депрессии и тревожных расстройств, при ОКР требуется более продолжительное применение СИОЗС для достижения терапевтического эффекта. Как правило, латентный период в среднем составляет 8 недель [124]. К наиболее распространенным побочным эффектам СИОЗС относятся нарушения со стороны ЖКТ, нарушения сна, сексуальные нарушения, реже могут развиваться серотониновый синдром, экстрапирамидные нарушения и гиперпролактинемия [80, 156]. Применение циталопрама может приводить к удлинению интервала QT и, как следствие, к развитию аритмий [156]. Пароксетин также блокирует м-холинорецепторы и ингибирует синтазу оксида азота, что может обуславливать атропиноподобное действие и эректильную дисфункцию [64, 156]. Флуоксетин снижает аппетит и массу тела [91]. Применение СИОЗС также может повышать риск суицидального поведения [94].

Таблица 1 - Начальные и целевые дозы ингибиторов обратного захвата серотонина при ОКР [80]

| Препарат | Начальная доза, мг/сут | Целевая доза, мг/сут |
|--|---------------------------|-------------------------|
| <i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)</i> | | |
| Сертралин | 50 | 200 |
| Пароксетин | 20 | 60 |
| Флувоксамин | 50 | 300 |
| Флуоксетин | 20 | 80 |
| Циталопрам | 20 | 40 |
| Эсциталопрам | 10 | 20 |
| <i>Трициклические антидепрессанты (ТЦА)</i> | | |
| Кломипрамин | 25 | 250 |

Трициклический антидепрессант кломипрамин

ТЦА кломипрамин является преимущественным ингибитором SERT и так же, как и СИОЗС увеличивает концентрацию серотонина в синаптической щели, пролонгируя его действие на 5-HT рецепторы. Однако, в отличие от СИОЗС кломипрамин является менее избирательным в отношении серотонинергической синаптической передачи, поскольку также слабо ингибирует норадреналиновый транспортер (NET), блокирует некоторые подтипы 5-HT₂-рецепторов, гистаминовые H₁-рецепторы, м-холинорецепторы, α-адренорецепторы и потенциалзависимые натриевые каналы [44]. Более широкий рецепторный профиль кломипрамина обуславливает более выраженные побочные эффекты по сравнению с СИОЗС [156]. В частности, антихолинергическое действие препарата включает сухость во рту, нарушение аккомодации, констипацию, затруднение мочеиспускания и некоторые другие побочные эффекты. Затруднение носового дыхания и постуральная гипотензия – проявления блокады α-адренорецепторов. Блокада гистаминовых рецепторов может приводить к выраженной седации, увеличению аппетита и массы тела [44, 90]. Кломипрамин при применении в высоких дозах может вызывать судороги и желудочковые аритмии из-за блокады потенциалзависимых натриевых каналов в ЦНС и проводящей системе сердца. Кроме того, при применении кломипрамина в высоких дозах или совместно с другими серотонинергическими средствами существует риск развития серотонинового синдрома [156].

Прекращение применения СИОЗС или кломипрамина может привести к развитию синдрома отмены, который характеризуется головокружением, тошнотой, рвотой, парестезиями, нарушением сна, ажитацией и миоклоническими судорогами. Надежной профилактикой синдрома отмены является постепенное снижение дозы этих препаратов [44].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Принцип действия антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) основан на ингибировании SERT и NET, однако в отличие от ТЦА препараты этой группы не обладают выраженными вегетотропными побочными эффектами (не блокируют м-холинорецепторы и α -адренорецепторы), антигистаминергическим действием, не влияют на 5-НТ рецепторы и потенциал-зависимые ионные каналы [44, 156]. По клинической эффективности СИОЗСН занимают промежуточное положение между СИОЗС и ТЦА. По сравнению с первыми они обладают более выраженными и частыми побочными эффектами, обусловленными усилением серотонинергической синаптической передачи (усиление тревоги, бессонница, сексуальные нарушения и нарушения со стороны ЖКТ), а также адреномиметическими побочными эффектами – повышают АД и ЧСС [144, 156].

Венлафаксин – первый одобренный к клиническому применению препарат из группы СИОЗСН, который характеризуется зависимостью фармакологических свойств от дозы. Так, в малых дозах (до 150 мг/сут) венлафаксин преимущественно ингибирует обратный нейрональный захват серотонина и по своим свойствам приближен к СИОЗС, в средних (150-300 мг/сут) – ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, в высоких дозах (более 300 мг/сут) – является антидепрессантом тройного действия, повышая также уровень дофамина в кортикальных путях, а по своим свойствам препарат приближается к ТЦА. Подобные свойства венлафаксина обусловлены особенностями его метаболизма – образованием активного метаболита дезвенлафаксина, имеющего большее сродства к NET, чем к SERT [156]. Существует нескольких клинических случаев [143], три открытых [82, 132, 147] одно одинарное слепое [20] и три двойных слепых клинических

исследований [46-47, 171], результаты которых подтверждают эффективность венлафаксина в фармакотерапии ОКР.

В открытые исследования были включены амбулаторные пациенты с ОКР, как ранее безуспешно применявшие СИОЗС, так и без предшествующей фармакотерапии. В первое открытое исследование [132] было включено 10 пациентов с ОКР, которые в течение 12 недель применяли венлафаксин в дозах 150-375 мг/сут. По результатам исследования 30-40% пациентов были признаны респондерами. В другое исследование [147] было включено 12 пациентов с ОКР, которые получали венлафаксин в течение 8 недель в средней дозе 210 мг/сут, среди которых по результатам исследования было выделено 50-75% респондеров. Третье открытое исследование [82] включало 39 амбулаторных пациентов с ОКР, которые на протяжении нескольких месяцев применяли венлафаксин в средней дозе 232 мг/сут, 70% из которых были признаны респондерами по окончании исследования.

Согласно результатам одинарного слепого исследования [20], которое включало 73 амбулаторных пациента с ОКР, не было выявлено различий по эффективности между кломипрамином в средней дозе 168 мг/сут и венлафаксином в средней дозе 265 мг/сут.

По результатам двойного слепого исследования [171], которое включало 30 амбулаторных пациентов с ОКР, венлафаксин применяемый в течение 8 недель в дозе до 225 мг/сут по эффективности отличался от плацебо. В другом двойном слепом исследовании [46] проводили сравнение венлафаксина в лекарственной форме с модифицированным высвобождением (300 мг/сут) и пароксетина (60 мг/сут). По результатам исследования был сделан вывод, что оба препарата обладают одинаковой эффективностью. Это исследование было продолжено [47] – пациенты, которые не ответили на терапию, были переведены только на пароксетин, что привело к положительному результату и выводу о том, что пароксетин, по-видимому, более эффективен в случае терапевтически резистентных форм ОКР, чем венлафаксин с замедленным высвобождением.

Несмотря на то, что применение венлафаксина при ОКР в целом приводило к положительному эффекту, результаты рассмотренных исследований имеют ряд ограничений. Во-первых, относительно небольшая выборка пациентов с ОКР, которая включала как пациентов, ранее не получавших фармакотерапию, так и не ответивших на терапию первой линии. Во-вторых, продолжительность применения венлафаксина в некоторых исследованиях составляла 8 недель, вместо рекомендованных 10-12, а доза препарата также менялась от исследования к исследованию.

Данные об эффективности дулоксетина в терапии ОКР представлены в нескольких клинических случаях [143], одном открытом [50] и одном двойном слепом контролируемом исследовании [111]. В открытом исследовании, которое включало 20 пациентов с ОКР, принимавших в течение 17 недель дулоксетин в дозах 30-120 мг/сут, было выявлено уменьшение проявлений заболевания у 12 пациентов [50]. В двойном слепом контролируемом исследовании сравнивали эффективность дулоксетина (20-60 мг/сут) и сертралина (50-200 мг/сут) у пациентов (n=46), которые ранее не ответили на терапию флуоксетином, циталопрамом или флувоксамином. По результатам исследования был сделан вывод, что дулоксетин был так же эффективен, как и сертралин [111].

В настоящее время эффективность СИОЗСН (венлафаксина и дулоксетина) при ОКР была продемонстрирована в небольшом количестве клинических исследований. На основании полученных результатов некоторые авторы предлагают рассматривать препараты этой группы в качестве средств второй линии фармакотерапии ОКР.

Антидепрессанты со смешанным механизмом действия

Миртазапин – антидепрессант со смешанным механизмом действия, относящийся к группе норадренергических и специфических серотонинергических антидепрессантов. Механизм действия миртазапина

включает блокаду пресинаптических α_2 -адренорецепторов, расположенных на окончаниях серотонинергических и норадренергических нейронов, что приводит к увеличению экзоцитоза серотонина и норадреналина в синаптическую щель и усилению действия этих нейромедиаторов на рецепторы [44]. Кроме того, мirtазапин блокирует 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- и 5-HT₃-гетерорецепторы, что нивелирует серотонинергические побочные эффекты – нарушения сна, сексуальные нарушения и нарушения со стороны ЖКТ. Слабая блокада м-холинорецепторов может обуславливать антихолинергическое действие препарата, а блокада гистаминовых рецепторов – выраженный седативный эффект, повышение аппетита и массы тела [156].

Данные об эффективности мirtазапина в терапии ОКР были представлены в одном клиническом случае [63] и двух рандомизированных клинических исследованиях [90, 113]. В открытое исследование Koran et al. [90] были включены 15 амбулаторных пациентов с ОКР, которые ранее не получали лечение. Установлено, что 12-недельное применение мirtазапина в дозах 30-60 мг/сут приводило к снижению показателей ОКР по шкале Йеля-Брауна. В другом исследовании [113] оценивали эффективность мirtазапина при совместном применении с сертралином у пациентов (n=61), которые ранее не ответили на монотерапию сертралином. Было установлено, что мirtазапин усиливал действие сертралина, что позволило достичь терапевтического эффекта.

Тразодон – антидепрессант, блокирующий 5-HT₂-рецепторы и слабо ингибирующий обратный нейрональный захват серотонина [156]. В серии клинических случаев [78, 101] тразодон продемонстрировал способность снижать проявления ОКР при совместном применении с СИОЗС, однако эффективность препарата в монотерапии не была подтверждена в двойном слепом клиническом исследовании [123].

Другие антидепрессанты, усиливающие серотонинергическую синаптическую передачу, такие как вортиоксетин и вилазодон теоретически должны быть эффективны в терапии ОКР, однако в литературе встречается

лишь несколько клинических случаев, описывающих эффективность вортиоксетина при ОКР [28, 116], а данные по эффективности вилазодона отсутствуют.

Антипсихотические средства

При неэффективности средств первой линии фармакотерапии ОКР переход на другой антидепрессант рекомендован при отсутствии терапевтического ответа, при частичном ответе – рекомендовано добавление к СИОЗС средств адъювантной терапии. Наиболее часто применяемыми средствами адъювантной терапии ОКР являются антипсихотические средства, как типичные, так и атипичные [162]. Механизм действия типичных антипсихотических средств обусловлен, главным образом, блокадой D_2 -рецепторов, а атипичных – блокадой D_2 -, D_3 - и $5-HT_{2A}$ -рецепторов или частичным агонизмом в отношении D_2 -рецепторов [156]. Тем не менее, точный механизм, лежащий в основе терапевтического эффекта данных препаратов при ОКР, до конца неизвестен. Результаты мета-регрессионного анализа 13 рандомизированных клинических исследований, в котором была сопоставлена эффективность каждого применяемого антипсихотического средства с его рецепторным профилем, свидетельствуют о положительной корреляции между сродством антипсихотических средств к D_2 - и D_3 -рецепторам и эффективностью при ОКР [51].

Галоперидол – один из наиболее изученных типичных антипсихотических средств. Эффективность галоперидола в качестве средства адъювантной терапии ОКР оценивали в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [96, 104]. По результатам первого исследования [104] было выявлено значительное снижение тяжести ОКР по шкале Йеля-Брауна при совместном применении галоперидола и флувоксамина в течение 4 недель. При этом лучший ответ на терапию был отмечен у пациентов с сопутствующими тиковыми расстройствами.

Результаты второго исследования [96] свидетельствуют об уменьшении обсессивных симптомов у пациентов, которые применяли галоперидол в дозе 2 мг/сут совместно с СИОЗС. Однако, небольшая выборка ($n=16$) и короткая продолжительность терапии (2 недели) ограничивают интерпретацию результатов этого исследования. Согласно результатам открытого исследования [103] сопутствующие тиковые расстройства и шизотипическое расстройство являются предикторами лучшего ответа на адъювантную терапию ОКР типичными антипсихотическими средствами. Во всех рассмотренных исследованиях была отмечена плохая переносимость галоперидола – почти у 50% пациентов развивались экстрапирамидные нарушения, что приводило либо к прекращению лечения, либо к назначению холиноблокирующих корректоров или β -адреноблокаторов [96, 103-104]. Таким образом, увеличение дозы галоперидола следует рассматривать только в том случае, если есть противопоказания к применению атипичных антипсихотических средств. В случае применения типичных препаратов лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы с постепенным и контролируемым увеличением дозы, если это необходимо [162].

Рисперидон – атипичное антипсихотическое средство, фармакологические свойства которого зависят от дозы. В частности, в малых дозах препарат обладает свойствами атипичного антипсихотического средства, в высоких – приближен к типичному препарату галоперидолу [156]. Рисперидон является наиболее изученным атипсихотическим средством, применяемым в адъювантной терапии ОКР. В первом рандомизированном клиническом исследовании [105] изучали эффективность рисперидона (средняя доза 2,2 мг/сут) или плацебо в течение 6 недель в комбинации с СИОЗС у пациентов ($n=36$), у которых ранее не было выявлено ответа на монотерапию СИОЗС. Было установлено, что 50% пациентов из группы рисперидона по окончании исследования ответили на лечение. Последующее открытое исследование, в котором оценивали эффективность рисперидона у пациентов из группы плацебо, также выявило аналогичный эффект препарата

[105]. Аналогичные результаты были получены в другом рандомизированном клиническом исследовании, средняя доза рисперидона также составляла 2,2 мг/сут [83]. В третьем исследовании [58] оценивали эффективность рисперидона (0,5 мг/сут) и плацебо при совместном применении с флувоксамином у пациентов, ранее не ответивших на монотерапию последним. Установлено, что в группе рисперидона 50% пациентов ответили на лечение, в группе плацебо – в 20%. В другом крупном рандомизированном клиническом исследовании [152] оценивали эффективность рисперидона, когнитивно-поведенческой терапии и плацебо (в форме таблеток) при совместном применении с СИОЗС у пациентов (n=100), которые ранее полностью или частично не ответили на монотерапию СИОЗС. По результатам исследования не было выявлено различий между группами рисперидона и плацебо после 8 недель терапии. В то же время когнитивно-поведенческая терапии превосходила адъювантную терапию рисперидоном и плацебо. Результаты этого исследования имеют ряд ограничений: не было выделено группы плацебо для когнитивно-поведенческой терапии, имела место систематическая ошибка отбора, в группах были пациенты с различной степенью рефрактерности к монотерапии СИОЗС, контакт с лечащим врачом в группах без когнитивно-поведенческой терапии был ограничен, существовали трудности с ослеплением экспериментаторов и пациентов [162].

Арипипразол – другой атипичный антипсихотический препарат, частичный агонист D₂- и 5-HT_{1A}-рецепторов [156], эффективность которого в адъювантной терапии ОКР была выявлена по результатам одного открытого и двух плацебо-контролируемых клинических исследований. Согласно результатам открытого исследования [122], арипипразол (средняя суточная доза 11,2 мг) после 12-недельного совместного применения с СИОЗС у взрослых пациентов с ОКР, которые ранее не ответили на монотерапию СИОЗС, приводило к значимому уменьшению проявлений заболевания по шкале Йеля-Брауна. Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования [114], которое включало взрослых пациентов (n=30) с ОКР,

устойчивых к монотерапии СИОЗС, также свидетельствуют об эффективности арипипразола (15 мг/сут) при совместном применении с СИОЗС в течение 16 недель. Полученные результаты были подтверждены в другом 12-недельном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании [146]. Арипипразол хорошо переносился больными, наиболее частыми зарегистрированными побочными эффектами были легкое преходящее беспокойство и седация [114, 122, 146].

Оланзапин – атипичное антипсихотическое средство, механизм действия которого, главным образом, обусловлен блокадой D_2 - и $5-HT_{2A}$ -рецепторов. Кроме того, препарат также блокирует гистаминовые H_1 -рецепторы, м-холинорецепторы и α -адренорецепторы. Блокада первых в сочетании с антагонизмом в отношении серотониновых рецепторов обуславливает высокий риск развития метаболического синдрома [156]. Результаты двойного слепого плацебо контролируемого исследования [39] свидетельствуют об эффективности оланзапина (средняя доза 11,2 мг/сут) после 6-недельного применения совместно с СИОЗС у пациентов ($n=26$), которые ранее не ответили на монотерапию СИОЗС. Однако, в аналогичном клиническом исследовании [148] данные результаты подтверждены не были. Возможным объяснением является применение пациентами флуоксетина в субэффективных дозах, что ставит под сомнение наличие у них истинной резистентности к фармакотерапии СИОЗС [162]. Наиболее частым побочным эффектом оланзапина, выявленными в представленных исследованиях, было увеличение веса [39, 148].

Недостатком большинства рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности антипсихотических препаратов в качестве средства адъювантной фармакотерапии ОКР, является небольшой размер выборок, что может ограничивать интерпретацию полученных результатов [162]. Возможным решением данной проблемы является проведение мета-анализа этих клинических исследований. В настоящее время существует 6 таких мета-анализов [162], которые включают

по 9-14 рандомизированных клинических исследований. Разница в количестве включенных в эти мета-анализы исследований объясняется появлением новых рандомизированных клинических исследований, результаты которых не были учтены в более ранних мета-анализах. Таким образом, в представленном обзоре будут рассмотрены результаты последнего мета-анализа, который был проведен в 2015 году [48] и включал 14 рандомизированных клинических исследований (n=491). Согласно результатам этого мета-анализа рисперидон, арипипразол и галоперидол превосходили плацебо при совместном применении с СИОЗС. На основании полученных результатов был сделан вывод о возможности применения антипсихотических средств в адъювантной фармакотерапии ОКР.

Лекарственные средства из разных фармакологических групп

Противосудорожные препараты, блокирующие потенциал-зависимые ионные каналы, применяют для лечения некоторых психических заболеваний – депрессии [69], тревожных [72] и шизоаффективных расстройств [43]. В нескольких двойных слепых клинических исследованиях также была продемонстрирована эффективность топирамата [29, 110], ламотриджина [37] и прегабалина [112] в качестве средств адъювантной фармакотерапии ОКР.

В ходе 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования [29] было установлено, что совместное применение топирамата (50-400 мг/сут) и СИОЗС у пациентов с ОКР, которые ранее не ответили на монотерапию последними, приводило к уменьшению компульсивных, но не обсессивных симптомов. При этом была отмечена плохая переносимость пациентами топирамата в целевой дозе 400 мг/сут. В другом исследовании [110] было установлено, что топирамат (150 мг/сут) превосходит плацебо при совместном применении с СИОЗС.

Эффективность ламотриджина изучалась в одном клиническом исследовании [37], в ходе которого было установлено, что добавление

ламотриджина к СИОЗС у пациентов с ОКР, устойчивых к фармакотерапии средствами первой линии, приводило к уменьшению проявлений заболевания по шкале Йеля-Брауна. Наиболее частыми побочными эффектами ламотриджина, выявленными в ходе данного исследования, были седация, утомляемость, головная боль и кожная сыпь.

В другом исследовании [112] была изучена эффективность прегабалина в адъювантной фармакотерапии ОКР. Установлено, что совместное применение прегабалина и сертралина в течение 4 недель превосходило комбинацию плацебо и сертралина. В ходе исследования было отмечено, что прегабалин хорошо переносился пациентами.

Помимо противосудорожных препаратов в отдельных клинических исследованиях/случаях были изучены средства из разных фармакологических групп. В частности, в одном мета-анализе и нескольких клинических исследованиях была проведена оценка эффективности средств, модулирующих глутаматергическую синаптическую передачу, в адъювантной фармакотерапии ОКР – мемантина [65,109], рилузола [41], N-ацетилцистеина [121] и кетамина [136]. По результатам двух рандомизированных плацебо контролируемых исследований было установлено, что совместное применение мемантина и СИОЗС превосходит комбинацию плацебо и СИОЗС у пациентов с ОКР – в группе мемантина был выявлен больший % пациентов, достигших ремиссии, по сравнению с плацебо [65, 109]. Результаты другого исследования [41], включавшего 13 взрослых пациентов с ОКР, свидетельствуют об уменьшении проявлений заболевания при добавлении к препаратам первой линии рилузола. Блокатор NMDA-рецепторов кетамин, по результатам одного плацебо контролируемого перекрестного исследования [136], продемонстрировал эффективность в уменьшении проявлений ОКР – эффект препарата сохранялся в течение 2 недель после двух внутривенных введений пациентам с ОКР, которые ранее не получали фармакотерапии. Результаты мета-анализа [121] 4 клинических исследований и 5 клинических случаев

подтверждают эффективность N-ацетилцистеина в качестве средства адъювантной терапии ОКР.

