

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-092

Н.Н. Хлебникова, Н.А. Крупина, Е.Ю. Кушнарева

Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс при экспериментальном моделировании депрессивноподобных состояний

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

На двух моделях депрессивноподобного состояния — «поведенческого отчаяния» и экспериментального дофамин-дефицитзависимого МФТП-индуцированного депрессивного синдрома, — а также на модели тревожно-депрессивного состояния, вызываемого у взрослых крыс введением ингибитора дипептидилпептидазы-IV метионил-2(S)-цианопирролидина в раннем постнатальном периоде, симптомы депрессии поведения в тесте принудительного плавания сопровождались повышением уровня кортикостерона в сыворотке крови. Неконкурентный ингибитор пролилэндопептидазы (ПЭП) бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидин на всех моделях проявлял свойства антидепрессанта, предотвращая развитие симптомов депрессии поведения. Ингибитор ПЭП также предотвращал повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс на моделях «поведенческого отчаяния» и тревожно-депрессивного состояния, но не на модели МФТП-индуцированного депрессивного синдрома. Полученные данные свидетельствуют о вовлеченности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в развитие депрессивной симптоматики на указанных моделях.

Ключевые слова: модели депрессивноподобных состояний, тест принудительного плавания, кортикостерон, ингибитор пролилэндопептидазы

N.N. Khlebnikova, N.A. Krupina, E.Yu. Kushnareva

Blood serum corticosterone level in modeling depression-like states in rats

Institute of General Pathology and Pathophysiology, RAMS, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

In two models of depression-like state — «behavioral despair» and experimental dopamine deficit-dependent MPTP-induced depression-like syndrome — as well as in a model of anxiety-depression-like state induced by dipeptidyl peptidase IV inhibitor methionyl-2(s)-cyanopyrrolidine administered in early postnatal period, the symptoms of behavioral depression in rats in the forced swim test were accompanied by the increase of corticosterone level in blood serum. In every model non-competitive prolyl endopeptidase (PEP) inhibitor benzyloxycarbonyl-methionyl-2(S)-cyanopyrrolidine showed antidepressant-like properties preventing the development of depressive-like behavior. PEP Inhibitor also prevented the increase of serum corticosterone level in the models of «behavioral despair» and anxiety-depressive state, but not in the model of MPTP-induced depression-like syndrome. These findings testify for the involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal system in the implementation of depression-like behavior in the specified models of depression-like state.

Key words: models of depression-like states, forced swim test, corticosterone, prolyl endopeptidase inhibitor

В современной биологической психиатрии одним из значимых факторов, приводящих к возникновению заболеваний депрессивного спектра, считаются физические и психоэмоциональные стрессы [13, 22]. Однако специфические нейробиологические механизмы влияния стресса на развитие депрессивной симптоматики до конца не выяснены. Согласно принятой в настоящее время теории, в патогенез аффективных расстройств вовлечены нервная, эндокрин-

ная и иммунная системы, которые находятся в тесном взаимодействии [2, 12].

По сложившемуся мнению, некоторые клинические проявления депрессий могут быть результатом патологического функционирования (гиперактивации) гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС). Примерно у половины больных с диагнозом большое депрессивное расстройство обнаружен повышенный уровень кортизола и АКТГ в плазме крови, увеличенный уровень кортиколиберина в ЦСЖ [24] и десенситизация ГГАС к сигналам отрицательной обратной связи, в основе которой лежит субчувствительность глюкортикоидных рецепторов [15].

Для корреспонденции: Хлебникова Надежда Николаевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН. E-mail: nanikh@yandex.ru

Изучение патогенеза нейроиммуноэндокринного взаимодействия при депрессии до настоящего времени является серьезной проблемой, решение которой связано с необходимостью разработки новых моделей депрессивных состояний, различных по способу индукции. Для исследования связи между стрессом, активностью ГАС и депрессивным поведением используют целый ряд экспериментальных моделей, в той или иной степени удовлетворяющих критериям адекватности клиническому прообразу [2, 18, 25].

Классической широко используемой моделью реактивной депрессии считается «поведенческое отчаяние», возникающее у грызунов в стрессогенной обстановке теста принудительного плавания [10, 11, 16, 19, 21]. «Поведенческое отчаяние» сопровождается увеличением уровня кортикостерона и АКТГ в плазме крови у грызунов [19, 23].