В одном рандомизированном плацебо контролируемом исследовании [71] изучали эффективность ингибитора катехол-о-метилтрансферазы толкапона при совместном применении с СИОЗС у взрослых пациентов с ОКР. Было установлено, что добавление этого препарата в схему фармакотерапии приводило к уменьшению проявлений заболевания.

Целекоксиб, высокоизбирательный ингибитор циклооксигеназы 2, при совместном применении с флуоксетином также способствовал снижению выраженности ОКР по шкале Йеля-Брауна по сравнению с комбинацией плацебо и флуоксетина [145].

Противорвотное средство ондасетрон, блокирующий 5-НТ₃-рецепторы, также был изучен в качестве адъювантного средства в одном клиническом исследовании [76]. Установлено, что совместное применение ондансетрона и флувоксамина приводило к значительному уменьшению проявлений ОКР по шкале Йеля-Брауна по сравнению с монотерапией флувоксамином.

Согласно результатам другого рандомизированного плацебо контролируемого клинического исследования [59] миноциклин, антибиотик тетрациклинового ряда, при совместном применении с флувоксамином снижал выраженность проявлений ОКР.

Бета-адреноблокатор пиндолол также продемонстрировал эффективность при совместном применении с пароксетином у пациентов с ОКР в одном клиническом исследовании [42].

Таким образом, несмотря на многообещающие результаты рассмотренных выше клинических исследований, окончательные выводы об эффективности этих препаратов (таблица 2) в качестве средств адъювантной фармакотерапии ОКР могут быть сделаны только после дальнейших долгосрочных, статистически надежных многоцентровых клинических исследований. В то же время экспериментальное изучение перечисленных и

новых фармакологических веществ необходимо для теоретического обоснования их применения при ОКР.

Таблица 2 - Лекарственные средства, эффективные в терапии ОКР

| Препарат | Фармакологическая группа | Преимущественный механизм действия |
|------------------|--|--|
| Пароксетин | СИОЗС | Ингибирование SERT |
| Сертралин | | |
| Флуоксетин | | |
| Флувоксамин | | |
| Циталопрам | | |
| Эсциталопрам | | |
| Кломипрамин | ТЦА | Ингибирование SERT, блокада 5-HT _{1A} R |
| Венлафаксин | СИОЗСН | Ингибирование SERT и NET |
| Дулоксетин | | |
| Миртазапин | НАССА | Блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов и 5-HT _{1A} R |
| Тразодон | Антидепрессанты со смешанным механизмом действия | Ингибирование SERT и блокада 5-HT _{2A} R |
| Галоперидол | Антипсихотические средства | Блокада D ₂ R |
| Арипипразол | | Частичный агонизм в отношении D ₂ R и 5-HT _{1A} R |
| Рisperидон | | Блокада D ₂ R и 5-HT _{2A} R |
| Оланзапин | | |
| Ламотриджин | Противосудорожные средства | Блокада потенциал-зависимых Na- и Ca-каналов |
| Топирамат | | Блокада потенциал-зависимых Na-каналов и AMPA-R |
| Прегабалин | | Блокада потенциал-зависимых Ca-каналов |
| N-ацетил-цистеин | Антиоксидантные средства | Модуляция NMDA-R |

Продолжение таблицы 2

| | | |
|---|------------------------------------|---------------------------------|
| Рилузол | Антиглутаматергические средства | Подавление экзоцитоза глутамата |
| Кетамин | Общие анестетики / антидепрессанты | Блокада NMDA-R |
| Мемантин | Противопаркинсонические средства | |
| Толкапон | | Ингибирование КОМТ |
| Целекоксиб | Противовоспалительные средства | Ингибирование ЦОГ-2 |
| Ондансетрон | Противорвотные средства | Блокада 5-HT ₃ R |
| Миноциклин | Антибиотики тетрациклинового ряда | н/и |
| Пиндолол | Адреноблокаторы | Блокада β-адренорецепторов |
| <p>Примечание - 5-HTR – серотониновые рецепторы; AMPA-R – рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; D2R – дофаминовые рецепторы 2 подтипа; NET – норадреналиновый транспортер; NMDA – N-метил-D-аспартатный рецептор; SERT – серотониновый транспортер; КОМТ – катехол-о-метилтрансфераза; НАССА – норадренергические и неспецифические серотонинергические антидепрессанты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; ТЦА – трициклические антидепрессанты; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 изоформы.</p> | | |

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Животные

Исследования проведены на 1133 самцах ICR мышей массой 22-30 г (филиал «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). Животных содержали в стандартных условиях вивария со световым режимом 12/12, свободным доступом к воде и корму, за исключением животных, у которых проводилась пищевая депривация продолжительностью 24 ч (4 раза в течение эксперимента). Эти животные получали доступ к корму в течение 1 ч в период пищевой депривации (4 раза в течение эксперимента).

Содержание животных осуществлялось с учетом требований межгосударственных стандартов серии ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур (Переиздание) и ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами (Переиздание). Все манипуляции с животными были одобрены биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

Перед экспериментом лабораторных животных выдерживали в экспериментальной комнате в «домашних» клетках в течение 24 часов. При проведении экспериментов на животных были приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий или повреждений. После эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии методом цервикальной дислокации или эвтаназия CO₂.

2.2 Изученные вещества

В работе были использованы: (±)-8-гидрокси-2-(дипропиламино) тетралина гидробромид (8-OH-DPAT; 1; 2 и 4 мг/кг; Sigma Aldrich), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида и вводили в/б за 15 мин до

поведенческих тестов; флуоксетин (10 мг/кг; Sigma Aldrich), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 или в дистиллированной воде и вводили в/б или в/ж за 30-60 мин до поведенческих тестов, а также в течение 28 дней; гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина) (ГСБ-106; 1; 5 и 10 мг/кг; ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), который растворяли в дистиллированной воде и вводили в/ж за 60 мин до поведенческих тестов, а также в течение 28 дней; баклофен (0,1; 1 и 5 мг/кг; Sigma Aldrich), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 и вводили в/б за 30 мин до поведенческих тестов, а также в течение 28 дней; 2,6-диметиланилид (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил) уксусной кислоты (ГИЖ-290; 0,01; 0,1; 1; 5 и 10 мг/кг; ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»); N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид (ГМЛ-3; 0,1; 1 и 20 мг/кг; «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 и вводили в/б за 30 мин до поведенческих тестов; N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид (ГМЛ-1; 0,1; 1 и 10 мг/кг; «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), который растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида с добавлением Tween-80 и вводили в/б за 30 мин до поведенческих тестов (рисунок 1).

Выбор доз флуоксетина и баклофена осуществляли в соответствии с данными литературы [22, 54], а остальных соединений – в соответствии с результатами ранее проведенных исследований.

2.3 Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением

8-ОН-DPAT

2.3.1 Без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления

Персеверативное поведение моделировали введением 8-ОН-DPAT и оценивали в Y-лабиринте для мышей (ООО «НПК Открытая Наука», Россия).

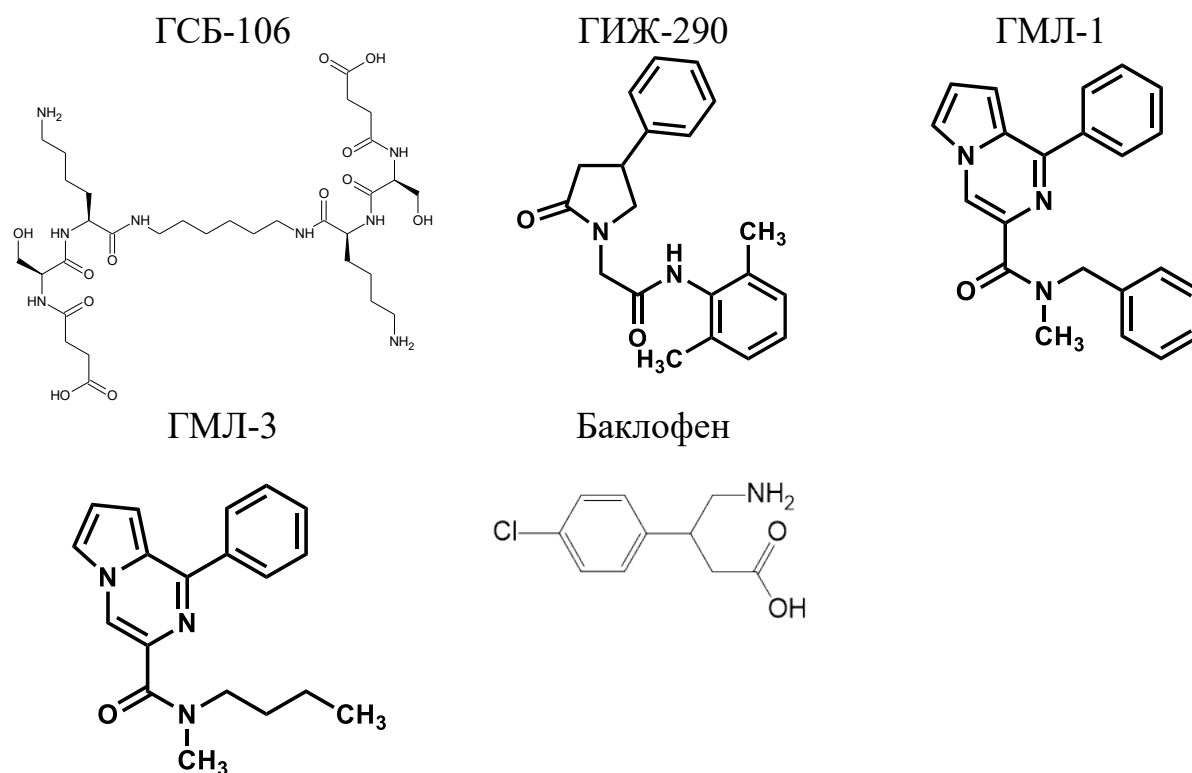


Рисунок 1 - Структурные формулы изученных веществ

Животное помещали в стартовый рукав и позволяли свободно исследовать лабиринт (рисунок 2). В течение 8 мин регистрировали последовательность и общее количество исследованных рукавов лабиринта [119]. Общий процент чередования определяли по формуле (1):

$$\% \text{ чередования} = \frac{\text{общее количество спонтанных чередований}}{(\text{количество посещенных рукавов} - 2)} \times 100\% \quad (1)$$

После каждого животного лабиринт очищали с помощью 70% этилового спирта и бумажного полотенца.

2.3.2 С предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением

Экспериментальная установка представляла собой Y-лабиринт для мышей, стартовый рукав был отделен от целевых рукавов дверцами с ручным управлением. В представленном исследовании, в отличие от работ Т. Arora et al. [24] и L. Verma et al. [167], был использован Y-лабиринт вместо Т-лабиринта, поскольку углы поворота рукавов Y-лабиринта, равные 120°, способствуют уменьшению времени обучения животных по сравнению с конфигурацией Т-лабиринта [149] (рисунок 2).

В *первый день* животное на 10 мин помещали в лабиринт с возможностью свободно исследовать все рукава лабиринта (все дверцы были открыты).

Во *второй день*, после 24 ч пищевой депривации, животное помещали в стартовый рукав лабиринта; в одном целевом рукаве размещали несколько гранул корма, второй – был закрыт дверцей. Животное в течение 5 мин имело возможность найти и съесть корм, затем процедуру повторяли с другим целевым рукавом, после чего животных возвращали в домашние клетки и в течение 1 ч предоставляли свободный доступ к корму.

На *третий день* (тренировочные сеансы) животное, после пищевой депривации, помещали в стартовый рукав лабиринта и открывали доступ к двум целевым рукавам с кормом, предоставляя возможность выбрать любой из них. После успешного выбора (пересечения границы всеми четырьмя лапами) животное возвращали в стартовый рукав, не прибегая к хендлингу (с помощью съемной дверцы), стартовый рукав закрывали дверцей на 10 с, восполняли запас гранул в рукавах, после чего животное снова могло выбрать один из двух целевых рукавов. Данную процедуру повторяли 7 раз, фиксируя выбор целевых рукавов. На каждую попытку отводили не более 90 с.

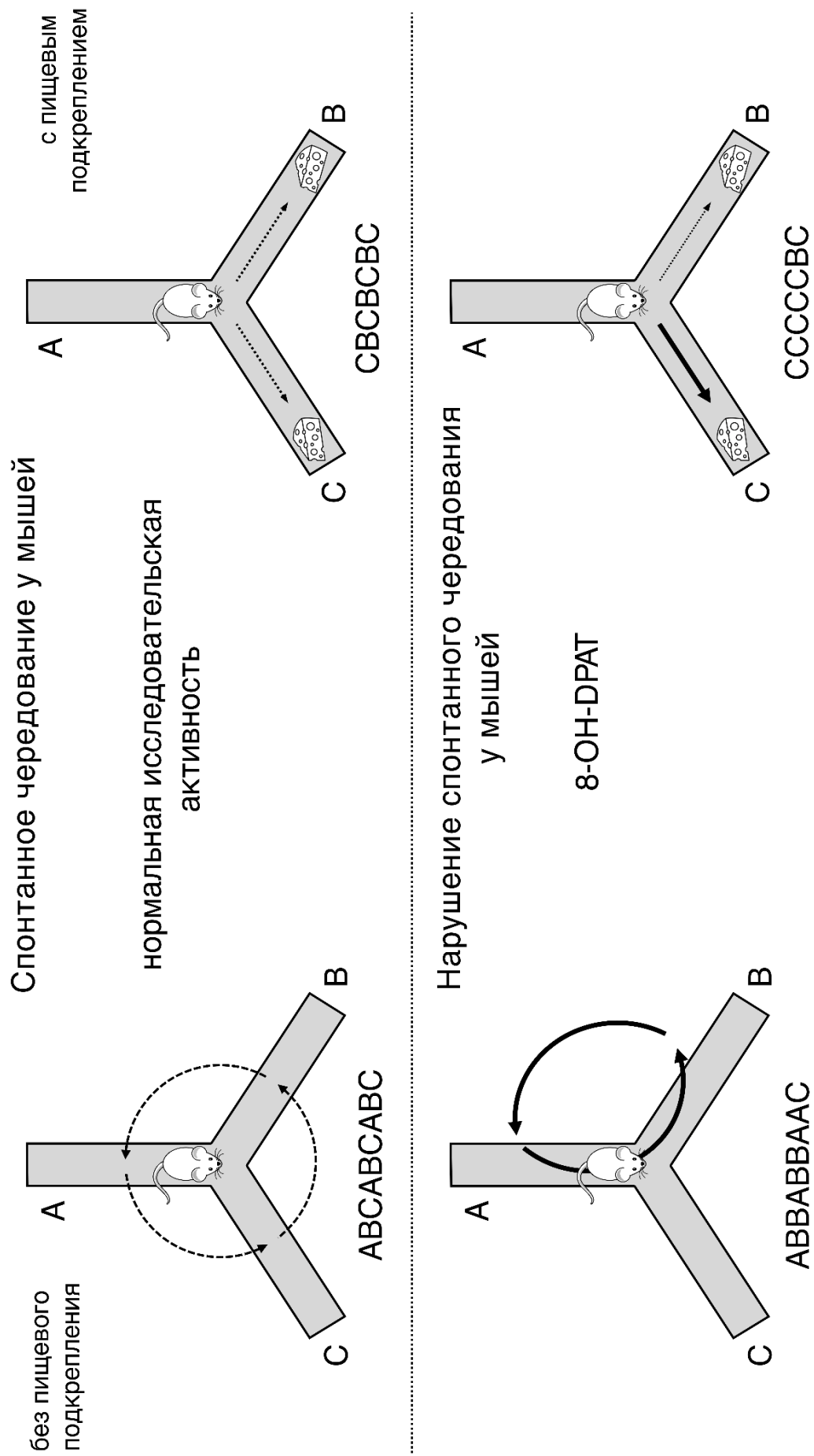


Рисунок 2 - Нарушение спонтанного чередования у мышей, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ

По окончании тренировочного сеанса животных возвращали в домашние клетки и в течение 1 ч предоставляли свободный доступ к корму. В общей сложности тренировочные сеансы повторяли в течение 3 дней, в ходе которых фиксировали количество повторных выборов. Животных, которые после третьего тренировочного сеанса совершали более 2 повторных выборов или не покидали стартовый рукав в течение двух попыток, исключали из эксперимента. Перед тестовым сеансом животные подвергались 24 ч пищевой депривации, затем процедуру, описанную для тренировочного сеанса, повторяли, однако за 15 мин до посадки в лабиринт животным в/б вводили 8-ОН-DPAT или 0,9% раствор натрия хлорида. В ходе тестовой процедуры также фиксировали количество повторных выборов. После каждого животного лабиринт очищали с помощью 70% этилового спирта и бумажного полотенца.

2.4 Тест «Вращающийся стержень»

Двигательную координацию мышей оценивали на установке рота-род для мышей (Ugo Basile, Италия), которая представляла собой вращающийся барабан диаметром 3 см, разделенный на 5 дорожек шириной 5,7 см. Начальная скорость вращения барабана составляла 4 оборота/мин, максимальная – 40 оборотов/мин, скорость вращения увеличивалась на 1 оборот каждые 8 с. Регистрировали время удерживания животного на барабане установки [84].

2.5 Тест «Закапывание шариков»

В качестве экспериментальной установки использовали индивидуальные поликарбонатные боксы для грызунов (400 x 230 x 150 мм) с крышкой, которые на 5 см заполняли плотно утрамбованным кукурузным подстилом. Предварительно животных помещали в боксы с подстилом на 30 мин с целью ознакомления. После предварительной посадки подстил

утрамбовывали и помещали на него 20 стеклянных шариков диаметром 16 мм. Мышей помещали в боксы с шариками на 30 мин, по истечению которых подсчитывали количество зарытых шариков (зарытыми считались шарики, погруженные в подстил на 2/3) [23]. В экспериментальной комнате поддерживали минимальный уровень шума и освещение в 100 лк.

2.6 Схема эксперимента

Предварительно была проведена валидация экспериментальных моделей ОКР – теста «Закапывание шариков» (с предварительной оценкой двигательной координации животных в тесте «Вращающийся стержень» и методики «Нарушение спонтанного чередования, вызванное 8-ОН-DPAT» в условиях лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» для верификации и адаптации указанных моделей, а также для выбора оптимальной модификации методики нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT у мышей (рисунок 3).

На первом этапе были изучены эффекты психотропных веществ с различным механизмом действия на экспериментальных моделях ОКР (в тесте «Закапывание шариков» и на методике «Нарушение спонтанного чередования, вызванное 8-ОН-DPAT») после однократного введения. В каждом исследовании животные были разделены на несколько экспериментальных групп. В частности, в тесте «Закапывание шариков» были выделены следующие группы: (1) контрольная группа (далее обозначена как «Растворитель»), животным которой вводили соответствующий растворитель (эквивалентный объем 0,9% раствора натрия хлорида, дистиллированной воды с добавлением Tween-80 или без него); (2) группа, животным которой вводили препарат сравнения – флуоксетин; (3) несколько групп, животным которых вводили изучаемое вещество в различных дозах.

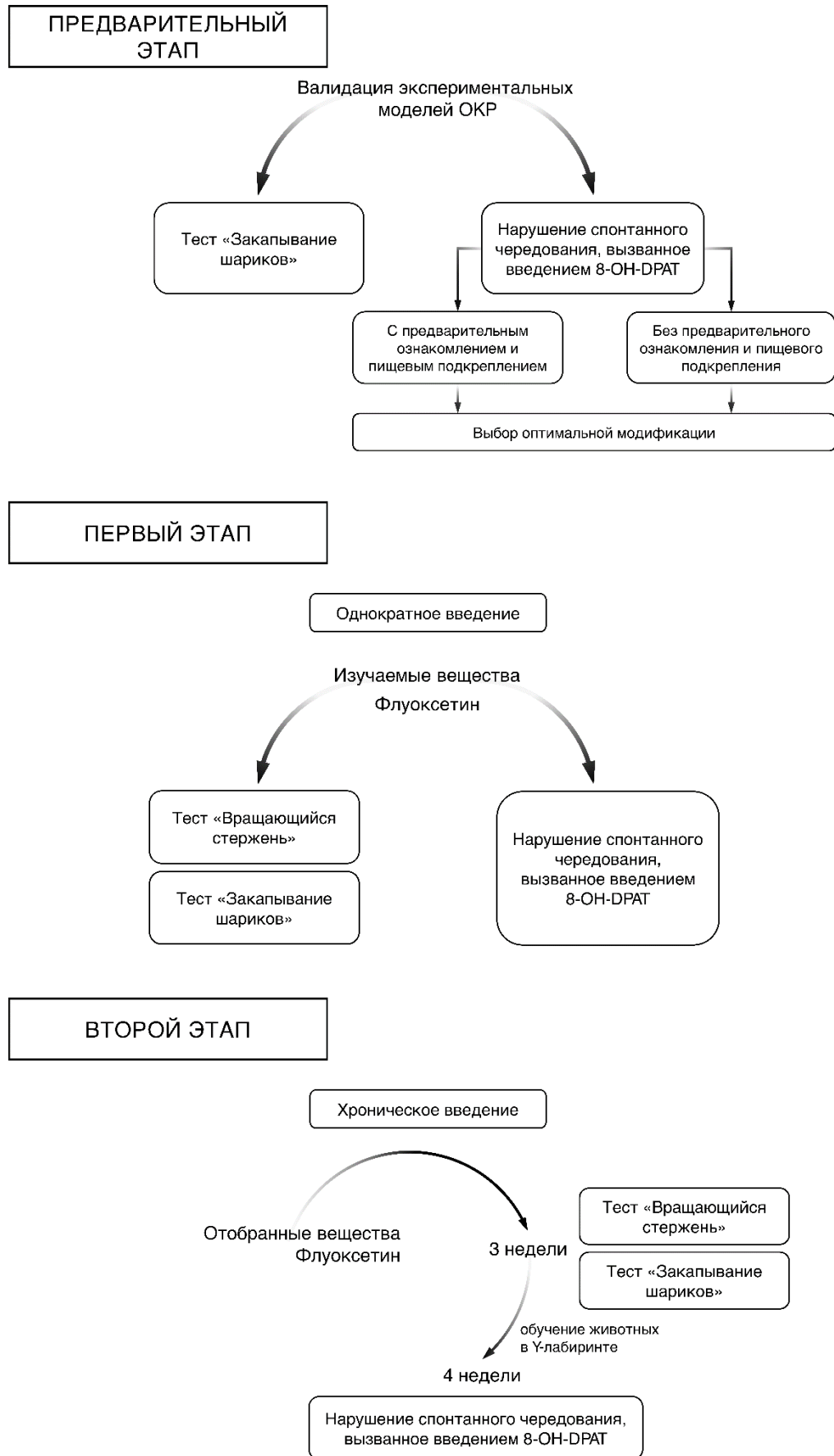


Рисунок 3 - Схема эксперимента

На модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, формировали следующие группы: (1) контрольная группа (далее обозначена как «Растворитель»), животным которой вводили соответствующий растворитель (эквивалентный объем 0,9% раствора натрия хлорида, дистиллированной воды с добавлением Tween-80 или без него); (2) группа, животным которой вводили растворитель и затем 8-ОН-ДРАТ; (3) группа, животным которой вводили препарат сравнения флуоксетин и затем 8-ОН-ДРАТ; (4) группы, животным которых вводили изучаемое вещество в различных дозах, а затем 8-ОН-ДРАТ.

В случае, если на одной из используемых моделей ОКР была обнаружена антиобсессивно-компульсивная активность у изучаемого вещества, то его отбирали и на втором этапе оценивали его эффекты на этих же моделях ОКР после хронического введения. Принцип разделения животных на экспериментальные группы был аналогичен тому, который применяли на первом этапе. Общая продолжительность введения изучаемых веществ составляла 28 дней: после 21-дневного введения оценивали компульсивноподобное поведение животных и влияние на него изучаемых веществ в тесте «Закапывание шариков», а после 28-дневного – на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ.

2.7 Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc. USA). Проверка результатов на нормальность распределения осуществляли с помощью обобщенного теста Д'Агостино-Пирсона, после чего данные были представлены в виде $M \pm SEM$, либо $Me (Q1; Q3)$ в случае, если распределение отклонялось от нормального. Отличия между группами определяли по методу однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим

множественным сравнением по критерию Тьюки, либо по критерию Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением в тесте Данна. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ГЛАВА 3 ВАЛИДАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Исследование было начато с валидации экспериментальных моделей ОКР – нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, и теста «Закапывание шариков» в условиях лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Валидация включала в себя выбор оптимальной модификации методики «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ» и изучение эффектов флуоксетина на перечисленных моделях ОКР после однократного и хронического введения.

3.1 Выбор оптимальной модификации методики нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ

Спонтанное чередование – склонность грызунов последовательно исследовать окружение при попадании в новую среду. В условиях эксперимента это проявляется спонтанным чередованием рукавов Т- или Y-лабиринта [119]. Было установлено, что некоторые вещества, в частности 8-ОН-ДРАТ нарушают это поведение. В данном случае нарушение характеризуется повторным выбором одной и той же цели – рукава лабиринта, что расценивают как компульсивноподобное поведение [170].

Существует две модификации данной модели: 1) без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления [119]; 2) с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением [24, 167]. Каждая модификация имеет достоинства и недостатки. Первый вариант исключает влияние изучаемых веществ на пищевое поведение грызунов, однако отсутствие предварительного ознакомления может приводить к повышенной тревожности

грызунов, что может исказить результаты исследования. Во втором варианте последовательное ознакомление животного с экспериментальной установкой позволяет избежать этой проблемы, однако к искажению результатов может привести влияние изучаемых веществ на пищевое поведение грызунов.

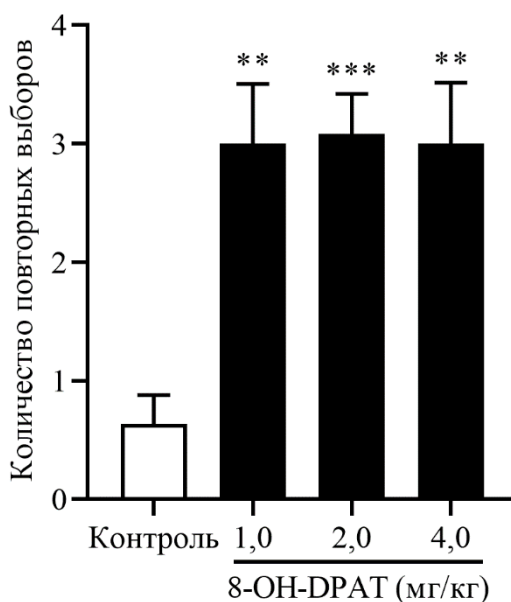
Целью данного этапа исследования являлся выбор оптимальной модификации методики «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ» для дальнейшего изучения влияния флуоксетина и исследуемых соединений на компульсивноподобное поведение мышей.

В эксперименте без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления спонтанное чередование животных контрольной группы составило 61,4% (47,8; 64,9), количество заходов в рукава лабиринта - 29,0 (22,3; 33,3). 8-ОН-ДРАТ в дозе 1 мг/кг уменьшал спонтанное чередование в 6,1 раза ($p < 0,05$), а в дозах 2 и 4 мг/кг наблюдали полное подавление этого поведения ($p < 0,001$) (таблица 3). Однако, с увеличением дозы было отмечено усиление влияния 8-ОН-ДРАТ на двигательную активность животных: в дозе 1 мг/кг была выявлена тенденция к уменьшению количества заходов в рукава лабиринта в 8,3 раза ($p = 0,06$); в дозах 2 и 4 мг/кг – животные не покидали стартовый рукав ($p < 0,001$) [11].

Таблица 3 - Влияние 8-ОН-ДРАТ на спонтанное чередование и количество заходов в рукава Y-лабиринта у мышей [11].

| Вещество | | Чередования, % | Посещено рукавов |
|---|---------|-------------------|-------------------|
| Растворитель | | 61,4 (47,8; 64,9) | 29,0 (22,3; 33,3) |
| 8-ОН-ДРАТ | 1 мг/кг | 10,0 (0; 51,7) * | 3,5 (0; 32,0) |
| | 2 мг/кг | 0 (0; 0) *** | 0 (0; 0) *** |
| | 4 мг/кг | 0 (0; 16,7) *** | 0 (0; 6,0) ** |
| Примечание - * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как Ме (Q1; Q3), $n = 12$. | | | |

В эксперименте с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением количество повторных выборов целевых рукавов у животных контрольной группы составляло $0,6 \pm 0,2$ (рисунок 4). Введение 8-ОН-DPAT приводило к нарушению спонтанного чередования – увеличению повторных выборов целевых рукавов: в дозе 1 мг/кг – в 5 раз ($p < 0,01$); в дозе 2 мг/кг – в 5,2 раза ($p < 0,001$); в дозе 4 мг/кг – в 5 раз ($p < 0,01$). Не было зарегистрировано влияния 8-ОН-DPAT на двигательную активность животных – во всех экспериментальных группах животных совершали по 7 заходов в целевые рукава лабиринта [11].



Примечание - ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем. Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=10-12$.

Рисунок 4 - Влияние 8-ОН-DPAT на количество повторных выборов целевых рукавов в Y-лабиринте у мышей [11]

Таким образом, установлено, что 8-ОН-DPAT нарушает спонтанное чередования у мышей в Y-лабиринте как в модификации без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления, так и в модификации с

предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением. Однако, в первом случае нарушение спонтанного чередования сопровождалось уменьшением двигательной активности мышей, что не соответствует в полной мере нарушению спонтанного чередования [11]. Модификация с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением является оптимальной для целей дальнейших исследований.

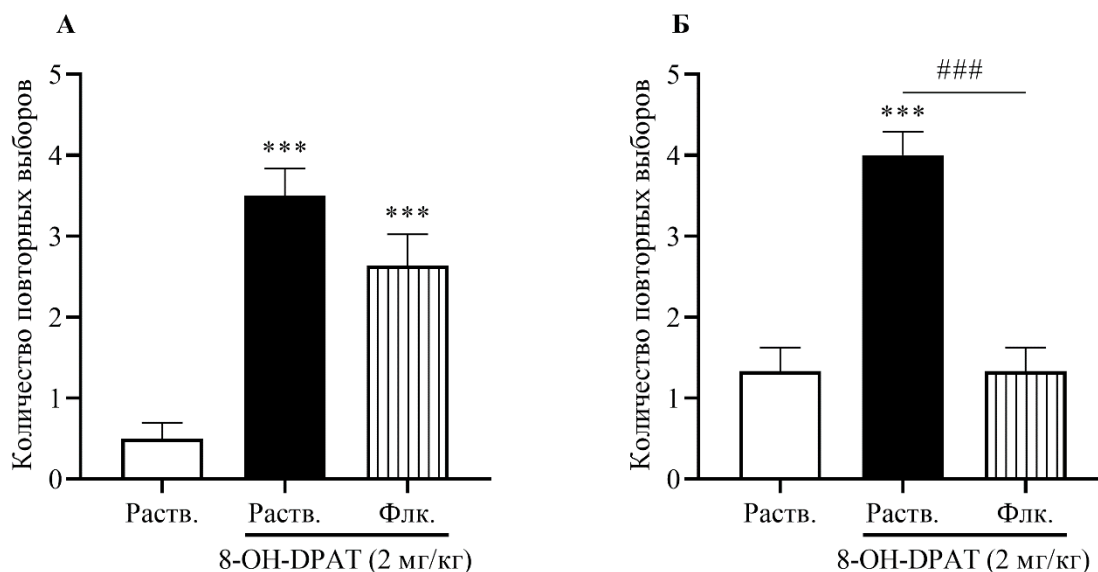
3.2 Изучение эффектов флуоксетина на экспериментальных моделях обсессивно-компульсивного расстройства

Одним из основных критериев валидности экспериментальных моделей ОКР является прогностическая валидность – способность лекарственного вещества, применяемого в фармакотерапии ОКР, ослаблять компульсивноподобное поведение грызунов в эксперименте. В соответствии с используемыми в мировой практике подходами к моделированию ОКР, в качестве эталонных препаратов применяют антидепрессанты, ингибирующие обратный захват серотонина, чаще всего флуоксетин [22].

Целью данного этапа исследования являлось изучение эффектов флуоксетина после однократного и хронического введения на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное 8-ОН-DPAT» и в тесте «Закапывание шариков».

Животные контрольной группы после однократного в/ж введения растворителя совершали $0,5 \pm 0,2$ повторных выбора целевых рукавов Y-лабиринта (рисунок 5). 8-ОН-DPAT после введения в дозе 2 мг/кг увеличивал данный параметр в 7 раз ($p < 0,001$), в то время как флуоксетин после однократного в/ж введения в дозе 10 мг/кг не ослаблял этот эффект 8-ОН-DPAT. После 28-дневного введения растворителя животные контрольной группы совершали $1,3 \pm 0,3$ повторных выбора целевых рукавов Y-лабиринта (рисунок 5). 8-ОН-DPAT после однократного введения в дозе 2 мг/кг увеличивал этот параметр в 3,1 ($p < 0,001$). В то время как флуоксетин после

28-дневного в/ж введения в дозе 10 мг/кг препятствовал нарушению спонтанного чередования при совместном введении с 8-ОН-DРАТ ($p < 0,001$).



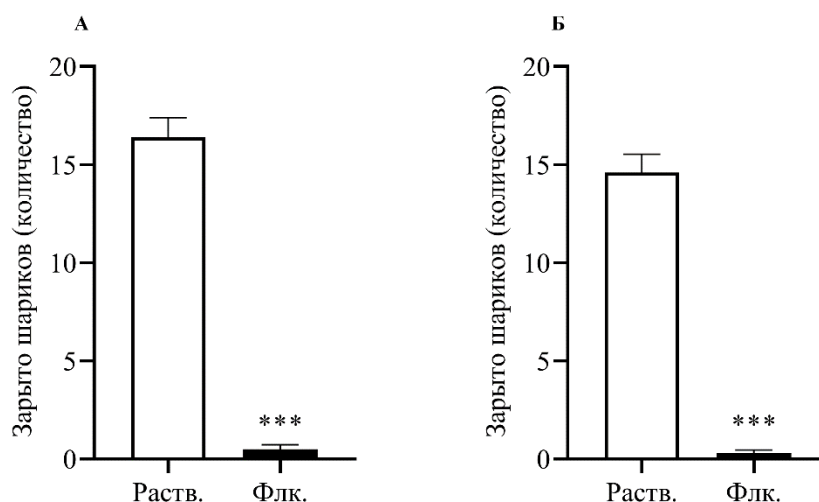
Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем), ### – $p < 0,001$ по сравнению с 8-ОН-DРАТ. Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=10$.

Рисунок 5 - Влияние флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после однократного (А) и хронического (Б) введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-DРАТ

Перед тестом «Закапывание шариков» была произведена оценка двигательной координации мышей в тесте «Вращающийся стержень». Животные контрольной группы после однократного введения растворителя удерживались на барабане установки в течение $201,4 \pm 14,3$ с, после введение растворителя в течение 28 дней – $197,6 \pm 16,4$ с. Флуоксетин не оказывал значимого влияния на оцениваемый параметр.

После однократного в/ж введения растворителя животные контрольной группы закапывали 16 ± 1 шарик (рисунок 6). Флуоксетин после однократного в/ж введения в дозе 10 мг/кг уменьшал этот параметр в 32 раза ($p < 0,001$).

Животные контрольной группы после 28-дневного в/ж введения растворителя закапывали 15 ± 1 шарик (рисунок 6). Введение флуоксетина в/ж в дозе 10 мг/кг в течение 28 дней приводило к уменьшению регистрируемого параметра в 50 раз ($p < 0,001$).



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=10$.

Рисунок 6 - Влияние флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после однократного (А) и хронического (Б) введения на компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков»

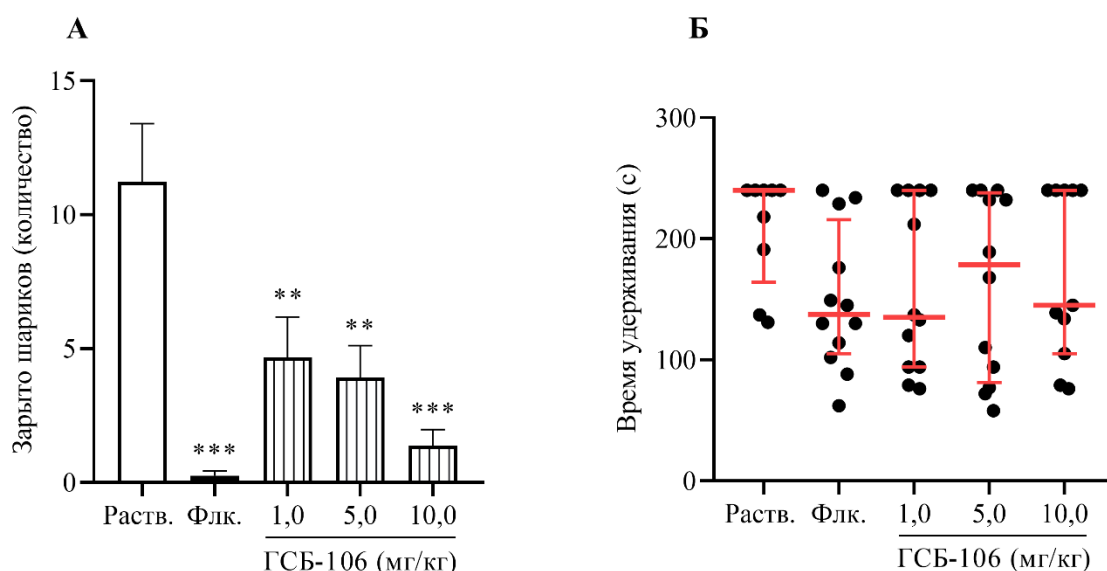
Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после однократного и хронического введения ослабляет компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» и нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ, после хронического введения. Полученные результаты подтверждают валидность рассмотренных моделей ОКР.

ГЛАВА 4 ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ОБСЕССИВНО- КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ

4.1 Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106

Было изучено влияние дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 (1; 5 и 10 мг/кг, в/ж) после однократного введения на компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» и на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-DPAT».

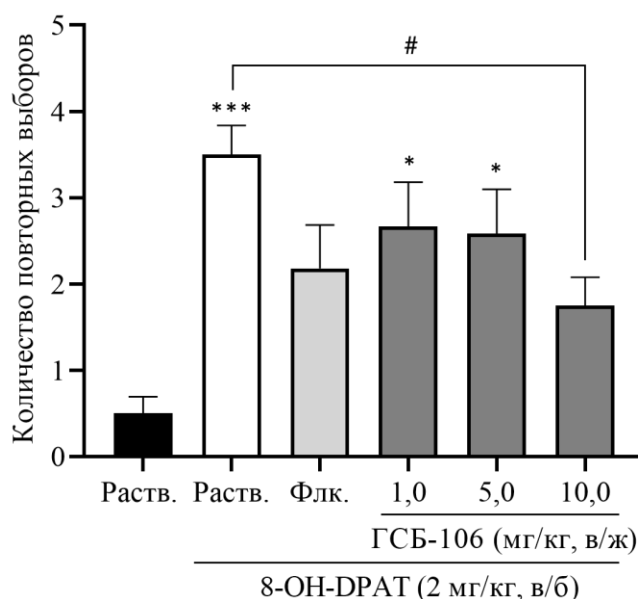
С целью оценки влияния ГСБ-106 и флуоксетина на двигательную активность животных и исключения ложноположительных результатов в тесте «Закапывания шариков» предварительно был проведен тест «Вращающийся стержень». Животные контрольной группы удерживались на барабане установки в течение 240,0 (164,0; 240,0) с (рисунок 7), а применение изучаемых веществ не приводило к изменению данного параметра и, следовательно, не оказывало значимого влияния на двигательную координацию мышей. В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы закапывали $11,0 \pm 2,0$ шарика (рисунок 6). Флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после однократного введения уменьшал этот параметр в 44 раза ($p < 0,001$), ГСБ-106 в дозе 1 мг/кг – в 2,2 раза ($p < 0,01$), в дозе 5 мг/кг – в 2,8 раза ($p < 0,01$), в дозе 10 мг/кг – в 11 раз ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$ (А), медиана и межквартильный размах (Б), $n=9-12$.

Рисунок 7 - Влияние ГСБ-106 (1-10 мг/кг, в/ж) и флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей

В Y-лабиринте животные контрольной группы после однократного введения растворителя совершали $0,5 \pm 0,2$ повторных выбора целевых рукавов (рисунок 8). 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) увеличивал количество повторных выборов в 7 раз ($p < 0,001$) по сравнению с растворителем (контролем). Совместное введение ГСБ-106 в дозах 1 и 5 мг/кг (в/ж) с 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) также приводило к увеличению регистрируемого параметра в 5,4 ($p < 0,05$) и 5,2 ($p < 0,05$), соответственно. В то же время совместное введение ГСБ-106 в дозе 10 мг/кг (в/ж) с 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) приводило к уменьшению количества повторных выборов в 1,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 8-ОН-ДРАТ.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем), # – $p < 0,05$ по сравнению с 8-ОН-ДРАТ. Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=11-12$.