В наших исследованиях разработаны две оригинальные модели депрессии поведения: модель экспериментального дофаминдефицит-зависимого депрессивного синдрома у крыс, вызываемого двухнедельным введением пронеуротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) [6], и модель тревожно-депрессивного состояния у взрослых крыс, вызываемого ранним постнатальным двухнедельным введением ингибитора дипептидиллептидазы-VI (ДПП-IV) [4]. На этих моделях, а также на модели «поведенческого отчаяния» в тесте принудительного плавания по Порсолту ингибитор пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидин проявлял свойства антидепрессанта [1, 3, 8]. Кроме того, на модели МФТП-индуцированного депрессивного синдрома этот ингибитор предотвращал изменение массы стресс-компетентных органов у крыс, что свидетельствовало о наличии у него антистрессорного действия [7]. Известно, что стрессирующие воздействия в раннем постнатальном периоде жизни могут иметь отсроченные последствия на поведенческом и нейроэндокринном уровнях [10]. Эти данные предполагают возможность активации стресс-опосредующих механизмов у крыс с тревожно-депрессивным состоянием, вызванным постнатальным введением ингибитора ДПП-IV, и с МФТП-индуцированным депрессивным синдромом. Мы предположили, что патогенез депрессивноподобного поведения животных на разработанных нами моделях включает нарушение функциональной активности ГАС.

Целью настоящего исследования было:

1) изучение вовлеченности ГАС в развитие депрессивноподобного поведения у крыс на моделях МФТП-индуцированного депрессивного синдрома и тревожно-депрессивного состояния, вызванного постнатальным введением ингибитора ДПП-IV в сравнении с эффектами активации ГАС на классической модели «поведенческого отчаяния»;

2) изучение влияния синтетического неконкурентного ингибитора ПЭП бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидина на уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс с симптомами депрессии поведения на различных моделях депрессивноподобных состояний.

Материалы и методы

Опыты проведены на белых крысах-самцах популяции Вистар. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения РФ №267 от 19.06.2003 г.

В трех сериях экспериментов использовали различные модели депрессии поведения.

В первой серии *стресс-индуцированное депрессивноподобное состояние у крыс* вырабатывали в тесте принудительного плавания по классической методике Порсолта [21]. В первый день каждую крысу на 15 мин помещали в сосуд, заполненный водой (+24—25°C) до отметки на высоте 35 см. В течение первых 5 мин фиксировали длительность пассивного плавания, к которому относили периоды с минимальными движениями, необходимыми для поддержания тела на плаву, и периоды иммобильности, во время которых плавательные движения отсутствовали. Кроме того, оценивали число периодов активного плавания, во время которых животные работали всеми конечностями, пытаясь выбраться из сосуда. Через 24 ч крыс разделяли на три группы: первой группе (n=9) не вводили никаких препаратов (Модель, «М»), второй группе (n=9) за 30 мин до тестирования вводили физиологический раствор (ФР; «ФР+М»), третьей (n=9) — неконкурентный ингибитор ПЭП бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидин (Z-Met-Prd-N, ИНГ; константа ингибирования ПЭП из подкорковых структур по субстрату Z-Ala-Pro-7-амино-4-кумариламиду составляет 4,4 нмоль/л, из коры — 1,4 нмоль/л; синтезирован в ФБГУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН) в дозе 1,0 мг/кг («ИНГ+М»). Все препараты вводили внутрибрюшинно (в/б) в объеме 1,0 мл/кг массы тела животного. Затем животных тестировали в ситуации неизбежного плавания в течение 5 мин.

Во второй серии *экспериментальный дофаминдефицитзависимый депрессивный синдром* моделировали путем системного введения животным пронеуротоксина МФТП (синтезирован в ФБГУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН), специфического в отношении DA-ергических нейронов [7]. Во время эксперимен-

та крыс содержали в клетках индивидуально, только на сухом корме. МФТП вводили животным в/б в дозе 20,0 мг/кг ежедневно в течение 14 дней. Контрольным крысам по той же схеме вводили ФР. Части подопытных и контрольных животных за 30 мин до инъекции МФТП или ФР вводили Z-Met-Prd-N в дозе 1,0 мг/кг, в/б: группы «ИНГ+МФТП» (n=8) и «ИНГ+ФР» (n=8). Остальным животным вводили ФР: группы «ФР+МФТП» (n=7) и «ФР+ФР» (n=7). Развитие симптомов депрессивного синдрома оценивали в батарее тестов [5], одним из которых был модифицированный 10-минутный однодневный тест принудительного плавания. В этом тесте длительность иммобильности характеризовали по коэффициенту иммобильности, определяемому как длительность иммобильности за 1 мин тестирования. Также определяли индекс депрессивности (ИД, отношение числа периодов иммобильности длительностью до 6 секунд к числу периодов активного плавания). Увеличение этих показателей характеризует развитие «поведенческого отчаяния» и биоритмологических нарушений у крыс соответственно.