Рисунок 8 - Влияние ГСБ-106 (1-10 мг/кг, в/ж) и флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после однократного введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б)

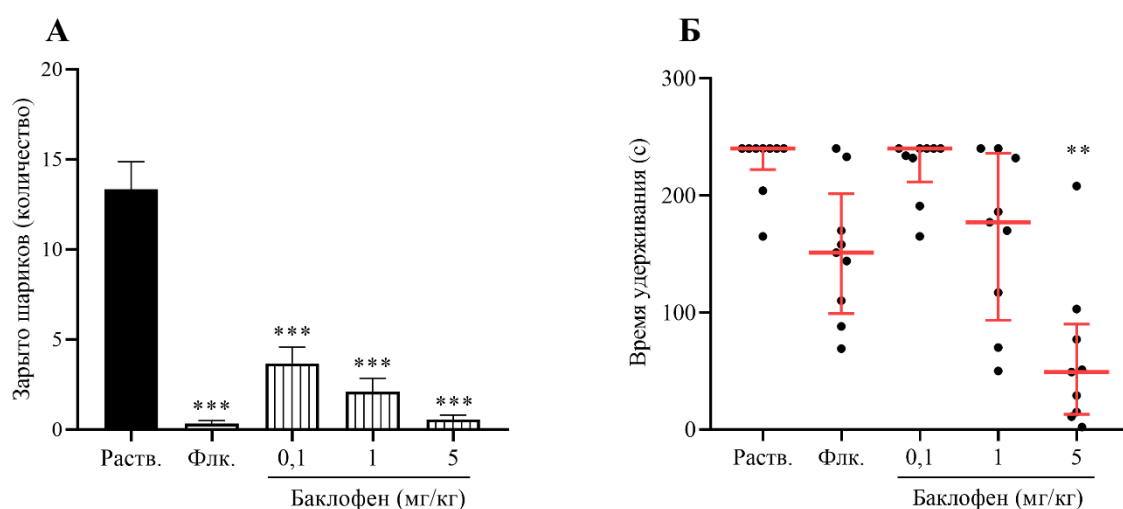
Таким образом, было установлено, что дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 после однократного введения ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» во всех исследуемых дозах, а на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, только в дозе 10 мг/кг.

4.2 Агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен

В работе Egashira et al. [54] было установлено, что агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен в дозах 5 и 10 мг/кг ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков», однако этот эффект сопровождался уменьшением двигательной активности животных, что, по-

видимому, связано с центральным миорелаксирующим действием препарата. Эффекты баклофена в малых дозах на экспериментальных моделях ОКР изучены не были. В то же время такой подход позволил бы разделить поведенческие и миорелаксирующий эффекты баклофена. Таким образом, в представленной работе были изучены эффекты баклофена в малых дозах – 0,1 и 1 мг/кг, а также в дозе 5 мг/кг, чтобы воспроизвести результаты Egashira et al. [54] и использовать эту группу в качестве активного контроля.

В тесте «Вращающийся стержень» время удерживания животных контрольной группы на барабане установки после однократного введения растворителя составляло 240 (222; 240) с (рисунок 9). Было установлено, что баклофен в дозе 5 мг/кг уменьшал этот показатель в 4,9 раза ($p < 0,01$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем), что свидетельствует о нарушении двигательной координации мышей [13].



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM(A)$, медиана и межквартильный размах (Б), $n=9$.

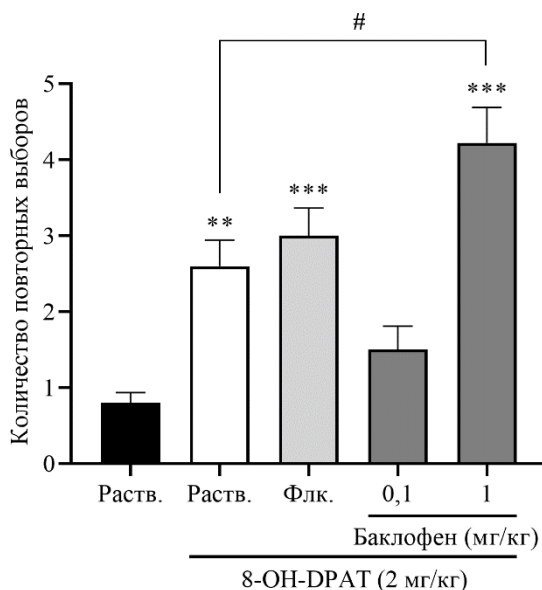
Рисунок 9 - Влияние баклофена (0,1-5 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей [13]

В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы закапывали 13 ± 2 шарика (рисунок 9). Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/б) уменьшал регистрируемый параметр в 43 раза ($p < 0,001$), баклофен в дозе 0,1 мг/кг – в 3,6 раза ($p < 0,001$), в дозе 1 мг/кг – в 6,2 раза ($p < 0,001$), в дозе 5 мг/кг – в 21,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем) [13].

Баклофен в дозе 5 мг/кг нарушал двигательную координацию мышей, что, по-видимому, обусловлено центральным миорелаксирующим действием препарата, что послужило основанием для исключения этой дозы из дальнейших исследований.

Животные контрольной группы после однократного введения растворителя совершали $0,8 \pm 0,1$ повторных выбора целевых рукавов в Y-лабиринте (рисунок 10). Установлено, что введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) приводило к увеличению количества повторных выборов в 3,3 раза ($p < 0,01$), совместное введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и флуоксетин (10 мг/кг, в/б) – в 3,8 раза ($p < 0,001$), 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и баклофена в дозе 1 мг/кг – в 5,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем). В то же время совместное введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и баклофена (1 мг/кг, в/б) приводило к увеличению регистрируемого параметра в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 8-ОН-ДРАТ [13].

Таким образом, было установлено, что баклофен после однократного введения во всех исследуемых дозах ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков», однако в дозе 5 мг/кг этот эффект сопровождался нарушением двигательной координации животных в тесте «Вращающийся стержень». В то же время на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ» баклофен не только не ослаблял вызванные 8-ОН-ДРАТ нарушения, но и усиливал их в дозе 10 мг/кг.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем), # – $p < 0,05$ по сравнению с 8-ОН-DPAT. Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=9-10$.

Рисунок 10 - Влияние баклофена (0,1 и 1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-DPAT (2 мг/кг, в/б) у мышей [13]

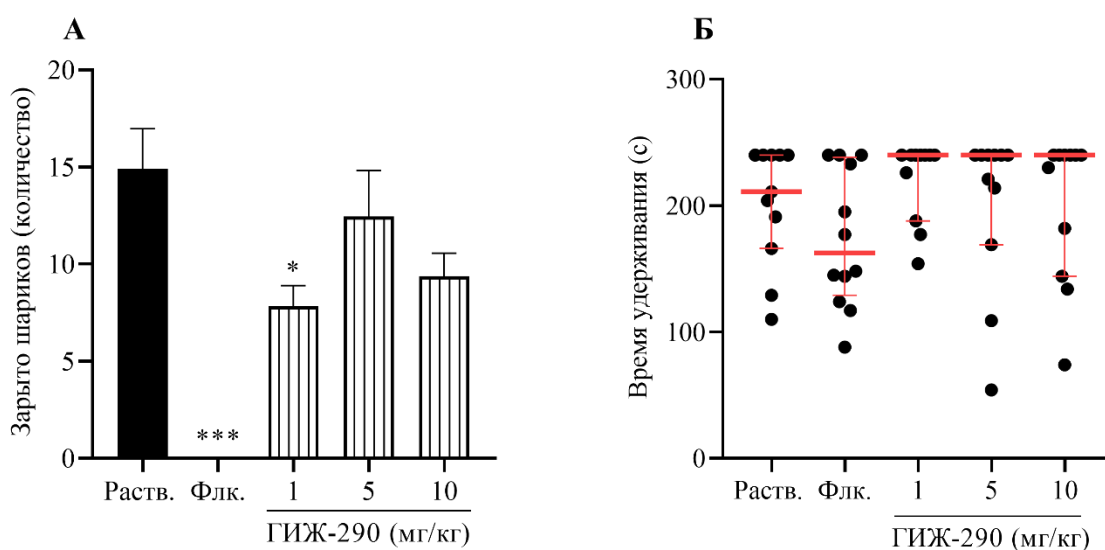
4.3. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290

ГИЖ-290 – синтезированное в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» производное 4-фенилпирролидона, обладающее противосудорожным и прокогнитивным эффектами [1-2], которые могут быть обусловлены взаимодействием с ГАМК_B- и mGluR II [7, 16]. Установлено, что агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен и блокатор mGluR2/3 LY-341495 ослабляют компульсивноподобное поведение мышей [30], а антиглутаматергические средства, такие как мемантин [109], N-ацетилцистеин [66] и рилузол [41] и некоторые другие, рассматривают в качестве средств вспомогательной терапии ОКР. Таким образом, предполагаемая активность ГИЖ-290 в отношении ГАМКергической и глутаматергической

нейромедиаторных систем обуславливает актуальность изучения эффектов данного соединения на экспериментальных моделях ОКР.

В тесте «Вращающийся стержень» время удерживание животных контрольной группы на барабане установке после однократного введения растворителя составляло 211,0 (166,0; 240,0) с (рисунок 11). Изучаемые вещества не оказывали значимого влияния на данный параметр.

В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы после однократного введения растворителя закапывали 15 ± 2 шарика (рисунок 11). Было установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/б) полностью подавлял компульсивноподобное поведение мышей ($p < 0,001$), а ГИЖ-290 в дозе 1 мг/кг уменьшал количество зарытых шариков в 1,9 раза ($p < 0,05$).



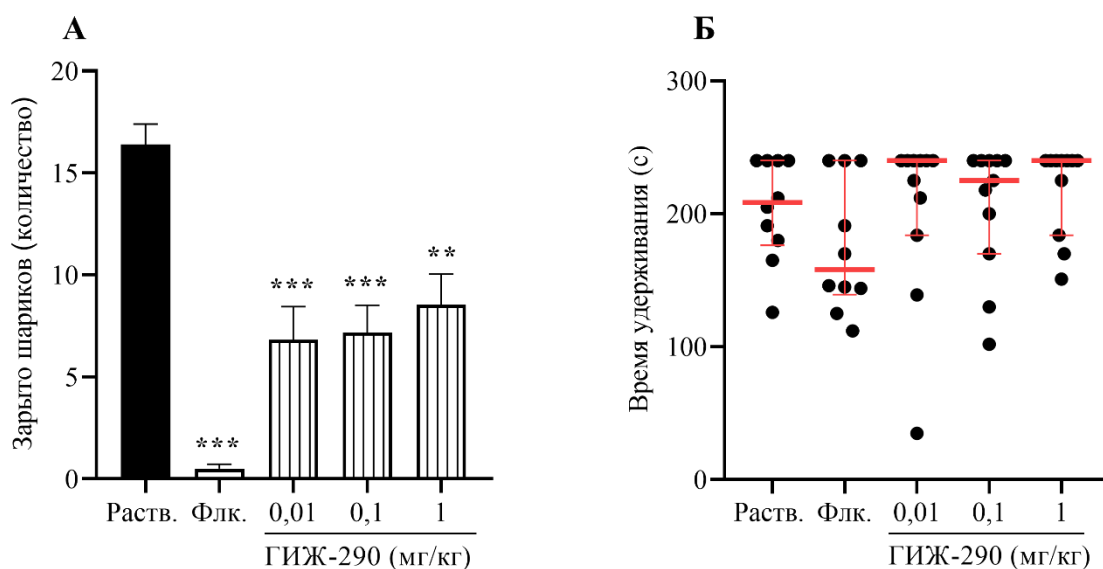
Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$ (А), медиана и межквартильный размах (Б), $n=11-12$.

Рисунок 11 - Влияние ГИЖ-290 (1-10 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей.

Поскольку был выявлен антиобсессивно-компульсивный эффект соединения ГИЖ-290 только в наименьшей дозе, то было изучено влияние

ГИЖ-290 на компульсивноподобное поведение мышей также в дозах 0,01 и 0,1 мг/кг.

Животные контрольной группы после однократного введения растворителя удерживались на барабанах установки в тесте «Вращающийся стержень» в течение 208,5 (176,3;240,0) с (рисунок 12). Изучаемые вещества не оказывали значимого влияния на двигательную координацию животных [13].



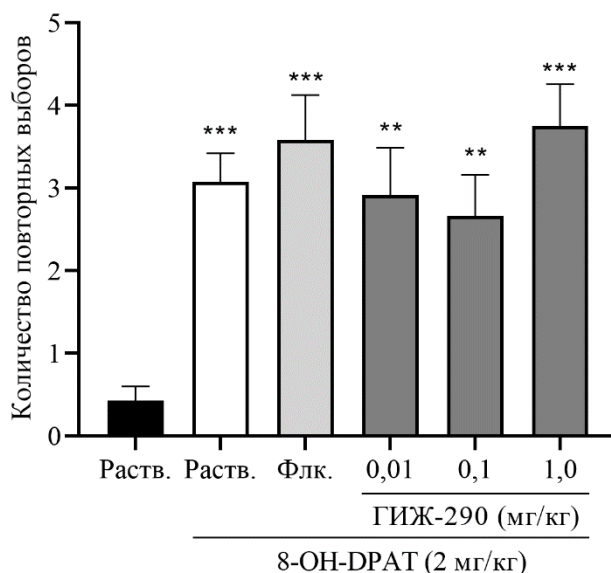
Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$ (А), медиана и межквартильный размах (Б), $n=10-11$.

Рисунок 12 - Влияние ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей [13]

В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы после однократного введения растворителя закапывали 16 ± 1 шарик (рисунок 12). Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после однократного введения уменьшал количество зарытых шариков в 32 раза ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы. ГИЖ-290 после однократного введения в дозе 0,01 мг/кг уменьшал регистрируемый параметр в 2,3 раза ($p < 0,001$), в

дозе 0,1 мг/кг – в 2,3 раза ($p < 0,001$), в дозе 1 мг/кг – в 1,8 раза ($p < 0,01$) по сравнению с контролем [13].

Животные контрольной группы совершали $0,4 \pm 0,2$ повторных выбора целевых рукавов в Y-лабиринте (рисунок 13). Было установлено, что 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) увеличивал данный показатель в 7,8 раза ($p < 0,001$), совместное введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) приводило к увеличению регистрируемого параметра в 9 раз ($p < 0,001$), 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и ГИЖ-290 в дозе 0,01 мг/кг – в 7,3 раза ($p < 0,01$), в дозе 0,1 мг/кг – в 6,8 раза ($p < 0,01$), в дозе 1 мг/кг – в 9,5 раз ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем) [13].



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=12-14$.

Рисунок 13 - Влияние ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) у мышей [13]

Таким образом, производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляло компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» после однократного введения в дозах 0,01-1 мг/кг.

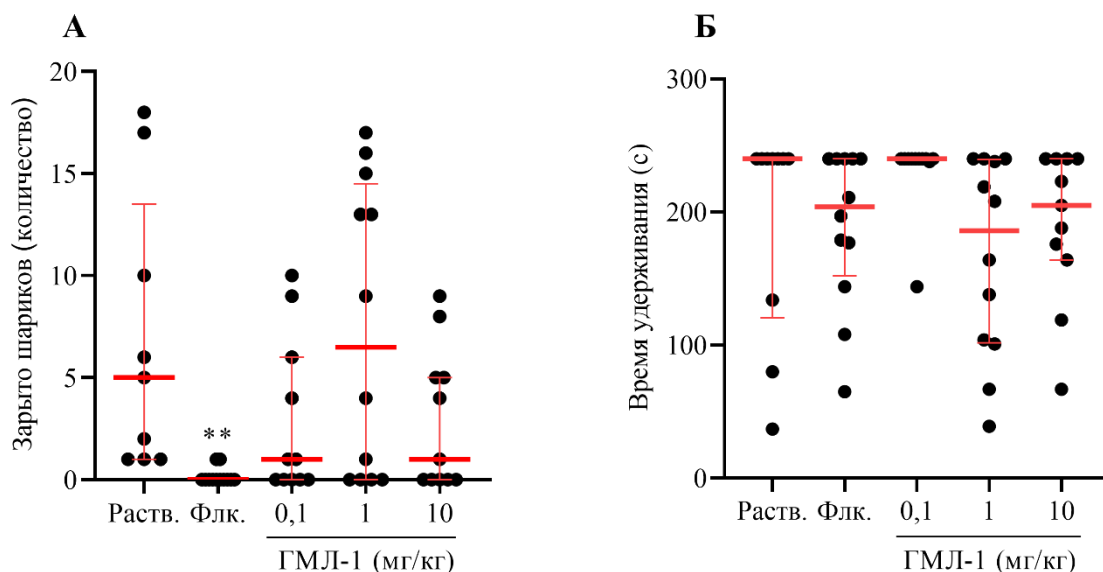
4.4 Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3

В ряду синтезированных в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова производных пирроло[1,2 – а]пиразина, лигандов TSPO, были выявлены соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3, обладающие анксиолитическим, антидепрессивным и прокогнитивным эффектами. Установлено, что анксиолитический эффект ГМЛ-1 и ГМЛ-3 полностью устраняется при одновременном применении с финастеридом и трилостаном – ингибиторами ключевых этапов биосинтеза эндогенных нейроактивных стероидов [17]. Повышение уровней дигидроэпиандростерона и кортизола в плазме крови, а также увеличение связывающего потенциала TSPO могут указывать на дезрегуляцию в системе эндогенных нейроактивных стероидов у больных ОКР [25, 57, 138], что обуславливает актуальность изучения лигандов TSPO на экспериментальных моделях ОКР.

Изучение эффектов ГМЛ-1 на экспериментальных моделях ОКР

В тесте «Вращающийся стержень» животные контрольной группы удерживались на барабане установки в течение 240,0 (120,5; 240,0) с (рисунок 14). Изучаемые вещества не влияли на двигательную координацию животных.

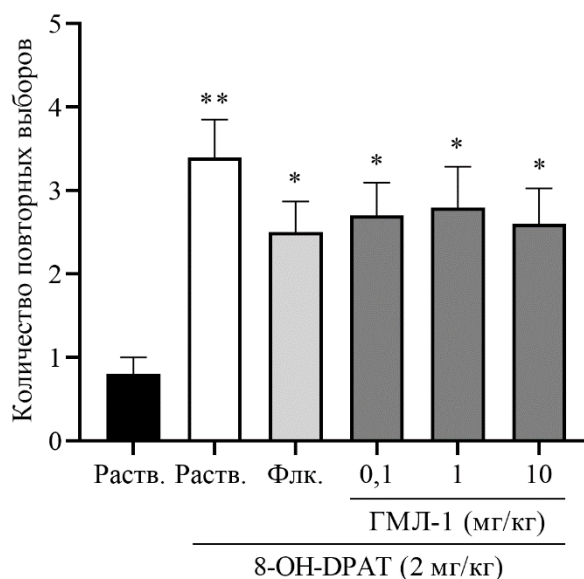
В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы закапывали 5,0 (1,0; 13,5) шариков (рисунок 14). Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после однократного введения полностью подавлял компульсивноподобное поведение мышей ($p < 0,01$). В то же время ГМЛ-1 не оказывал значимого влияния на регистрируемый параметр.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как медиана с межквартильным размахом, $n=9-12$.

Рисунок 14 - Влияние ГМЛ-1 (0,1-10 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей

Животные контрольной группы после однократного введения растворителя совершали $0,8 \pm 0,2$ повторных выбора целевых рукавов Y-лабиринта (рисунок 15). Установлено, что 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) увеличивал количество повторных выборов в 4,3 раза ($p < 0,01$), совместное введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) приводило к увеличению этого параметра в 3,1 раза ($p < 0,05$), а 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) и ГМЛ-1 в дозе 0,1 мг/кг – в 3,4 раза ($p < 0,05$), в дозе 1 мг/кг – в 3,5 раза ($p < 0,05$), в дозе 10 мг/кг – 2,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем).



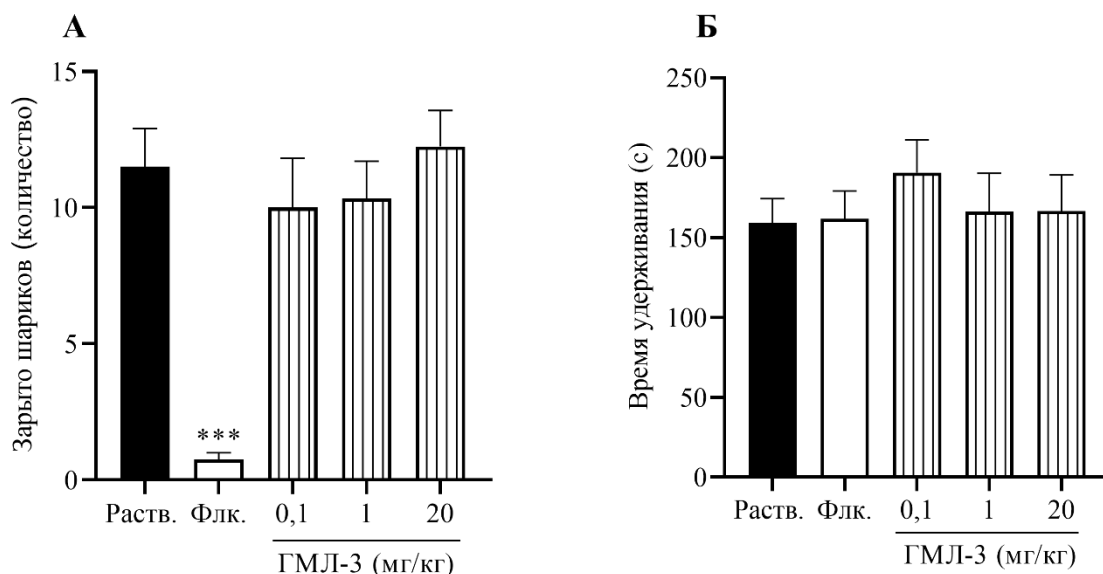
Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=10$.