В третьей серии тревожно-депрессивное состояние у взрослых крыс моделировали путем постнатального введения метионил-2(S)-цианопирролидина — неконкурентного синтетического ингибитора ДП-IV (синтезирован в ФГБУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» РАМН, константа ингибирования по субстрату Gly-Pro-7-амино-4-кумариламиду — 2,7 нмоль/л) [4]. Крысам опытных групп (о) после рождения с 5-го по 18-й день включительно внутрибрюшинно вводили ингибитор в дозе 1,0 мг/кг в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. Контрольным животным (к) по той же схеме вводили ФР. В состав каждой группы входили детеныши из 3—4 пометов. В возрасте 1 мес. крысят отделяли от матери и изучали поведение животных в динамике взросления. В возрасте 2 мес. в тесте принудительного плавания оценивали депрессию поведения животных по показателям длительности иммобильности и величины ИД [3]. По результатам обследования были сформированы 3 группы крыс, каждая из которых состояла из двух подгрупп — опытной и контрольной, сформированных таким образом, чтобы в каждой группе длительность иммобильности и ИД у крыс опытной подгруппы статистически значимо превышали величину указанных показателей у крыс контрольной подгруппы. В течение 10 дней ежедневно животным одной группы вводили классический трициклический антидепрессант имипрамин как препарат сравнения (ИМИ, «EGIS», Венгрия; 10,0 мг/кг, в/б: «к-ИМИ», n=7; «о-ИМИ», n=6), животным второй группы — Z-Met-Prd-N (2,0 мг/кг, в/б: «к-ИНГ», n=8; «о-ИНГ», n=7), животным третьей группы — ФР: «к-ФР», n=8; «о-ФР», n=7). Повторное тестирование плавательно-

го поведения проводили через сутки после прекращения инъекций препаратов.

Интактным контролем для всех экспериментальных моделей депрессивноподобного поведения служили крысы, не подвергавшиеся введению каких-либо препаратов и не участвовавшие в поведенческих тестах (группа «ИНТ», n=14).

Забор крови осуществляли методом декапитации в 1-й и 3-й экспериментальной сериях через 30 мин после окончания плавательного теста, во 2-й серии — через сутки после последнего введения препаратов. Образцы сыворотки хранили при -20°C до момента измерения кортикостерона. Определение уровня кортикостерона проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностического набора EIA-4164 (DRG ELISA, США).

Статистическую обработку результатов проводили по алгоритмам программы «Statistica 7.0». Поскольку критерий Колмогорова—Смирнова отвергал гипотезу о нормальном характере распределения данных, для сравнения нескольких независимых выборок применяли непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскелла—Уоллиса с последующим анализом по непарному непараметрическому U-критерию Манна—Уитни. Для внутригрупповых сравнений попарно связанных переменных использовали ранговый критерий Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Если достигнутый уровень статистической значимости превышал критическое значение, принималась нулевая гипотеза. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M — среднее, SEM — стандартная ошибка среднего.

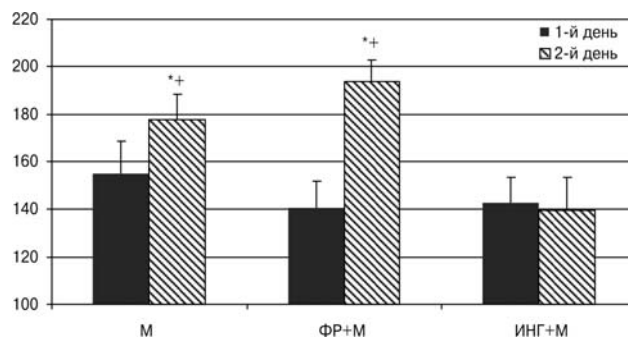


Рис. 1. Длительность плавания (с) при моделировании «поведенческого отчаяния» в классическом тесте принудительного плавания Порсолта.

Темные столбики (1 день) — день выработки «поведенческого отчаяния»; заштрихованные столбики (2 день) — день тестирования «поведенческого отчаяния».

Группы: «М» — модель, без введения препаратов; «ФР+М» — введение ФР за 30 мин до тестирования; «ИНГ+М» — введение ингибитора пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидина за 30 мин до тестирования; «ИНТ» — интактные животные.

* — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим днем; + — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ИНГ+М».

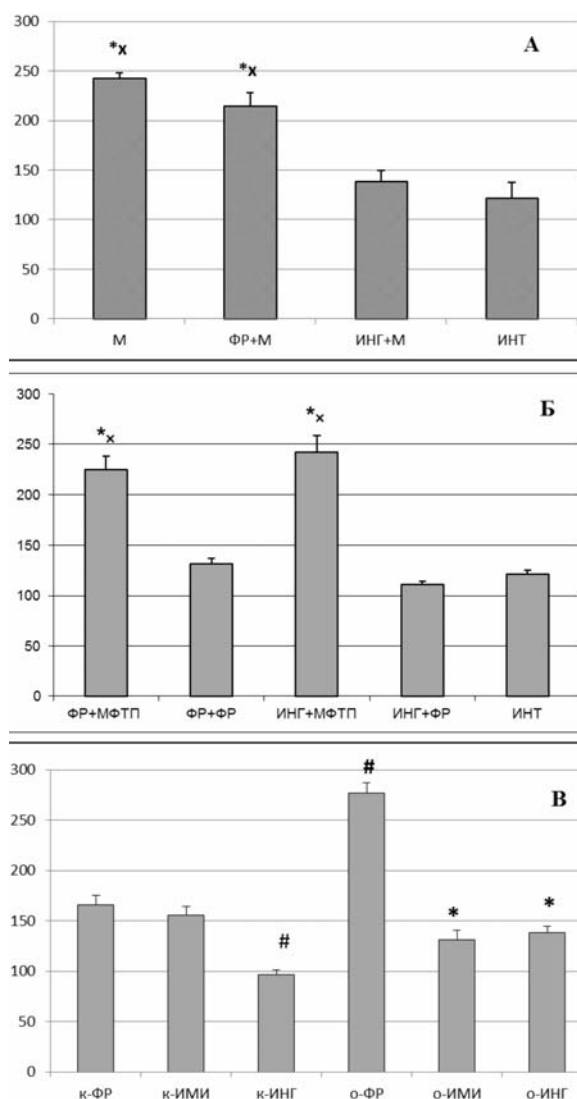


Рис. 2. Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс (нг/мл).
 А. Модель «поведенческого отчаяния». Через 30 мин после окончания тестирования. Группы: «М» — модель, без введения препаратов; «FR+M» — введение FR за 30 мин до тестирования; «ING+M» — введение ингибитора пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-циано-пиirroлидина за 30 мин до тестирования; «ИНТ» — интактные животные. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ING+M»; x — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ИНТ».
 Б. Модель МФТП-индуцированного экспериментального депрессивного синдрома. Через сутки после последнего введения препаратов. Группы: «FR+MФТП» — введение FR за 30 мин до МФТП; «FR+ФР» — введение FR с интервалом 30 мин; «ING+MФТП» — введение ИНГ за 30 мин до МФТП; «ING+ФР» — введение ИНГ за 30 мин до FR; «ИНТ» — интактные животные. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ING+MФТП»; x — $p < 0,05$ по сравнению с группой «ИНТ».
 В. Модель тревожно-депрессивного состояния, вызванного постнатальным введением ингибитора ДПП-IV метионил-2(S)-циано-пиirroлидина. Через 30 мин после окончания тестирования. Подгруппы: к — введение FR в раннем постнатальном периоде; о — введение ингибитора DPP-IV метионил-2(S)-циано-пиirroлидина в раннем постнатальном периоде; ФР — физиологический раствор; ИМИ — имипрамин; ИНГ — ингибитор пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-циано-пиirroлидин. # — $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой «к-ФР»; * — $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой «о-ФР».