Рисунок 15 - Влияние ГМЛ-1 (0,1-10 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) у мышей

Изучение эффектов ГМЛ-3 на экспериментальных моделях ОКР

В тесте «Вращающийся стержень» время удерживания животных контрольной группы на барабане установки составляло $159,2 \pm 15,2$ с (рисунок 16). Изучаемые вещества не изменяли двигательную координацию мышей.

Животные контрольной группы после однократного введения растворителя закапывали 12 ± 1 шарик (рисунок 16). Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после однократного введения уменьшал количество зарытых шариков в 15 раз ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы. Соединение ГМЛ-3 не оказывало влияния на данный параметр.

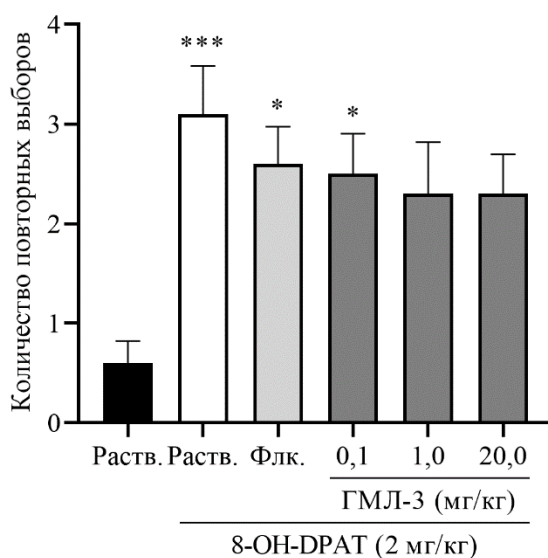


Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=12$.

Рисунок 16 - Влияние ГМЛ-3 (0,1-20 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей

Животные контрольной группы после однократного введения растворителя совершали $0,6 \pm 0,2$ повторных выбора целевых рукавов Y-лабиринта (рисунок 17). Установлено, что 8-ОН-DPAT (2 мг/кг, в/б) увеличивал количество повторных выборов в 5,2 раза ($p < 0,001$), совместное введение 8-ОН-DPAT (2 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) приводило к увеличению регистрируемого параметра в 4,3 раза ($p < 0,05$), а 8-ОН-DPAT (2 мг/кг, в/б) и ГМЛ-3 в дозе 0,1 мг/кг – в 4,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем).

Таким образом, установлено, что лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 после однократного введения не влияют на компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=10$.

Рисунок 17 - Влияние ГМЛ-3 (0,1-20 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после однократного введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) у мышей

ГЛАВА 5 ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ОТОБРАННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ ОБСЕССИВНО- КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ

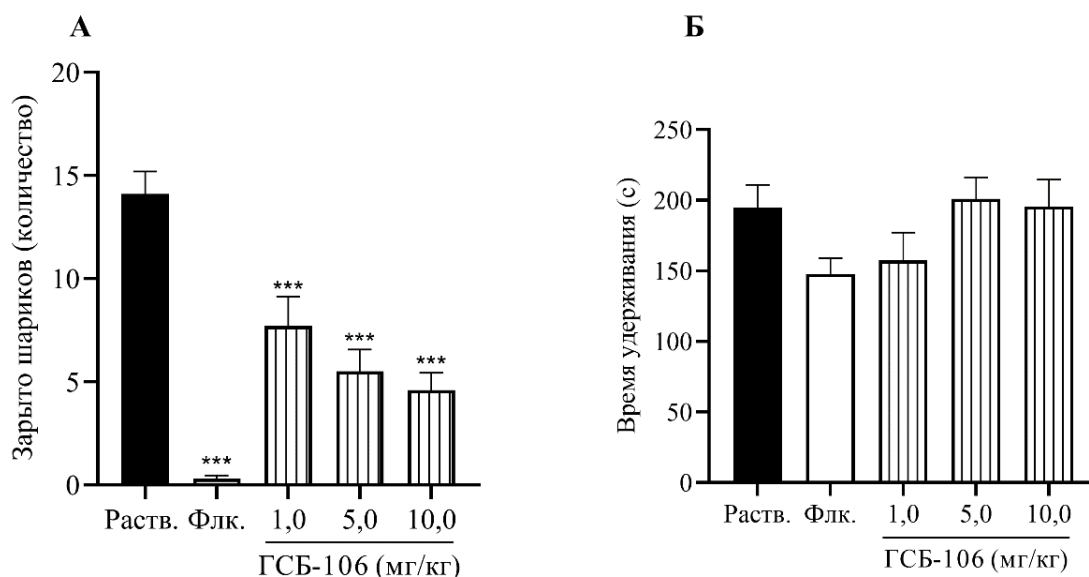
Было установлено, что дипептидный миметик BDNF ГСБ-106, ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» во всех исследуемых дозах и на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-DРАТ» только в дозе 10 мг/кг, производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 и агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен только в тесте «Закапывание шариков» во всех исследуемых дозах после однократного введения. Полученные на предыдущем этапе исследования результаты обуславливают актуальность изучения эффектов отобранных веществ на экспериментальных моделях ОКР после хронического введения, поскольку это, с одной стороны, позволит оценить сохранение эффекта после длительного применения, а с другой – выявить искомую активность у баклофена и ГИЖ-290 на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-DРАТ», поскольку СИОЗС ослабляют компульсивноподобное поведение в данной модели только после 21-дневного введения.

5.1 Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106

В тесте «Вращающийся стержень» животные контрольной группы после 28-дневного введения растворителя удерживались на барабане установки в течение $194,8 \pm 16,1$ с. Флуоксетин (20 мг/кг, в/ж) и ГСБ-106 (1-10 мг/кг, в/ж) после 28-дневного введения не оказывали значимого влияния на двигательную координацию мышей (рисунок 18).

Животные контрольной группы закапывали 14 ± 1 шарик в тесте «Закапывание шариков» после хронического введения растворителя (рисунок

18). Флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после 28-дневного введения уменьшал этот показатель в 46,7 раза ($p < 0,001$), ГСБ-106 после хронического в/ж введения в дозе 1 мг/кг – в 1,8 раза ($p < 0,001$), в дозе 5 мг/кг – в 2,5 раза ($p < 0,001$), в дозе 10 мг/кг – в 3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем).

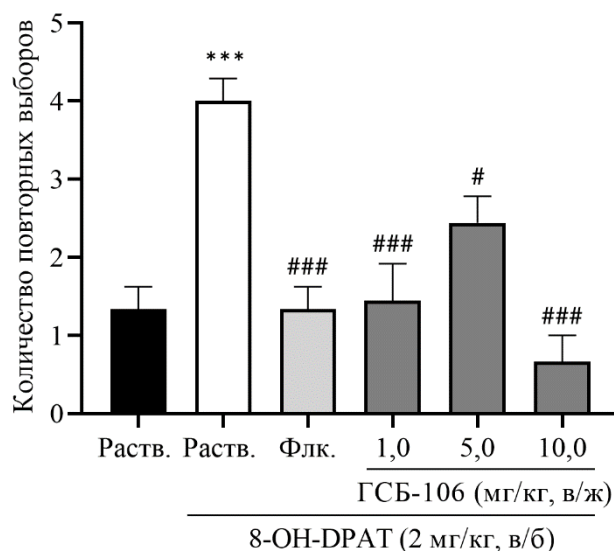


Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=10$.

Рисунок 18 - Влияние ГСБ-106 (1-10 мг/кг, в/ж) и флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей после хронического введения

В Y-лабиринте животные контрольной группы после хронического введения растворителя совершали $1,3 \pm 0,3$ повторных выбора целевых рукавов (рисунок 19). Установлено, что 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) увеличивал количество повторных выборов в 3,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем). Однократное введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) на фоне 28-дневного применения флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) приводило к уменьшению количества повторных выборов до

контрольных значений ($p < 0,001$), а на фоне хронического в/ж применения ГСБ-106 в дозе 1 мг/кг – к уменьшению в 2,9 раза ($p < 0,001$), в дозе 5 мг/кг – в 1,7 раза ($p < 0,05$), в дозе 10 мг/кг – в 5,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 8-ОН-ДРАТ.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем), # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ по сравнению с 8-ОН-ДРАТ. Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=9$.

Рисунок 19 - Влияние ГСБ-106 (1-10 мг/кг, в/ж) и флуоксетина (10 мг/кг, в/ж) после хронического введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) у мышей

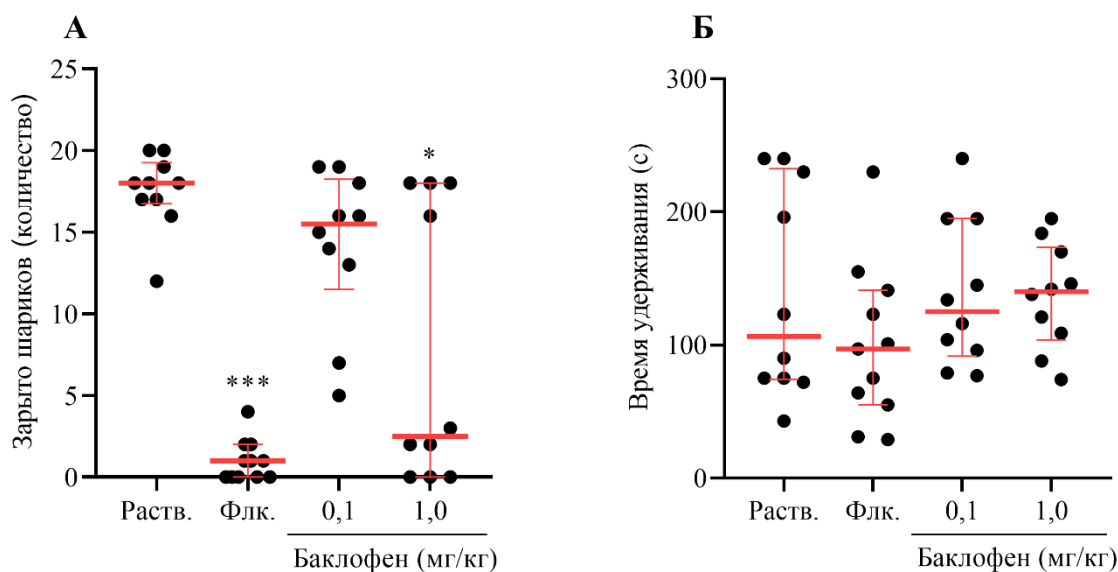
Таким образом, дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 после 28-дневного введения в дозах 1-10 мг/кг ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» и на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ».

5.2 Агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен

В тесте «Вращающийся стержень» время удерживание животных контрольной группы на барабане установке после хронического введения

растворителя составляло 106,5 (74,3; 232,5) с (рисунок 20). Введение изучаемых веществ не приводило к изменению регистрируемого параметра.

В тесте «Закапывание шариков» животные контрольной группы после хронического введения растворителя закапывали 18,0 (16,8; 19,3) шарика (рисунок 20). Установлено, что флуоксетин после хронического введения уменьшал количество зарытых шариков в 18 раз ($p < 0,001$), а баклофен в дозе 1 мг/кг – в 7,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с животными контрольной группы.

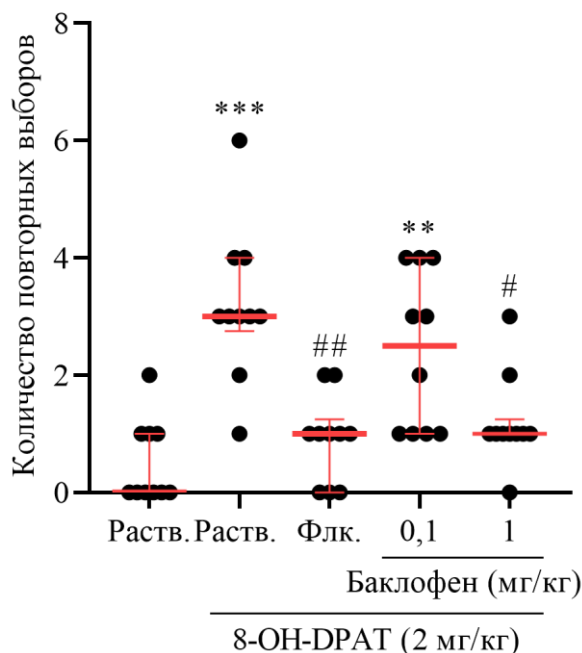


Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как медиана и межквартильный размах, $n=10-11$.

Рисунок 20 - Влияние баклофена (0,1 и 1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после хронического введения на компульсивноподобное поведение (А) и двигательную координацию (Б) мышей

Животные контрольной группы после хронического введения растворителя совершали 0 (0,0; 1,0) повторных выбора целевых рукавов Y-лабиринта (рисунок 21). Установлено, что введение 8-ОН-DРАТ (2 мг/кг) приводило к увеличению количества повторных выборов до 3 (2,8; 4,0) ($p < 0,001$). Флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после хронического введения уменьшал

количество повторных выборов в 3 раза ($p < 0,01$), баклофен (1 мг/кг, в/б) – в 3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 8-ОН-ДРАТ.



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем), # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ по сравнению с 8-ОН-ДРАТ. Данные представлены как медиана и межквартильный размах, $n=10$.

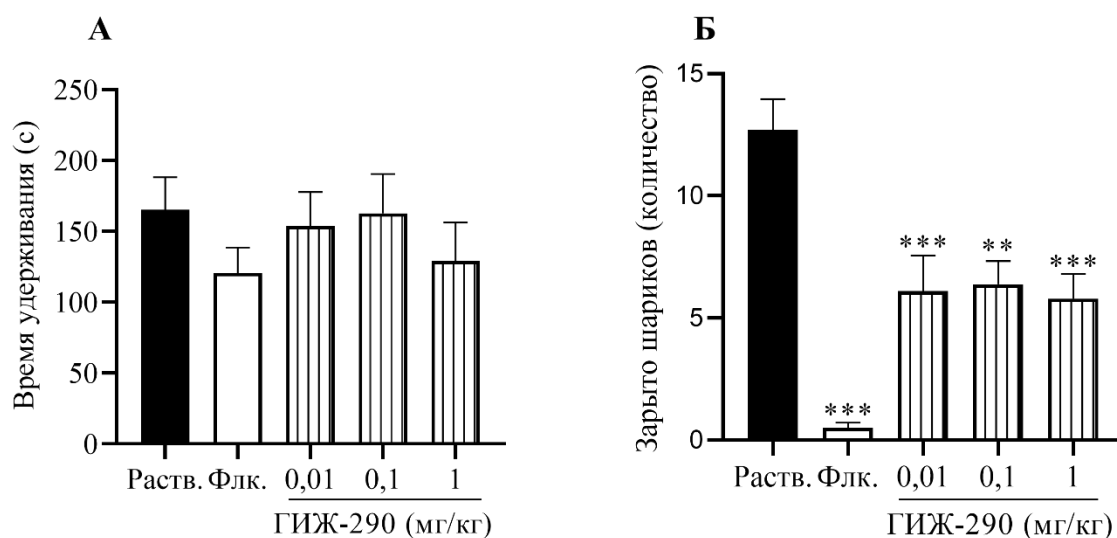
Рисунок 21 - Влияние баклофена (0,1 и 1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после хронического введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) у мышей

Установлено, что баклофен после хронического введения в дозе 1 мг/кг ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» и на модели «Нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ».

5.3 Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290

В тесте «Вращающийся стержень» животные контрольной группы после хронического введения растворителя удерживались на барабанах установки в течение $165,4 \pm 22,8$ с. Изучаемые вещества не изменяли двигательную координацию мышей (рисунок 22) [12].

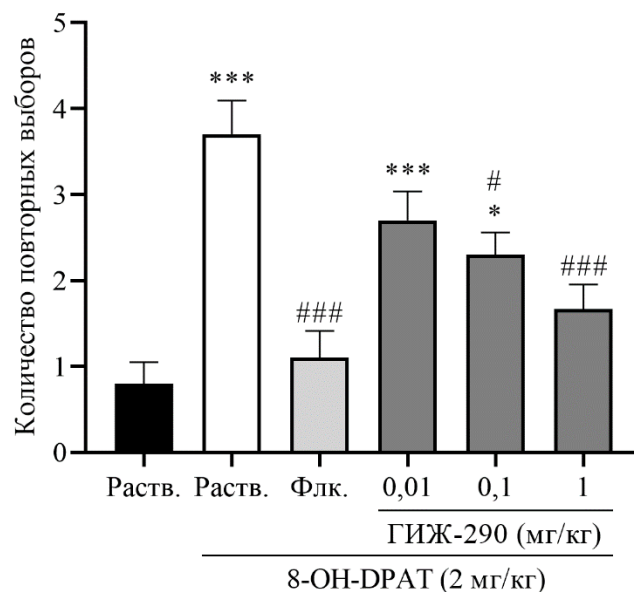
Животные контрольной группы закапывали 13 ± 1 шарик в тесте «Закапывание шариков» после 28-дневного введения растворителя (рисунок 22). Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/б) после хронического введения уменьшал количество зарытых шариков в 26 раз ($p < 0,001$), ГИЖ-290 в дозе 0,01 мг/кг – в 2,1 раза ($p < 0,001$), в дозе 0,1 мг/кг – в 2 раза ($p < 0,01$), в дозе 1 мг/кг – в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем) [12].



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=8-10$.

Рисунок 22 - Влияние ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после хронического введения на двигательную координацию (А) и компульсивноподобное поведение (Б) мышей [12]

В У-лабиринте животные контрольной группы совершали $0,8 \pm 0,2$ повторных выбора целевых рукавов после 28-дневного введения растворителя (рисунок 23). Установлено, что 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) увеличивал количество повторных выборов в 4,6 раза ($p < 0,001$), введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) на фоне хронического введения ГИЖ-290 в дозе 0,01 мг/кг приводило к увеличению данного параметра в 3,4 раза ($p < 0,001$), в дозе 0,1 мг/кг – в 2,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с животными контрольной группы (растворителем). В то же время введение 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) на фоне хронического применения флуоксетина (10 мг/кг, в/б) приводило к уменьшению количества повторных выборов целевых рукавов в 3,4 раза ($p < 0,001$), на фоне хронического введения ГИЖ-290 в дозе 0,1 мг/кг – в 1,6 раза ($p < 0,05$), в дозе 1 мг/кг – в 2,2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 8-ОН-ДРАТ [12].



Примечание - Раств. – растворитель (контроль), Флк. – флуоксетин в дозе 10 мг/кг. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с растворителем (контролем). # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ по сравнению с 8-ОН-ДРАТ. Данные представлены как $M \pm SEM$, $n=9-10$.

Рисунок 23 - Влияние ГИЖ-290 (0,01-1 мг/кг, в/б) и флуоксетина (10 мг/кг, в/б) после хронического введения на нарушение спонтанного чередования, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ (2 мг/кг, в/б) у мышей [12]

Таким образом, производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после хронического введения во всех исследуемых дозах в тесте «Закапывание шариков», а на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DРАТ – только в дозах 0,1 и 1 мг/кг.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При валидации модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DРАТ, было установлено, что агонист 5-НТ_{1А}-рецепторов 8-ОН-DРАТ (1-4 мг/кг) после однократного введения нарушал спонтанное чередование у мышей в Y-лабиринте как в модификации без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления, так и в модификации, включающей эти элементы. Однако, в первом случае нарушение спонтанного чередования сопровождалось уменьшением двигательной активности мышей. Полученные результаты согласуются с данными литературы о дозозависимом влиянии 8-ОН-DРАТ на двигательную активность мышей в Y-лабиринте [119], что, по-видимому, обусловлено его влиянием на тревожные реакции грызунов. Установлено, что влияние 8-ОН-DРАТ на данный параметр зависит от дозы: в малых дозах (0,05-0,1 мг/кг) наблюдают анксиолитическое действие [150] или отсутствие эффекта [95], в средних (1 мг/кг) — анксиогенное и уменьшение двигательной активности [81, 107], в высоких (30 мг/кг) — анксиолитический эффект [108]. Полученные результаты не позволяют рассматривать модификацию без предварительного ознакомления и пищевого подкрепления как надежную модель компульсивноподобного поведения, поскольку нарушение спонтанного чередования в оригинальной методике не было связано с влиянием 8-ОН-DРАТ на когнитивные процессы, тревожные реакции и двигательную активность животных [170].

В модификации с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением 8-ОН-DРАТ после однократного введения в диапазоне доз 1-4 мг/кг также нарушал спонтанное чередование у мышей, но при этом отсутствовало влияние данного вещества на двигательную активность животных — они совершали заходы в целевые рукава лабиринта в течение всех 7 попыток, что соответствует компульсивноподобному поведению и согласуется с данными литературы [22, 24].