Результаты и обсуждение

В первой серии в группе «М» и «М+ФР» наблюдали увеличение длительности пассивного плавания и уменьшение числа периодов активного плавания в день тестирования по сравнению с днем выработки депрессии поведения (рис. 1), что свидетельствовало о развитии у крыс так называемого «поведенческого отчаяния», которое можно рассматривать как модель стресс-реактивной депрессии [20]. Ингибитор ПЭП Z-Met-Prd-N предотвращал появление депрессивной симптоматики, и в день тестирования длительность пассивного плавания в группах «М» и «FR+M» была больше, чем в группе «ING+M» [$H(2, N = 27) = 6,038$, $p = 0,048$]. Выявлена тенденция к снижению числа периодов активного плавания в группах «FR+M» и «М» по сравнению с группой «ING+M» [$H(2, N = 27) = 5,322$, $p = 0,069$].

Уровень кортикостерона в группах «М» и «FR+M» был выше, чем у интактных животных и у животных с введением Z-Met-Prd-N (группа «ING+M») [$H(3, N = 37) = 18,258$, $p = 0,0004$; рис. 2А].

Во второй экспериментальной серии на стадии выраженной депрессии поведения статистически значимые различия между группами выявлены по показателям длительности иммобильности и ИД [$H(3, N = 31) = 7,823$, $p = 0,049$ и $H(3, N = 31) = 8,812$, $p = 0,032$ соответственно]. Значения этих показателей в группе «FR+MФТП» были выше, чем в контрольной группе «FR+ФР» и группе «ING+MФТП» (рис. 3). ИНГ сам по себе не влиял на поведение крыс в тесте принудительного плавания: различий между группами «FR+ФР» и «ING+ФР» не обнаружено. В группе «ING+MФТП» Z-Met-Prd-N предотвращал появление нарушений плавательного поведения у крыс. Длительность иммобильности и ИД в этой группе не отличались от контрольных значений и были снижены по сравнению с группой «FR+MФТП».

Уровень кортикостерона в крови у крыс с депрессивным синдромом в группе «FR+MФТП» был выше, чем у животных в группе «FR+ФР» и у интактных крыс ($H(4, N = 40) = 12,892$, $p = 0,012$; рис. 2Б). Z-Met-Prd-N не влиял на уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс. Значения этого показателя в группах «ING+ФР» и «ING+MФТП» не отличались от соответствующих контролей «FR+ФР» и «FR+MФТП». При этом уровень кортикостерона в группе «ING+MФТП» был значимо выше, чем в группе «ING+ФР».

В третьей серии экспериментов в тесте принудительного плавания субхроническое введение ИМИ или ИНГ не оказывало существенного влияния на

длительность иммобильности и ИД у крыс контрольных групп, а у крыс опытных групп приводило к снижению значений этих показателей по сравнению с предыдущим тестированием. В подгруппе «о-ИНГ» снижение было статистически значимым, в подгруппе «о-ИМИ» — на уровне выраженной тенденции (рис. 4 А,Б). Длительность иммобильности и ИД при повторном тестировании статистически значимо не отличались в подгруппах «к-ИМИ»/«о-ИМИ» и «к-ИНГ»/«о-ИНГ». В подгруппе «о-ФР» величины этих показателей оставались по-прежнему выше контрольных значений в подгруппе «к-ФР».

Уровень кортикостерона в подгруппе «о-ФР» был выше, чем в подгруппе «к-ФР»; в подгруппе «о-ИМИ» — ниже, чем в подгруппе «о-ФР»; в подгруппах «о-ИМИ» и «к-ИМИ», а также в подгруппах «к-ИНГ» и «о-ИНГ» уровень кортикостерона статистически значимо не различался (рис. 2В). На фоне действия ИНГ уровень кортикостерона в подгруппе «о-ИНГ» был ниже, чем в подгруппе «о-ФР», а в подгруппе «к-ИНГ» — ниже, чем в подгруппе «к-ФР». Уровень кортикостерона в подгруппе «ИНТ» был статистически значимо ниже только по сравнению с уровнем гормона в группе «о-ФР» (на рис. 2В данные по группе «ИНТ» не приведены).

Таким образом, на двух экспериментальных моделях депрессивноподобного состояния — «поведенческого отчаяния» и МФТП-индуцированного депрессивного состояния, вызванного вмешательством в развитие организма в раннем постнатальном периоде, различных по способу индукции нарушений поведения у крыс, симптомы депрессии поведения сопровождались повышением уровня кортикостерона в сыворотке крови крыс. Полученные данные прямо свидетельствуют о вовлеченности ГГАС в развитие этих психоэмоциональных нарушений.