Для дальнейших исследований была выбрана модификация модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением, а также рабочая доза 8-ОН-ДРАТ – 2 мг/кг, которая является средней и чаще всего используется по данным литературы [24, 167].

В ходе дальнейших исследований было установлено, что СИОЗС флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после хронического, но не однократного введения, устранял нарушение спонтанного чередования у мышей в Y-лабиринте, вызванное введением 8-ОН-ДРАТ, что согласуется с данными литературы о влиянии СИОЗС на эффекты 8-ОН-ДРАТ в данном тесте [24, 119].

Тест «Закапывание шариков» ранее проводили в условиях лаборатории психофармакологии [8-9], однако необходимость валидации данного теста была обусловлена изменением условий эксперимента. В представленной работе были использованы индивидуальные боксы для мышей другой конфигурации – большего размера и с поликарбонатными крышками, поскольку стандартные клетки с металлическими решетками позволяли животным избегать контакта со стеклянными шариками, что могло привести к искажению результатов. Кроме того, был использован более мелкий и плотный кукурузный подстил и большее количество стеклянных шариков, что обеспечило более точный подсчет результатов.

Установлено, что флуоксетин (10 мг/кг, в/ж) после однократного и хронического введения уменьшал количество зарытых шариков – ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков», что подтверждает валидность данного теста [22] и согласуется с ранее полученными результатами [8].

В экспериментах с дипептидным миметиком BDNF ГСБ-106 было установлено, что последний ослабляет компульсивноподобное поведение мышей после однократного введения как в тесте «Закапывание шариков», так и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ. В то же время препарат сравнения флуоксетин демонстрировал

подобную активность после однократного введения только в тесте «Закапывание шариков». После хронического введения оба вещества ослабляли компульсивноподобное поведение мышей как в тесте «Закапывание шариков», так и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT.

Характер действия флуоксетина согласуется с данными литературы об особенностях эффектов флуоксетина и других СИОЗС в этих экспериментальных моделях ОКР [22, 24, 119].

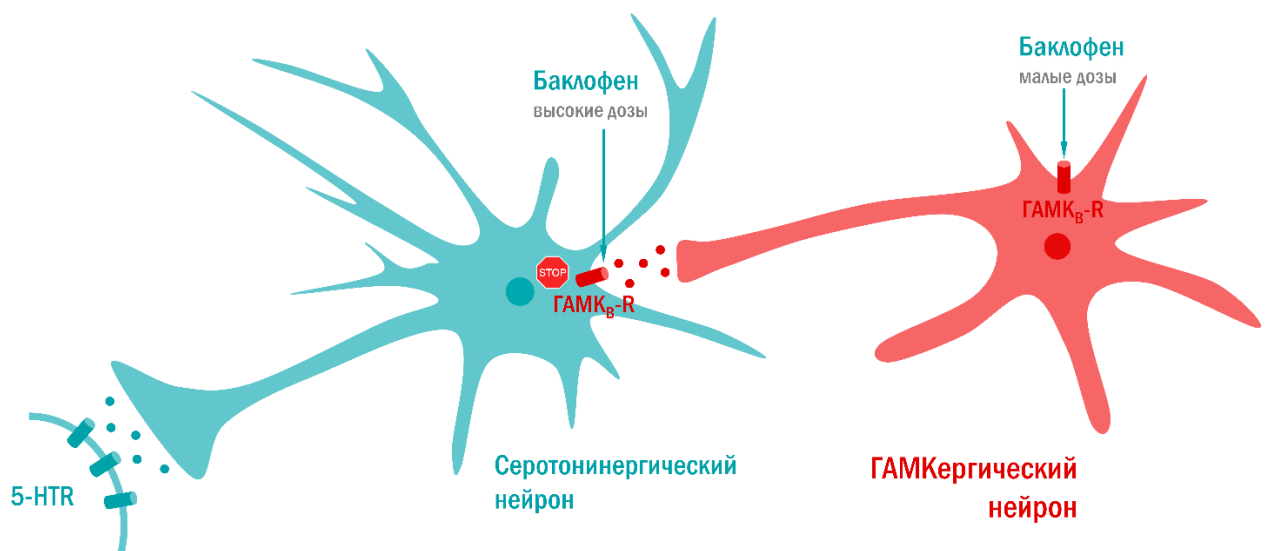
Способность ГСБ-106 ослаблять компульсивноподобное поведение грызунов, как и антидепрессивный эффект соединения, по-видимому, связана с активацией TrkB-рецепторов, что ранее было показано на экспериментальной модели депрессии – в условиях непредсказуемого хронического стресса [166]. Дополнительно это предположение подтверждается данными литературы об ослаблении компульсивноподобного поведения мышей, вызванного агонистом 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1B}-рецепторов RU24969, после однократного введения BDNF, эндогенного лиганда TrkB-рецепторов, в желудочки головного мозга [98]. Антидепрессанты, включая СИОЗС, способны повышать экспрессию генов, последующий синтез и секрецию BDNF, с чем связывают их терапевтическое действие при различных психических расстройствах. Однако, этот молекулярный эффект антидепрессантов в эксперименте развивается после хронического, но не однократного введения [52, 128]. По-видимому, это и обуславливает разную скорость наступления эффектов ГСБ-106 и флуоксетина. В случае флуоксетина требуется время для синтеза и секреции BDNF, в то время как ГСБ-106 напрямую действует на TrkB-рецепторы [166]. С другой стороны, в работах Saarelainen et al. [142] и Rantamäki et al. [129] было установлено, что имипрамин и флуоксетин способны также напрямую активировать TrkB-рецепторы уже через 30 мин после однократного введения, что подтверждалось фосфорилированием остатков тирозина TrkB-рецептора в положении 706/707. Активация TrkB-рецепторов ГСБ-106 сопровождалась

фосфорилированием остатков тирозина как в положении 706/707, так и 816 [166], что отличает его от действия антидепрессантов имипрамина и флуоксетина на этот рецептор и может обуславливать разную скорость наступления эффекта. В любом случае, для определения точного молекулярного механизма антикомпульсивной активности ГСБ-106 требуются дальнейшие исследования.

При изучении эффектов агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена на экспериментальных моделях ОКР было установлено, что баклофен после однократного введения во всех исследованных дозах уменьшал количество закопанных шариков в тесте «Закапывание шариков», что соответствовало ослаблению компульсивноподобного поведения. Однако, после применения баклофена в дозе 5 мг/кг было отмечено уменьшение времени удерживания животных на барабане установке в тесте «Вращающийся стержень», что указывает на нарушение двигательной координации. Полученные результаты согласуются с данными литературы о дозозависимом влиянии баклофена на двигательную активность грызунов [106], что, по-видимому, обусловлено как миорелаксирующим, так и седативным действием препарата [97]. Таким образом, уменьшение количества закопанных шариков после однократного применения баклофена в дозе 5 мг/кг может быть обусловлено уменьшением двигательной активности, что согласуется с результатами Egashira et al. [54], которые показали, что баклофен в дозах 3 и 10 мг/кг уменьшал количество закопанных шариков в тесте «Закапывание шариков», однако этот эффект сопровождался уменьшением двигательной активности мышей во время данного теста. В то же время однократное применение баклофена в малых дозах (0,1 и 1 мг/кг) приводило к ослаблению компульсивноподобного поведения мышей в тесте «Закапывание шариков» без значимого влияния на двигательную координацию животных в тесте «Вращающийся стержень», что отличает представленное исследование от работы Egashira et al. [54].

При последующей оценке влияния баклофена на нарушение спонтанного чередования у мышей, вызванное введением 8-ОН-DPAT, доза 5

мг/кг была исключена из эксперимента, поскольку у животных развивалась выраженная миорелаксация и седация – животные не покидали стартовый рукав Y-лабиринта. После совместного введения баклофена в дозе 0,1 мг/кг и 8-ОН-DPAT была отмечена тенденция к ослаблению нарушения спонтанного чередования. В то же время баклофен в дозе 1 мг/кг при совместном применении с 8-ОН-DPAT, напротив, усиливал действие последнего – увеличивал количество повторных выборов целевых рукавов. Такой характер действия баклофена может указывать на зависимость молекулярной мишени препарата от дозы, что согласуется с данными литературы. В частности, баклофен может по-разному влиять на активность серотонинергических нейронов в зависимости от дозы – повышать в малых дозах и подавлять в высоких. Полагают, что это обусловлено влиянием на ГАМК_B-рецепторы разной локализации (рисунок 24). В малых дозах баклофен может



Примечание - 5-HT₁ – серотониновые рецепторы.

Рисунок 24 - Возможный механизм действия баклофена на серотонинергическую систему в зависимости от дозы

избирательно стимулировать ГАМК_B-рецепторы, которые расположены на несеротонинергических нейронах (например, ГАМКергических), что приводит к усилению активности серотонинергических нейронов из-за устранения тормозного влияния на них других нейромедиаторов (например, ГАМК). С другой стороны, при применении в высоких дозах баклофен может стимулировать ГАМК_B-рецепторы, локализованные непосредственно на серотонинергических нейронах, что может обуславливать их торможение [18, 159]. В таком случае действие баклофена будет напоминать 8-OH-DPAT, который также тормозит серотонинергические нейроны из-за стимуляции 5-HT_{1A}-ауторецепторов [170], что может отчасти объяснить синергизм между этими веществами, который наблюдался после однократное введения баклофена в дозе 1 мг/кг.

Кроме того, механизм антикомпульсивного эффекта баклофена может быть связан не только со стимуляцией ГАМК_B-рецепторов, но и с модуляцией хемокиновых рецепторов 4 типа (CXCR4), которые также являются молекулярной мишенью баклофена [75]. Во-первых, данное предположение подтверждается локализацией CXCR4 – они широко экспрессируются в ЦНС и обнаруживаются на нейронах коры, гиппокампа, таламуса, базальных ганглиев, ствола и мозжечка [85]. Эти рецепторы также могут быть локализованы на серотонинергических нейронах ядер шва и могут модулировать серотонинергическую синаптическую передачу напрямую, а также опосредованно из-за пресинаптического расположения на ГАМК- и глутаматергических нейронах и влияния этих нейромедиаторов на серотонинергическую систему [77]. Во-вторых, отсутствие значимого влияния баклофена в дозах 0,1 и 1 мг/кг на двигательную координацию мышей может указывать на мишень, отличную от ГАМК_B-рецепторов, с которыми связывают центральное миорелаксирующее действие баклофена [97, 106]. В-третьих, известно, что мыши с нокаутом гена CXCR4 демонстрируют усиление стереотипного поведения [40], которое характерно для многих психических заболеваний, в т.ч. ОКР [67].

Способность баклофена ослаблять компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» после однократного введения послужило основанием для изучения его эффектов после хронического применения. Дополнительными аргументами, подчеркивающими актуальность такого исследования, были данные литературы об активности баклофена в отношении серотонинергической системы [18, 159] и сопоставление этого возможного механизма с особенностями эффектов флуоксетина на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ.

После хронического введения баклофен уменьшал компульсивноподобное поведение мышей как в тесте «Закапывание шариков», так и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, только в дозе 1 мг/кг. Отсутствие эффекта баклофена в дозе 0,1 мг/кг в тесте «Закапывание шариков», который ранее был выявлен после однократного введения препарата, может быть обусловлено развитием толерантности. Последняя, по-видимому, опосредована десенситизацией ГАМК_B-рецепторов [133], расположенных на несеротонинергических нейронах, которые являются предположительно мишенью баклофена в малых дозах (рисунок 25). В результате усиливается тормозное действие других нейромедиаторов (например, ГАМК) на серотонинергические нейроны. В то же время десенситизация ГАМК_B-рецепторов, локализованных непосредственно на серотонинергических нейронах (на которые действует баклофен в высоких дозах), напротив, может приводить к их дезингибированию (рисунок 26), что напоминает принцип действия флуоксетина, который также дезингибирует серотонинергические нейроны после хронического применения из-за десенситизации 5-НТ-ауторецепторов [156].

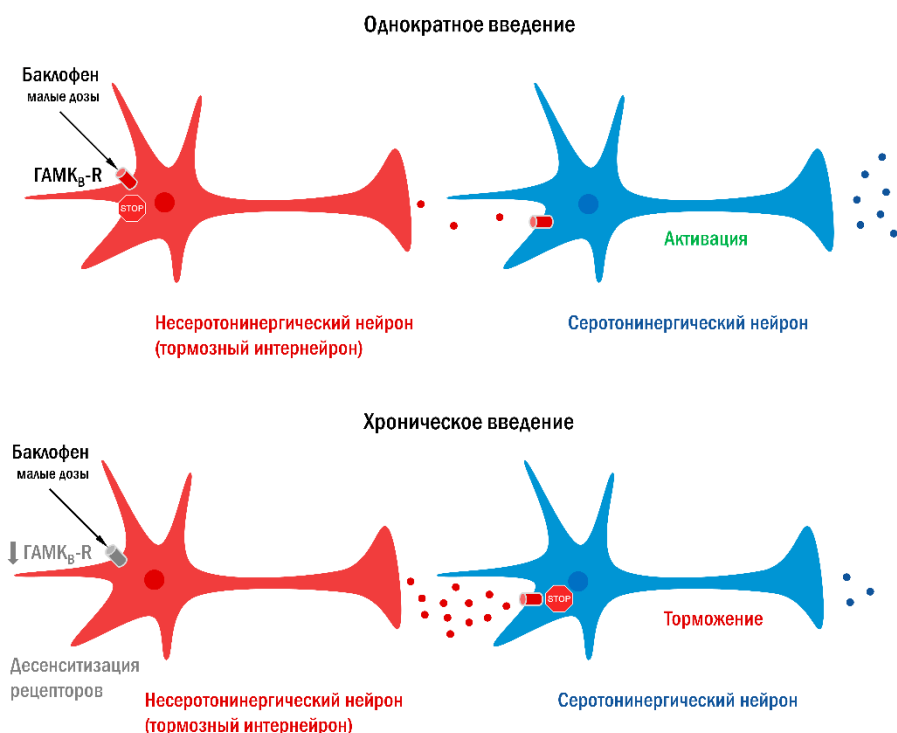


Рисунок 25 - Возможный механизм развития толерантности к эффектам баклофена после применения в малых дозах

Установлено, что производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослаблял компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» после однократного введения в диапазоне доз 0,01-1 мг/кг, но не в дозах 5 и 10 мг/кг, что послужило обоснованием дальнейшего изучения эффектов этого соединения в диапазоне доз 0,01-1 мг/кг. Следует отметить, что противосудорожный эффект ГИЖ-290 в эксперименте, напротив, был выявлен в дозах 5 и 10 мг/кг [1-2], что отличает ГИЖ-290 от других противосудорожных веществ с антикомпульсивной активностью – карбамазепина и ламотриджина, которые вызывают противосудорожный и поведенческий эффекты в эквивалентных дозах [54]. Данную особенность ГИЖ-290 можно объяснить взаимодействием с различными молекулярными мишенями в зависимости от дозы, а также тем, что ГИЖ-290 – рацемат, состоящий из R- и S-энантиомеров [4], преобладание эффектов каждого из которых может также зависеть от дозы.

Выявленный антикомпульсивный эффект ГИЖ-290 в тесте «Закапывание шариков» сохранялся после хронического введения.

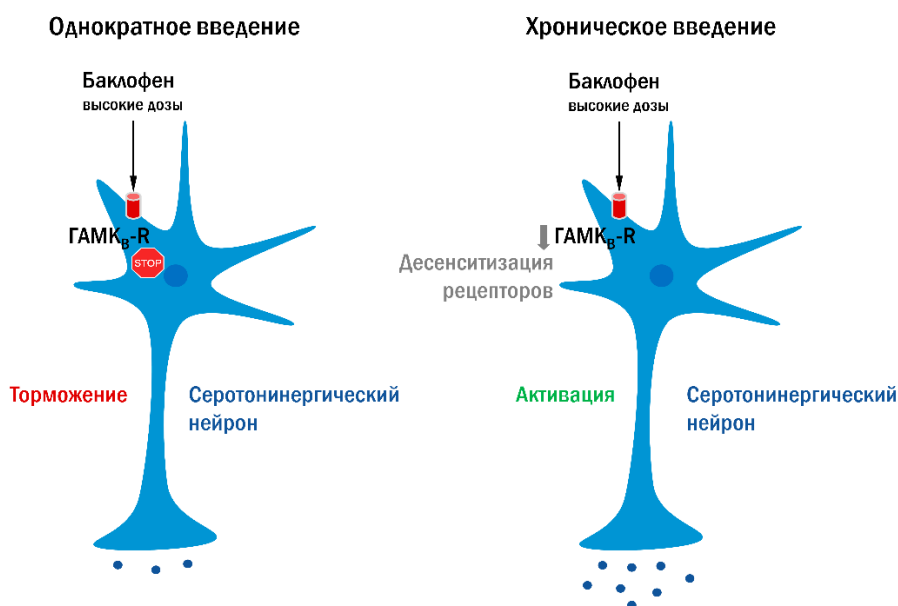


Рисунок 26 - Возможный механизм действия баклофена после хронического введения в высоких дозах

На модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, ГИЖ-290 ослаблял компульсивноподобное поведение мышей только после хронического введения в дозах 0,1 и 1 мг/кг. Отсутствие эффекта ГИЖ-290 после хронического введения в дозе 0,01 мг/кг в этой модели, по-видимому, связано с меньшей избирательностью теста «Закапывание шариков» в отношении антикомпульсивной активности, поскольку уменьшение закапывания шариков наблюдают как после применения ИОЗС [24, 36] и антипсихотических средств [36], применяемых для фармакотерапии ОКР, так и анксиолитических средств [36, 117] и несеротонинергических антидепрессантов [22], неэффективных при ОКР.

В целом, характер влияния ГИЖ-290 на компульсивноподобное поведение мышей на рассматриваемых экспериментальных моделях ОКР напоминал особенности действия флуоксетина, который ослаблял это

поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» как после однократного, так и хронического введения, а на модели нарушения спонтанного чередования – только после хронического введения. Однако, в настоящее время нет убедительных доказательств прямого влияния ГИЖ-290 на серотонинергическую систему головного мозга, поскольку точный молекулярный механизм действия данного соединения не установлен. В то же время результаты ранее проведенных исследований указывают на возможную роль ГАМК_B-рецепторов [7] и mGluR II [16] в реализации нейрорепрессивных эффектов ГИЖ-290. Потенциальная роль ГАМК_B-рецепторов в реализации антикомпульсивной активности изучаемых веществ рассматривалась выше на примере баклофена – агониста этих рецепторов. Следует отметить, что в отличие от баклофена, ГИЖ-290 после однократного и хронического введения во всех исследуемых дозах не оказывал значимого влияния на двигательную координацию мышей в тесте «Вращающийся стержень», что может указывать на незначительную роль ГАМК_B-рецепторов в механизме антикомпульсивного эффекта ГИЖ-290, либо на иной характер взаимодействия изучаемого соединения с этой молекулярной мишенью.

Влияние ГИЖ-290 на глутаматергическую систему (mGluR II) также следует рассматривать в качестве возможного объяснения его антикомпульсивной активности. В пользу данного предположения можно привести несколько аргументов. Во-первых, некоторые лекарственные средства, ослабляющие глутаматергическую синаптическую передачу, способны подавлять компульсивноподобное поведение грызунов на экспериментальных моделях ОКР [53], а также продемонстрировали положительные результаты в клинических исследованиях в качестве средств адъювантной фармакотерапии ОКР [37, 109, 121, 136]. Среди этих веществ можно выделить ламотриджин, который также является противосудорожным средством [37, 54], сочетающим в себе фармакологические свойства, характерные для соединения ГИЖ-290. Во-вторых, было установлено, что блокатор mGluR2/3 LY-341495 ослабляет компульсивноподобное поведение

мышей в тесте «Закапывание шариков» [30]. В любом случае, дальнейшее изучение нейропсихотропных свойств ГИЖ-290 должно быть направлено на разделение эффектов R- и S-энантиомеров, а также на выявление молекулярной мишени этих соединений.

Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 не влияли на компульсивноподобное поведение мышей после однократного введения ни в тесте «Закапывание шариков», ни на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-DPAT. Эти результаты согласуются с ранее полученными данными об отсутствии влияния блокатора TSPO РК11195 на компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» [10] и дополнительно свидетельствуют о том, что поведение грызунов в данном тесте, по-видимому, не зависит от TSPO, в отличие от тревожноподобного поведения в тесте «Открытое поле» [5]. По-видимому, это объясняется свойствами самого TSPO, плотность которого в ЦНС увеличивается только в условиях нейровоспаления [73] и через 24 часа после острого плавательного стресса [74]. Однако, учитывая клинические данные об увеличении связывающего потенциала TSPO в ЦНС и уровней эндогенных нейроактивных стероидов в плазме у больных ОКР [25, 57, 138], а также способность финастерида, ингибитора зависимо от TSPO нейростероидогенеза, подавлять компульсивноподобное поведение грызунов [10], можно предположить, что используемые в представленной работе модели ОКР не являются подходящими для выявления активности лигандов TSPO. Дальнейшее изучение эффектов лигандов TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 на более сложных экспериментальных моделях ОКР, которые позволили бы моделировать взаимосвязь между изменением функциональной активности TSPO и компульсивноподобным поведением, представляется актуальным.