Интересно отметить, что в классическом тесте Порсолта уровень кортикостерона в группе с введением ФР был выше, чем у интактных животных, в то время как на моделях МФТП-индуцированного депрессивного синдрома и тревожно-депрессивного расстройства уровень кортикостерона после плавательного теста у крыс контрольных групп, которым вводили ФР, не отличался от значений у интактных животных. Возможно, выявленные различия в эффектах ФР на разных моделях связаны с процедурой субхронического введения препаратов при моделировании указанных состояний. Острый стресс приводит к повышению секреции кортиколиберина в гипоталамусе, хронический — подавляет высвобождение кортиколиберина, что вызывает соответствующие изменения в уровне кортикостерона в крови [14].

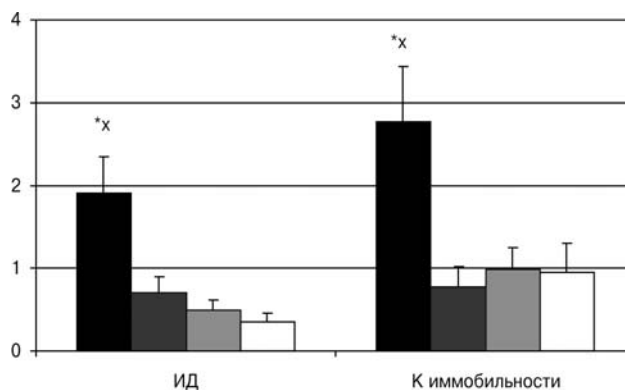


Рис. 3. Показатели плавательного поведения крыс при моделировании МФТП-индуцированного депрессивного синдрома в тесте принудительного плавания. Столбики: черный — группа «ФР+МФТП» (введение ФР за 30 мин до МФТП); темно-серый — группа «ФР+ФР» (введение ФР с интервалом 30 мин); светло-серый — группа «ИНГ+МФТП» (введение ИНГ за 30 мин до МФТП); белый — группа «ИНГ+ФР» (введение ИНГ за 30 мин до ФР). «ИНТ». $p < 0,05$ по сравнению с группой: * — «ФР+ФР»; x — «ИНГ+МФТП»

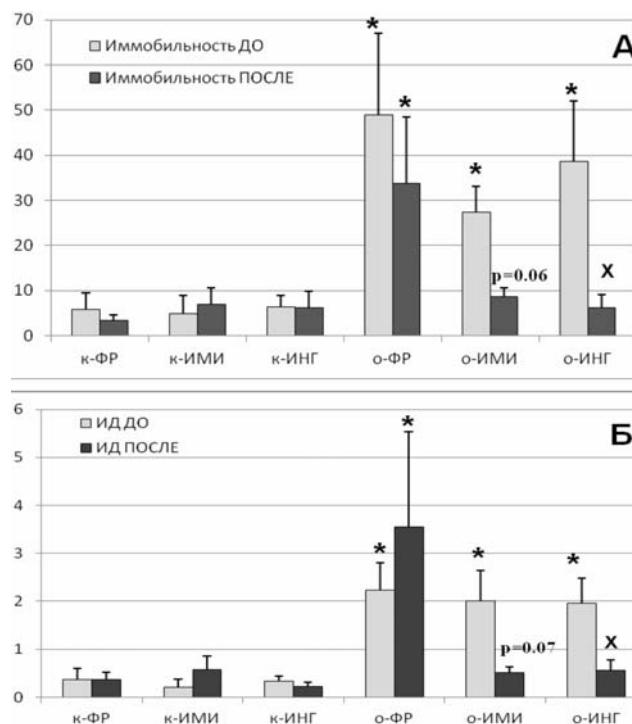


Рис. 4. Показатели плавательного поведения у крыс с тревожно-депрессивным состоянием, вызванным постнатальным введением ингибитора DPP-IV метионил-2(S)-цианопирролидина. А — длительность иммобильности (с); Б — индекс депрессивности (см. в методике). Серые столбики — через 2 мес. после введения ингибитора; темные столбики — после 10-дневного введения антидепрессантов. Подгруппы: к — введение ФР в раннем постнатальном периоде; о — введение ингибитора DPP-IV метионил-2(S)-цианопирролидина в раннем постнатальном периоде; ФР — физиологический раствор; ИМИ — имипрамин; ИНГ — ингибитор пролилэндопептидазы бензилоксикарбонил-метионил-2(S)-цианопирролидин. $p < 0,05$: * — по сравнению с соответствующим контролем; x — по сравнению с предыдущим измерением.