Таким образом, в ходе проведенного исследования антикомпульсивная активность была выявлена у дипептидного миметика BDNF ГСБ-106, агониста ГАМК_B-рецепторов баклофена и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290. При этом только ГСБ-106 продемонстрировал способность ослаблять

компульсивноподобное поведение животных после однократного введения на двух экспериментальных моделях ОКР. Полученные результаты свидетельствуют об актуальности дальнейшего расширенного изучения фармакологических эффектов ГСБ-106, ГИЖ-290 и баклофена на других экспериментальных моделях ОКР с целью создания новых средств для фармакотерапии данного заболевания. В то же время наличие подобной активности у баклофена также указывает на возможность коррекции ОКР через воздействие ГАМКергическую систему, в частности ГАМК_B-рецепторы, и делает актуальным задачу по разработке и изучению новых лигандов этих рецепторов. Отдельного внимания заслуживает задача по дальнейшему изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе антикомпульсивной активности, как изучаемых фармакологических веществ, так и лекарственных средств, уже применяемых в фармакотерапии ОКР, что позволит лучше понять нейробиологические основы их действия и разработать новые эффективные и безопасные средства фармакологической коррекции этого заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Нарушение спонтанного чередования у мышей в Y-лабиринте, вызванное введением агониста 5-HT_{1A}-рецепторов 8-ОН-ДРАТ, соответствует критериям компульсивноподобного поведения только в модификации с предварительным ознакомлением и пищевым подкреплением.

2. Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» после однократного и хронического введения в дозах 1-10 мг/кг, на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ – в дозе 10 мг/кг после однократного и во всех исследуемых дозах после хронического введения.

3. Агонист ГАМК_B-рецепторов баклофен после однократного введения в дозах 0,1-5 мг/кг ослабляет компульсивноподобное поведение мышей только в тесте «Закапывание шариков», после хронического – в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, только в дозе 1 мг/кг.

4. Производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляет компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» после однократного и хронического введения в диапазоне доз 0,01-1 мг/кг, на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ – только после хронического введения в дозах 0,1 и 1 мг/кг.

5. Лиганды TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 не оказывают влияния на компульсивноподобное поведение мышей в тесте «Закапывание шариков» и на модели нарушения спонтанного чередования, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При доклиническом изучении антиобсессивно-компульсивной активности фармакологических веществ на модели нарушения спонтанного чередования у мышей, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ, предпочтение следует отдавать модификации с предварительным ознакомлением животных с экспериментальной установкой и использованием пищевого подкрепления.

Рекомендуется дальнейшее расширенное изучение эффектов дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 и производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 на других экспериментальных моделях ОКР, а также молекулярных механизмов их антикомпульсивной активности. Кроме того, при дальнейшем поиске новых средств с антиобсессивно-компульсивной активностью следует рассматривать вещества, действующие на TrkB-, ГАМК_B- и глутаматных рецепторы, а также с ранее выявленной антидепрессивной или противосудорожной активностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------------------|---|
| в/б | внутрибрюшинное введение |
| в/ж | внутрижелудочное введение |
| ВБМ | воксель-базированная морфометрия |
| ИОЗС | ингибиторы обратного захвата серотонина |
| КОМТ | катехол-о-метилтрансфераза |
| НАССА | норадренергические и неспецифические серотонинергические антидепрессанты |
| ОКР | обсессивно-компульсивное расстройство |
| ОФК | орбитофронтальная кора |
| ПФК | префронтальная кора |
| СИОЗС | селективные ингибиторы обратного захвата серотонина |
| СИОЗСН | селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина |
| ТЦА | трициклические антидепрессанты |
| фМРТ | функциональная магнитно-резонансная томография |
| ЦОГ-2 | циклооксигеназа 2 изоформы |
| 5-HT _{1R} | серотониновые рецепторы |
| 8-OH-DPAT | (±)-8-гидрокси-2-(дипропиламино) тетралина гидробромид |
| AMPA | рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4- изоксазолпропионовой кислоты |
| BDNF | мозговой нейротрофический фактор |
| CXCR4 | хемокиновые рецепторы 4 типа |
| D ₂ R | дофаминовые рецепторы 2 подтипа |
| mGluR | метаботропные глутаматные рецепторы |
| NET | норадреналиновый транспортер |
| NMDA | N-метил-D-аспартатный рецептор |
| NTRK2 | ген рецептора TrkB |

| | |
|------|--|
| SERT | серотониновый транспортер |
| TPSO | митохондриальный транслокационный белок 18 кДа |
| TrkB | тирозинкиназный рецептор В |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Воронина, Т.А. Изучение действия соединения ГИЖ-290 и леветирацетама на эпилептическую активность в структурах мозга крыс на ЭЭГ модели судорог, вызванных бемегридом [Текст] / Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, И.Г. Ковалев // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2020. – № 4. – С. 14-18.

2.Воронина, Т.А. Изучение электрофизиологических механизмов противосудорожного действия оригинального аналога леветирацетама - соединения ГИЖ-290 [Текст] / Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Н.А. Гладышева, А.А. Яковлева // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2021. – № 1. – С. 38-44.

3.Гудашева, Т.А. Дипептидный миметик BDNF ГСБ-106 с антидепрессивной активностью стимулирует синаптогенез [Текст] / Т.А. Гудашева, П.Ю. Поварнина, Т.А. Антипова, С.Б. Середенин // Доклады Академии наук. –2018. – Т. 481, № 6. – С. 691-693.

4.Жмуренко, Л.А. Синтез, противосудорожная и ноотропная активность производных 4-фенилпирролидона [Текст] / Л.А. Жмуренко, С.А. Литвинова, Г.В. Мокров [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. –2019. – Т. 53, № 5. – С. 20-27.

5.Калинина, Т.С. Нейростероидогенез и ориентировочно-исследовательское поведение грызунов [Текст] / Т.С. Калинина, А.А. Шимширт, Н.В. Кудряшов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 2. – С. 3-7.

6.Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Обсессивно-компульсивное расстройство». – 2021. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/650_1#doc_g (дата обращения: 04.09.2023).

7. Ковалёв, И.Г. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама [Текст] / И.Г. Ковалёв, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 6. – С. 13-18.

8. Кудряшов, Н.В. Изучение анксиолитических свойств нового производного пиразоло[С]пиридина ГИЖ-72 [Текст] / Н.В. Кудряшов, Т.С. Калинина, А.А. Шимширт [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 11. – С. 3-7.

9. Кудряшов, Н.В. Антикомпульсивная активность нового производного пиразоло[с]пиридина ГИЖ-72 в условиях непредсказуемого хронического умеренного стресса [Текст] / Н.В. Кудряшов, Т.С. Калинина, Л.А. Жмуренко, Т.А. Воронина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 3. – С. 355-358.

10. Кудряшов, Н.В. Роль метаболизма нейростероидов в антикомпульсивном эффекте производного пиразоло[с]пиридина - ГИЖ-72 [Текст] / Н.В. Кудряшов, Т.С. Калинина, К.А. Касабов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 2. – С. 7-11.

11. Кудряшов, Н.В. Особенности моделирования персеверативного поведения у мышей, вызванного введением 8-ОН-ДРАТ [Текст] / Н.В. Кудряшов, А.В. Волкова, А.А. Шимширт [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 175, № 1. – С. 50-54.

12. Кудряшов, Н.В. Влияние производного 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 на компульсивноподобное поведение мышей [Текст] / Н.В. Кудряшов, А.В. Волкова, П.Л. Наплёкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11. – С. 3-7.

13. Кудряшов, Н.В. Баклофен и производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 ослабляют компульсивноподобное

поведение мышей [Текст] / Н.В. Кудряшов, А.В. Волкова, Я.С. Козин [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1908-1919.

14. Поварнина, П.Ю. Ноотропная активность дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 [Текст] / П.Ю. Поварнина, Д.М. Никифоров, С.О. Котельникова [и др.] // Вопросы биол., мед. и фарм. хим. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 16-23.

15. Середенин, С.Б. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 [Текст] / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, Т.А. Гудашева [и др.] // Acta Naturae. – 2013. – Т. 5, № 4 (19). – С. 116-120.

16. Сухорукова, Н.А. Фенибут, семакс и ГИЖ-290 модулируют mgluII-рецепторы коры мозга на модели синдрома дефицита внимания у мышей [Текст] / Н.А. Сухорукова, Е.В. Васильева, Г.И. Ковалёв // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 172-178

17. Яркова, М.А. Антидепрессивный и ноотропный эффекты оригинальных лигандов транслокаторного белка TSPO [Текст] / М.А. Яркова, П.Ю. Поварнина, Г.В. Мокров [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2017. – Т. 80, № 4. – С. 3-7

18. Abellán, M.T. GABAB-RI receptors in serotonergic neurons: effects of baclofen on 5-HT output in rat brain [Text] / M.T. Abellán, A. Adell, M.A. Honrubia [et al.] // Neuroreport. – 2000. – Vol. 11, № 5. – P. 941–945.

19. Abramowitz, J.S. Obsessive-compulsive symptoms in pregnancy and the puerperium: a review of the literature [Text] / J.S. Abramowitz, S.A. Schwartz, K.M. Moore, K.R. Luenzmann // J. Anxiety Disord. – 2003. – Vol. 17, № 4. – P. 461-478.

20. Alber, U. Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study [Text] / U. Alber, E. Aguglia, G. Maina, F. Bogetto // J. Clin. Psychiatry. – 2002. - № 63. – P. 1004–1009.

21. Alonso, P. Extensive genotyping of the BDNF and NTRK2 genes define protective haplotypes against obsessive-compulsive disorder [Text] / P. Alonso, M. Gratacòs, J.M. Menchón [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 63, № 6. – P. 619-628.
22. Alonso, P. Animal models of obsessive-compulsive disorder: utility and limitations [Text] / P. Alonso, C. López-Solà, E. Real [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2015. – № 11. – P. 1939-1955.
23. Angoa-Pérez, M. Marble burying and nestlet shredding as tests of repetitive, compulsive-like behaviors in mice [Text] / M. Angoa-Pérez, M.J. Kane, D.I. Briggs [et al.] // J. Vis. Exp. – 2013. – № 82. – P. 50978.
24. Arora, T. Oxcarbazepine and fluoxetine protect against mouse models of obsessive-compulsive disorder through modulation of cortical serotonin and CREB pathway [Text] / T. Arora, M. Bhowmik, R. Khanam, D. Vohora // Behav. Brain Res. – 2013. – № 247. – P. 146-152.
25. Attwells, S. Inflammation in the Neurocircuitry of Obsessive-Compulsive Disorder [Text] / S. Attwells, E. Setiawan, A.A. Wilson [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2017. – Vol. 74, № 8. – P. 833-840.
26. Bandelow, B. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition [Text] / B. Bandelow, D. Baldwin, M. Abelli [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 162-214.
27. Baxter, A.J. The global burden of anxiety disorders in 2010 [Text] / A.J. Baxter, T. Vos, K.M. Scott [et al.] // Psychol. Med. – 2014. – Vol. 44, № 11. – P. 2363-2374.
28. Berardis De, D. Vortioxetine and Aripiprazole Combination in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Case Report [Text] / D. Berardis De, L. Olivieri, F. Nappi [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2017. – Vol. 37, № 6. – P. 732-734.
29. Berlin, H.A. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder [Text] /

H.A. Berlin, L.M. Koran, M.A. Jenike [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2011. – Vol. 72, № 5. – P. 716-721.

30. Bespalov, A.Y. Behavioral characterization of the mGlu group II/III receptor antagonist, LY-341495, in animal models of anxiety and depression [Text] / A.Y. Bespalov, M.M. Gaalen van, I.A. Sukhotina [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 592, № 1-3. – P. 96-102.

31. Bhattacharyya, S. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder [Text] / S. Bhattacharyya, S. Khanna, K. Chakrabarty [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2009. – Vol. 34, № 12. – P. 2489-2496.

32. Bloch, M.H. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder [Text] / M.H. Bloch, A. Landeros-Weisenberger, M.C. Rosario [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2008. – Vol. 165, № 12. – P. 1532-1542.

33. Bloch, M.H. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder [Text] / M.H. Bloch, J. McGuire, A. Landeros-Weisenberger [et al.] // Mol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 15, № 8. – P. 850-855.

34. Bloch, M.H. Long-term outcome in adults with obsessive-compulsive disorder [Text] / M.H. Bloch, C. Green, S.A. Kichuk [et al.] // Depress. Anxiety. – 2013. – Vol. 30, № 8. – P. 716-722.

35. Brennan, B.P. A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder [Text] / B.P. Brennan, S.L. Rauch, J.E. Jensen, H.G. Pope Jr // Biol. Psychiatry. – 2013. – Vol. 73, № 1. – P. 24-31.

36. Bruins Slot, L.A. Effects of antipsychotics and reference monoaminergic ligands on marble burying behavior in mice [Text] / L.A. Bruins Slot, L. Bardin, A.L. Auclair [et al.] // Behav. Pharmacol. – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 145-152.

37. Bruno, A. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study [Text] / A. Bruno, U. Micò, G. Pandolfo [et al.] // J. Psychopharmacol. – 2012. – Vol. 26, № 11. – P. 1456-1462.
38. Burguière, E. Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors [Text] / E. Burguière, G. Feng, A.M. Graybiel // Science. – 2013. – Vol. 340, № 6137. – P. 1243-1246.
39. Bystritsky, A. Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: A placebo-controlled trial [Text] / A. Bystritsky, D.L. Ackerman, R.M. Rosen [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – № 65. – P. 565–568.
40. Cash-Padgett, T. Increased stereotypy in conditional Cxcr4 knockout mice [Text] / T. Cash-Padgett, A. Sawa, H. Jaaro-Peled // Neurosci. Res. – 2016. – № 105. – P. 75-79
41. Coric, V. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial [Text] / V. Coric, S. Taskiran, C. Pittenger [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2005. – Vol. 58, № 5. – P. 424-428.
42. Dannon, P.N. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial [Text] / P.N. Dannon, Y. Sasson, S. Hirschmann [Text] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2000. – Vol. 10, № 3. – P. 165-169
43. Davico, C. Anticonvulsants for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents: A Systematic Review of Their Efficacy [Text] / C. Davico, C. Canavese, R. Vittorini [et al.] // Front. Psychiatry. – 2018. – № 9. – P. 270.
44. DeBattista, C. Antidepressant agents [Text] / C. DeBattista // Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. / Katzung B.G., Vanderah T.W., eds. NY.: McGraw-Hill. – 2021. – P. 550-572.
45. Del Casale, A. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: An activation likelihood estimate meta-analysis of fMRI studies [Text]

/ A. Del Casale, C. Rapinesi, G.D. Kotzalidis [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 378-393.

46. Denys, D. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder [Text] / D. Denys, N. Wee van der, H.J. Megen van, H.G. Westenberg // J. Clin. Psychopharmacol. – 2003. – № 23. – P. 568–575.

47. Denys, D. A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder [Text] / D. Denys, H.J. Megen van, N. Wee van der, H.G. Westenberg // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – № 65. – P. 37–43.

48. Dold, M. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an update meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials [Text] / M. Dold, M. Aigner, R. Lanzenberger, S. Kasper // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 18, № 9. – P. pyv047.

49. Dos Santos, I.M. Symptom dimensional approach and BDNF in unmedicated obsessive-compulsive patients: an exploratory study [Text] / I.M. Dos Santos, L. Ciulla, D. Braga [et al.] // CNS Spectr. – 2011. Vol. 16, № 9. – P. 179-189.

50. Dougherty, D.D. Open-label study of duloxetine for the treatment of obsessive-compulsive disorder [Text] / D.D. Dougherty, A.K. Corse, T. Chou [et al.] // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2015. – Vol. 18, № 2. – P. pyu062.

51. Ducasse, D. D2 and D3 dopamine receptor affinity predicts effectiveness of antipsychotic drugs in obsessive-compulsive disorders: a metaregression analysis / D. Ducasse, L. Boyer, P. Michel [et al.] // Psychopharmacology (Berl). – 2014. – Vol. 231, № 18. – P. 3765-3770.

52. Duman, R.S. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [Text] / R.S. Duman, L.M. Monteggia // Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1116-1127.

53. Egashira, N. Effects of glutamate-related drugs on marble-burying behavior in mice: implications for obsessive-compulsive disorder [Text] / N. Egashira, R. Okuno, S. Harada [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2008. – Vol. 586, № 1-3. – P. 164-170.

54. Egashira, N. Effects of mood stabilizers on marble-burying behavior in mice: involvement of GABAergic system [Text] / N. Egashira, M. Abe, A. Shirakawa [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2013. – Vol. 226, № 2. – P. 295-305.

55. Emamzadehfard, S. Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] / S. Emamzadehfard, A. Kamaloo, K. Paydary [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 70, № 8. – P. 332-341.

56. Eng, G.K. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review [Text] / G.K. Eng, K. Sim, S.H. Chen // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2015. – № 52. – P. 233-257.

57. Erbay, L.G. Neurosteroid Levels in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder [Text] / L.G. Erbay, S. Kartalci // *Psychiatry Investig.* – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 538-544.

58. Erzegovesi, S. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study [Text] / S. Erzegovesi, E. Guglielmo, F. Siliprandi [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – № 15. – P. 69–74.

59. Esalatmanesh, S. Minocycline combination therapy with fluvoxamine in moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial [Text] / S. Esalatmanesh, Z. Abrishami, A. Zeinoddini [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 70, № 11. – P. 517-526.

60. Fontenelle, L.F. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder [Text] / L.F. Fontenelle, M.V. Mendlowicz, M. Versiani //

Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 327-337.

61. Fontenelle, L.F. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates [Text] / L.F. Fontenelle, G. Hasler // Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2008. – Vol. 32, № 1. – P. 1-15.

62. Fontenelle, L.F. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder [Text] / L.F. Fontenelle, I.G. Barbosa, J.V. Luna [et al.] // Psychiatry Res. – 2012. – Vol. 199, № 3. – P. 195-200.

63. Fornaro, M. Adding 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonists may reduce drug-induced nausea in poor insight obsessive-compulsive patients taking off-label doses of selective serotonin reuptake inhibitors: a 52-week follow-up case report [Text] / M. Fornaro, M. Martino // Ann. Gen. Psychiatry. – 2010. – № 9. – P. 39.

64. Fujishiro, J. Comparison of the anticholinergic effects of the serotonergic antidepressants, paroxetine, fluvoxamine and clomipramine [Text] / J. Fujishiro, T. Imanishi, K. Onozawa, M. Tsushima // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 454, № 2-3. – P. 183-188.

65. Ghaleiha, A. Memantine add-on in moderate to severe obsessive-compulsive disorder: randomized double-blind placebo-controlled study [Text] / A. Ghaleiha, N. Entezari, A. Modabbernia // J. Psychiatr. Res. – 2013. – Vol. 47, № 2. – P. 175-180.

66. Ghanizadeh, A. Efficacy of N-Acetylcysteine Augmentation on Obsessive Compulsive Disorder: A Multicenter Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial [Text] / A. Ghanizadeh, M.R. Mohammadi, S. Bahraini [et al.] // Iran J. Psychiatry. – 2017. Vol. 12, № 2. – P. 134-141.]

67. Ghosh, D. A comparative study of primary and secondary stereotypies [Text] / D. Ghosh, P.V. Rajan, G. Erenberg // Journal of child neurology. – 2013. – Vol. 28, №12. – P. 1562–1568.

68. Gillan, C.M. The role of habit in compulsivity [Text] / C.M. Gillan, T.W. Robbins, B.J. Sahakian [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2016. – Vol. 26, № 5. – P. 828-840.
69. Goh, K.K. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety [Text] / K.K. Goh, C.H. Chen, Y.H. Chiu, M.L. Lu // J. Psychopharmacol. – 2019. – Vol. 33. – № 6. – P. 700-713.
70. Goodman, W.K. Beyond the serotonin hypothesis: a role for dopamine in some forms of obsessive-compulsive disorder? [Text] / W.K. Goodman, C.J. McDougle, L.H. Price [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 1990. – № 51. – P. 36-43.
71. Grant, J.E. Tolcapone in obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial [Text] / J.E. Grant, R. Hook, S. Valle [et al.] // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2021. – Vol. 36, № 5. – P. 225-229.
72. Greenblatt, H.K. Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders [Text] / H.K. Greenblatt, D.J. Greenblatt // Clin. Pharmacol. Drug Dev. – 2018. – Vol. 7, № 3. – P. 228-232.
73. Guilarte, T.R. Imaging neuroinflammation with TSPO: A new perspective on the cellular sources and subcellular localization [Text] / T.R. Guilarte, A.N. Rodichkin, J.L. McGlothan [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2022. – № 234. – P. 108048.
74. Gunn, B.G. GABAA receptor-acting neurosteroids: A role in the development and regulation of the stress response [text] / B.G. Gunn, L. Cunningham, S.G. Mitchell [et al.] // Front Neuroendocrinol. – 2015. – № 36. – P. 28-48.
75. Guyon, A. Baclofen and other GABAB receptor agents are allosteric modulators of the CXCL12 chemokine receptor CXCR4 [Text] / A. Guyon, A. Kussrow, I.R. Olmsted [et al.] // J. Neurosci. – 2013. – Vol. 33, № 28. – P. 11643-11654.

76. Heidari, M. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder [Text] / M. Heidari, M. Zarei, S.M. Hosseini [et al.] // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 344-350
77. Heinisch, S. SDF-1alpha/CXCL12 enhances GABA and glutamate synaptic activity at serotonin neurons in the rat dorsal raphe nucleus [Text] / S. Heinisch, L.G. Kirby // *Neuropharmacology*. – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. 501-514.
78. Hermesh, H. Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder [Text] / H. Hermesh, D. Aizenberg, H. Munitz // *Clin. Neuropharmacol.* – 1990. – Vol. 13, № 4. – P. 322-328.
79. Heuvel van den, O.A. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems [Text] / O.A. Heuvel van den, P.L. Remijnse, D. Mataix-Cols [et al.] // *Brain*. – 2009. – Vol. 132, № 4. – P. 853-868.
80. Hirschtritt, M.E. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment [Text] / M.E. Hirschtritt, M.H. Bloch, C.A. Mathews // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, № 13. – P. 1358-1367.
81. Hogg, S. Contrasting behavioural effects of 8-OH DPAT in the dorsal raphe nucleus and ventral hippocampus [Text] / S. Hogg, N. Andrews, S.E. File // *Neuropharmacology*. – 1994. – Vol. 33, № 3-4. – P. 343-348.
82. Hollander, E. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder [Text] / E. Hollander, J. Friedberg, S. Wasserman [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64, № 5. – P. 546-550.
83. Hollander, E. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study [Text] / E. Hollander, N. Baldini Rossi, E. Sood [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – № 6. – P. 397-401.

84. Jakkamsetti, V. Quantification of early learning and movement sub-structure predictive of motor performance [Text] / V. Jakkamsetti, W. Scudder, G. Kathote [et al.] // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 14405.
85. Jiang, Z. Contribution of SDF-1 α /CXCR4 signaling to brain development and glioma progression [Text] / Z. Jiang, W. Zhou, S. Guan [et al.] // Neurosignals. – 2013. – Vol. 21, № 3-4. № 240-258.
86. Kalueff, A.V. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience [Text] / A.V. Kalueff, A.M. Stewart, C. Song [et al.] // Nat. Rev. Neurosci. – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 45-59.
87. Kayser, R.R. Pharmacotherapy for Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder [Text] / R.R. Kayser // J. Clin. Psychiatry. – 2020. – Vol. 81, № 5. – P. 19ac13182.
88. Khalkhali, M. Lamotrigine Augmentation Versus Placebo in Serotonin Reuptake Inhibitors-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial [Text] / M. Khalkhali, S. Aram, H. Zarrabi [et al.] // Iran J. Psychiatry. – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 104-114.
89. Kim, E. Altered serotonin transporter binding potential in patients with obsessive-compulsive disorder under escitalopram treatment: [11C]DASB PET study [Text] / E. Kim, O.D. Howes, J.W. Park [et al.] // Psychol. Med. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 357-366.
90. Koran, L.M. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation [Text] / L.M. Koran, N.N. Gamel, H.W. Choung [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 66, № 4. – P. 515-520.
91. Krzystanek, M. The role of blocking serotonin 2C receptor by fluoxetine in the treatment of bulimia [Text] / M. Krzystanek, A. Pałasz // Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology. – 2020. – Vol. 36, № 2. – P. 135-141.

92. Kwon, J.S. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder [Text] / J.S. Kwon, J.H. Jang, J.S. Choi, D.H. Kang // *Expert. Rev. Neurother.* – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 255-269.
93. Labad, J. Female reproductive cycle and obsessive-compulsive disorder [Text] / J. Labad, J.M. Menchón, P. Alonso [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66, № 4. – P. 428-435.
94. Lagerberg, T. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study [Text] / T. Lagerberg, S. Fazel, A. Sjölander [et al.] // *Neuropsychopharmacol.* – 2022. – № 47. – P. 817–823.
95. Lalonde, R. Relations between open-field, elevated plus-maze, and emergence tests in C57BL/6J and BALB/c mice injected with GABA- and 5HT-anxiolytic agents [Text] / R. Lalonde, C. Strazielle // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 365-376.
96. Li, X., Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: A crossover study [Text] / X. Li, R.S. May, L.C. Tolbert [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – № 66. – P. 736–743.
97. Li, X. Comparison of the effects of the GABAB receptor positive modulator BHF177 and the GABAB receptor agonist baclofen on anxiety-like behavior, learning, and memory in mice [Text] / X. Li, V.B. Risbrough, C. Cates-Gatto [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2013. – № 70. – P. 156–167.
98. Luo, Y. BDNF Alleviates Microglial Inhibition and Stereotypic Behaviors in a Mouse Model of Obsessive-Compulsive Disorder [Text] / Y. Luo, X. Chen, C. Wei [et al.] // *Front. Mol. Neurosci.* – 2022. – № 15. – P. 926572.
99. Maina, G. Recent life events and obsessive-compulsive disorder (OCD): the role of pregnancy/delivery [Text] / G. Maina, U. Albert, F. Bogetto [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1999. – Vol. 89, № 1. – P. 49-58.
100. Maina, G. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve obsessive-compulsive patients: a case-control study [Text] / G.

Maina, G. Rosso, R. Zanardini [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2010. – Vol. 122, № 1-2. – P. 174-178.

101. Marazziti, D. Trazodone Augmentation in OCD: A Case Series Report [Text] / D. Marazziti, A. Gemignani, L. Dell'osso // *CNS Spectr.* – 1999. – Vol. 4, № 12. – P. 48-49.

102. Mataix-Cols, D. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder [Text] / D. Mataix-Cols, M.C. Rosario-Campos, J.F. Leckman // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162, № 2. – P. 228-238.

103. McDougle, C.J. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder [Text] / C.J. McDougle, W.K. Goodman, L.H. Price [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1990. – № 147. – P. 652–654.

104. McDougle, C.J. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics [Text] / C.J. McDougle, W.K. Goodman, J.F. Leckman [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51, № 4. – P. 302-308.

105. McDougle, C.J. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder [Text] / C.J. McDougle, C.N. Epperson, G.H. Pelton [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2000. – № 57. – P. 794–801.

106. McNamara, R.K. Baclofen, a selective GABAB receptor agonist, dose-dependently impairs spatial learning in rats [Text] / R.K. McNamara, R.W. Skelton // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1996. – Vol. 53, № 2. – P.: 303–308.

107. Micheau, J. Stimulation of 5-HT_{1A} receptors by systemic or medial septum injection induces anxiogenic-like effects and facilitates acquisition of a spatial discrimination task in mice [Text] / J. Micheau, B. Van Marrewijk // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 23, № 6. – P. 1113-1133.

108. Miyata, S. Effects of serotonergic anxiolytics on the freezing behavior in the elevated open-platform test in mice [Text] / S. Miyata, T.

Shimoi, S. Hirano [et al.] // J. Pharmacol. Sci. – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 272-278.

109. Modarresi, A. Memantine augmentation improves symptoms in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial [Text] / A. Modarresi, M. Sayyah, S. Razooghi [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 263-269.

110. Mowla, A. Topiramate augmentation in resistant OCD: a double-blind placebo-controlled clinical trial [Text] / A. Mowla, A.M. Khajeian, A. Sahraian [et al.] // CNS Spectr. – 2010. – Vol. 15, № 11. – P. 613-617.

111. Mowla, A. Duloxetine Augmentation in Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind Controlled Clinical Trial [Text] / A. Mowla, S. Boostani, S.A. Dastgheib // J. Clin. Psychopharmacol. – 2016. – Vol. 36, № 6. – P. 720-723.

112. Mowla, A. Pregabalin augmentation for resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind placebo-controlled clinical trial [Text] / A. Mowla, M. Ghaedsharaf // CNS Spectr. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 552-556.

113. Mowla, A. Is mirtazapine augmentation effective for patients with obsessive-compulsive disorder who failed to respond to sertraline monotherapy? A placebo-controlled, double-blind, clinical trial [Text] / A. Mowla, H. Baniasadipour // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2023. – Vol. 38, № 1. – P. 4-8.

114. Muscatello, M.R. Effect of aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors or clomipramine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study [Text] / M.R. Muscatello, A. Bruno, G. Pandolfo [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2011. – № 31. – P. 174–179.

115. Naderi, S. Amantadine as adjuvant therapy in the treatment of moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind randomized trial with placebo control [Text] / S. Naderi, H. Faghih, A. Aqamolaei [et al.] // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2019. – Vol. 73, № 4. – P. 169-174.

116. Naguy, A. Successful Vortioxetine Monotherapy for an Adolescent With Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder [Text] / A. Naguy, B. Khraibut, S. Al-Khadhari // *Am. J. Ther.* – 2019. – Vol. 26, № 6. P. e797-e799.

117. Nicolas, L.B. A combined marble burying-locomotor activity test in mice: a practical screening test with sensitivity to different classes of anxiolytics and antidepressants [Text] / L.B. Nicolas, Y. Kolb, E.P. Prinssen // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 547, № 1-3. – P. 106-115.

118. Nikolaus, S. Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders--results from in vivo imaging studies [Text] / S. Nikolaus, C. Antke, M. Beu [et al.] // Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders--results from in vivo imaging studies // *Rev. Neurosci.* – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 119-139.

119. Odland, A.U., 8-OH-DPAT Induces Compulsive-like Deficit in Spontaneous Alternation Behavior: Reversal by MDMA but Not Citalopram [Text] / A.U. Odland, L. Jessen, C.M. Fitzpatrick, J.T. Andreasen // *ACS Chem. Neurosci.* – 2019. – Vol. 10, № 7. – P. 3094-3100.

120. Olver, J.S. Dopamine D(1) receptor binding in the anterior cingulate cortex of patients with obsessive-compulsive disorder / J.S. Olver, G. O'Keefe, G.R. Jones [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 183, № 1. – P. 85-88.

121. Oliver, G. N-acetyl cysteine in the treatment of obsessive compulsive and related disorders: a systematic review [Text] / G. Oliver, O. Dean, D. Camfield [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 12-24.

122. Pessina, E. Aripiprazole augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A 12-week open-label preliminary study [Text] / E. Pessina, U. Albert, F. Bogetto, G. Maina // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2009. – № 24. – P. 265–269.

123. Pigott, T.A. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder [Text] / T.A. Pigott, F. L'Heureux, C.S. Rubenstein [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 1992. – Vol. 12, № 3. – P. 156-162.
124. Pittenger, C. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder [Text] / C. Pittenger, M.H. Bloch // Psychiatr. Clin. North. Am. – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 375-391.
125. Pittenger, C. Riluzole augmentation in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot randomized placebo-controlled trial [Tex] / C. Pittenger, M.H. Bloch, S. Wasylink [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2015. – Vol. 76, № 8. – P. 1075-1084.
126. Pujol, J. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder [Text] / J. Pujol, C. Soriano-Mas, P. Alonso [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2004. – Vol. 61, № 7. – P. 720-730.
127. Radua, J. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder [Text] / J. Radua, D. Mataix-Cols // Br. J. Psychiatry. – 2009. – Vol. 195, № 5. – P. 393-402.
128. Rantamäki, T. Antidepressant drugs transactivate TrkB neurotrophin receptors in the adult rodent brain independently of BDNF and monoamine transporter blockade [Text] / T. Rantamäki, L. Vesa, H. Antila [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – № 6. – P. e20567.
129. Rantamäki, T. TrkB neurotrophin receptor at the core of antidepressant effects, but how? [Text] / T. Rantamäki // Cell Tissue Res. – 2019. – Vol. 377, № 1. – P. 115-124.
130. Rasgon, A. Neural correlates of affective and non-affective cognition in obsessive compulsive disorder: A meta-analysis of functional imaging studies / A. Rasgon, W.H. Lee, E. Leibu [et al.] // Eur. Psychiatry. – 2017. – № 46. – P. 25-32.

131. Rasmussen, A.H. The DLGAP family: neuronal expression, function and role in brain disorders [Text] / A.H. Rasmussen, H.B. Rasmussen, A. Silahatoglu // *Mol. Brain.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 43.
132. Rauch, S.L. Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of 10 cases [Text] / S.L. Rauch, R.L. O'Sullivan, M.A. Jenike // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1996. – № 16. – P. 81–84.
133. Raveh, A. Mechanisms of Fast Desensitization of GABAB Receptor-Gated Currents [Text] / A. Raveh, R. Turecek, B. Bettler // *Advances in Pharmacology.* – 2015. – Vol. 73. – P. 145-165.
134. Renna, M.E. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis [Text] / M.E. Renna, M.S. O'Toole, P.E. Spaeth [et al.] // *Depress. Anxiety.* – 2018. – Vol. 35, № 11. – P. 1081-1094.
135. Richter, M.A. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder [Text] / M.A. Richter, D.R. Jesus de, S. Hoppenbrouwers [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – Vol. 37, № 5. – P. 1144-1151.
136. Rodriguez, C.I. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept [Text] / C.I. Rodriguez, L.S. Kegeles, A. Levinson [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, № 12. – P. 2475-2483.
137. Rotge, J.Y. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies / J.Y. Rotge, D. Guehl, B. Dilharreguy [et al.] // *Psychiatry Neurosci.* – 2008. – Vol. 33, № 5. – P. 405-412.
138. Rupprecht, R. New perspectives in neurosteroid action: open questions for future research [Text] / R. Rupprecht // *Front. Cell Neurosci.* – 2014. – № 8. – P. 268.
139. Ruscio, A.M. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication [Text] / A.M. Ruscio,

D.J. Stein, W.T. Chiu, R.C. Kessler // *Mol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 53-63.

140. Russell, E.J. Risk of obsessive-compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis [Text] / E.J. Russell, J.M. Fawcett, D. Mazmanian // *J. Clin. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, № 4. – P. 377-385.

141. Russo, A.J. Decreased Hepatocyte Growth Factor (HGF) and Gamma Aminobutyric Acid (GABA) in Individuals with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) [Text] / A.J. Russo, S.C. Pietsch // *Biomark. Insights*. – 2013. – № 8. – P. 107-114.

142. Saarelainen, T. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects [Text] / T. Saarelainen, P. Hendolin, G. Lucas [et al.] // *J. Neurosci*. – 2003. – Vol. 23, № 1. – P. 349-357.

143. Sansone, R.A. SNRIs pharmacological alternatives for the treatment of obsessive-compulsive disorder? [Text] / R.A. Sansone, L. A. Sansone // *Innov. Clin. Neurosci*. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 10-14.

144. Sansone, R.A. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison [Text] / R.A. Sansone, L.A. Sansone // *Innov. Clin. Neurosci*. – 2014. – Vol. 11, № 3-4. – P. 37-42.

145. Sayyah, M. A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder [Text] / M. Sayyah, H. Boostani, S. Pakseresht [et al.] // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 189, № 3. – P. 403-406.

146. Sayyah, M. Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double blind clinical trial) [Text] / M. Sayyah, M. Sayyah, H. Boostani [et al.] // *Depress. Anxiety*. – 2012. – № 29. – P. 850–854.

147. Sevincok, L. Venlafaxine open-label treatment of patients with obsessive-compulsive disorder [Text] / L. Sevincok, B. Uygur // *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. – 2002. – № 36. – P. 817.

148. Shapira, N.A. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder [Text] / N.A. Shapira, H.E. Ward, M. Mandoki [et al.] // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – № 55. – P. 553–555.

149. Sharma, S. Assessment of spatial memory in mice [Text] / S. Sharma, S. Rakoczy, H. Brown-Borg // *Life Sciences*. – 2010. – Vol. 87, № 17-18. – P. 521-536.

150. Shepherd, J.K. 8-OH-DPAT specifically enhances feeding behaviour in mice: evidence from behavioural competition [Text] / J.K. Shepherd, R.J. Rodgers // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1990. – Vol. 101, № 3. – P. 408-413.

151. Simpson, H.B. Investigation of cortical glutamate-glutamine and γ -aminobutyric acid in obsessive-compulsive disorder by proton magnetic resonance spectroscopy [Text] / H.B. Simpson, D.C. Shungu, J. Bender Jr. [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37, №12. – P. 2684-2692.

152. Simpson, H.B. Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial [Text] / H.B. Simpson, E.B. Foa, M.R. Liebowitz [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70, № 11. – P. 1190-1199.

153. Skapinakis, P. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis [Text] / P. Skapinakis, D.M. Caldwell, W. Hollingworth [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3, № 8. – P. 730-739.

154. Soomro, G.M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD) [Text] / G.M. Soomro, D. Altman, S. Rajagopal [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 2008, № 1. – P. CD001765.

155. Soto, J.S. Astrocyte-neuron subproteomes and obsessive-compulsive disorder mechanisms [Text] / J.S. Soto, Y. Jami-Alahmadi, J. Chacon [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 616, № 7958. – P. 764-773.
156. Stahl, S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge : Cambridge University Press, 2021. 624 pp.
157. Stein, D.J. Obsessive-compulsive disorder [Text] / D.J. Stein, D.L.C. Costa, C. Lochner [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 52.
158. Stewart, S.E. Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1 [Text] / S.E. Stewart, C. Mayerfeld, P.D. Arnold [et al.] // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2013. – Vol. 162B, № 4. – P. 367-379.
159. Takahashi, A. GABA(B) receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice [Text] / A. Takahashi, A. Shimamoto, C.O. Boyson [et al.] // *J. Neurosci.* – 2010. – Vol. 30, № 35. – P. 11771–11780.
160. Taylor, S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies [Text] / S. Taylor // *Mol. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18, № 7. – P. 799-805.
161. Taylor, S. Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis [Text] / S. Taylor // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2016. – Vol. 171B, № 3. – P. 325-332.
162. Thamby, A. Antipsychotic augmentation in the treatment of obsessive-compulsive disorder [Text] / A. Thamby, T.S. Jaisoorya // *Indian J. Psychiatry*. – 2019. – № 61(Suppl 1). – P. S51-S57.
163. Thompson, P.M. ENIGMA Consortium. ENIGMA and the individual: Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide

[Text] / P.M. Thompson, O.A. Andreassen, A. Arias-Vasquez [et al.] // Neuroimage. – 2017. – Vol. 145, № Pt B. – P. 389-408.

164. Thorsen, A.L. Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies / P. Hagland, J. Radua, D. Mataix-Cols [et al.] // Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging. – 2018. Vol. 3, № 6. – P. 563-571.

165. Uguz, F. Course of obsessive-compulsive disorder during early postpartum period: a prospective analysis of 16 cases [Text] / F. Uguz, K. Gezginc, I.E. Zeytinci [et al.] // Compr. Psychiatry. – 2007. – Vol. 48, № 6. – P. 558-561.

166. Vakhitova, Y.V. Analysis of Antidepressant-like Effects and Action Mechanisms of GSB-106, a Small Molecule, Affecting the TrkB Signaling [Text] / Y.V. Vakhitova, T.S. Kalinina, L.F. Zainullina [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 24. – P. 13381.

167. Verma, L. Enhanced central histaminergic transmission attenuates compulsive-like behavior in mice [Text] / L. Verma, D. Agrawal, N.S. Jain // Neuropharmacology. – 2018. – № 138. – P. 106-117.

168. Wang, Y. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma levels in drug-naïve OCD patients are lower than those in healthy people, but are not lower than those in drug-treated OCD patients [Text] / Y. Wang, C.A. Mathews, Y. Li [et al.] // J. Affect. Disord. – 2011. – Vol. 133, № 1-2. – P. 305-310.

169. Wit de, S.J. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder [Text] / S.J. Wit de, P. Alonso, L. Schwenen [et al.] // Am. J. Psychiatry. – 2014. – Vol. 171, № 3. – P. 340-349.

170. Yadin, E. Spontaneous alternation behavior: an animal model for obsessive-compulsive disorder? [Text] / E. Yadin, E. Friedman, W.H. Bridger // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1991. – Vol. 40, № 2. – P. 311-315.

171. Yaryura-Tobias, J.A. Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder [Text] / J.A. Yaryura-Tobias, F.A. Neziroglu // Arch. Gen. Psychiatry. – 1996. – № 53. – P. 653–654.

172. Zai, G. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder [Text] / G. Zai, P. Arnold, E. Burroughs [et al.] // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. – 2005. – Vol. 134B, № 1. – P. 25-29.

173. Zhang, Z. Brain Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Concentration of the Prefrontal Lobe in Unmedicated Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Research of Magnetic Resonance Spectroscopy [Text] / Z. Zhang, Q. Fan, Y. Bai [et al.] // Shanghai Arch. Psychiatry. – 2016. Vol. 28, № 5. – P. 263-270.