Антидепрессант ИМИ в условиях 10-дневного введения в дозе 10,0 мг/кг, в соответствии с ожидаемым эффектом, уменьшал поведенческие проявления депрессии [26], а также снижал уровень кортикостерона в крови на модели тревожно-депрессивного состояния, индуцированного постнатальным введением ингибитора ДПП-IV. Однако есть данные о том, что ИМИ в тесте принудительного плавания при двукратном введении крысам за 3 ч и 1 ч до тестирования в дозе 30 мг/кг уменьшал относительную длительность «флотирования» (фактически, суммарное время пассивного плавания и иммобильности) и снижал уровень АКТГ, но уровень кортикостерона оставался неизменным в конце тестирования [19]. Авторы работы рассматривают эти данные в контексте представлений о том, что секреция кортикостерона может осуществляться независимо от АКТГ [9], а для снижения уровня кортикостерона ИМИ должен применяться хронически, как это наблюдается в клинике. Полученные нами данные хорошо согласуются с этими представлениями.

В настоящем исследовании обнаружено, что антидепрессивное действие ингибитора ПЭП Z-Met-Prd-N сопровождается снижением повышенного уровня кортикостерона у подопытных крыс до контрольных значений на модели реактивной депрессии по Порсолту и у крыс с тревожно-депрессивным состоянием.

У крыс с МФТП-индуцированным депрессивным синдромом ингибитор ПЭП, напротив, не предотвращал повышение уровня кортикостерона, хотя нормализовал поведение крыс в тесте принудительного плавания. В наших исследованиях мы оценивали изменение только одного гормона стресса — кортикостерона. С учетом развивающихся представлений о том, что секреция кортикостерона может осуществляться независимо от АКТГ [9] и кортиколиберина [23], можно предположить наличие влияния Z-Met-Prd-N на другие мишени — тот же АКТГ, кортиколиберин или их рецепторы. Возможно, что в условиях двухнедельного введения пронеуротоксина МФТП, эффекты которого, как показано в наших исследованиях, включают не только депрессогенное, но и стрессогенное действие, вызывает стойкие пластические изменения в ЦНС, что сопровождается нарушением экспрессии генов стресс-гормонов, например, кортикостерона. В этом случае двухнедельный период действия препаратов со свойствами антидепрессанта может оказаться недостаточным для нормализации уровня кортикостерона и состояния ГГАС. В работе Данна и соавторов [11] приведены интересные свидетельства того, что активация ГГАС при хроническом стрессировании не обязательно находит свое отражение в развитии состояния «поведенческого отчаяния» в тесте принудительного плавания. Можно предполагать,

что антидепрессивное действие Z-Met-Prd-N на модели МФТП-индуцированного депрессивного синдрома не определяется его влиянием на уровень кортикостерона в крови.

Ответ на поставленные вопросы может быть найден в дальнейших исследованиях. В любом случае, полученные данные дают основание предполагать, что антидепрессивное действие Z-Met-Prd-N на некоторых моделях экспериментальных депрессивных состояний осуществляется путем влияния на регуляторные механизмы ГГАС.

Список литературы

1. **Крупина Н.А., Богданова Н.Г., Хлебникова Н.Н.** и др. Влияние ингибитора пролилэндопептидазы бензил-локсикарбонил- метионил- 2(s)-цианопирролидина на депрессивно-подобное поведение крыс в тесте принудительного плавания и активность пролинспецифических пептидаз в структурах мозга // Бюл. exper. биол. — 2012. — Т. 154, №11. — С. 559—563.
2. **Крупина Н.А., Давыдова Т.В., Хлебникова Н.Н.** и др. Аутоантитела к нейромедиаторам в динамике экспериментального депрессивно-подобного состояния у крыс // Патогенез. — 2012. — Т. 10, №3. — С. 22—25.
3. **Крупина Н.А., Кушарева Е.Ю., Хлебникова Н.Н.** и др. Поведенческие изменения у крыс, вызванные ингибитором дипептидилпептидазы IV метионил-2(S)-цианопирролидином: экспериментальная модель тревожно-депрессивного состояния // Бюл. exper. биол. — 2009. — Т. 147, №3. — С. 254—260.
4. **Крупина Н.А., Кушарева Е.Ю., Хлебникова Н.Н.** и др. Экспериментальная модель тревожно-депрессивного состояния у крыс, вызванная введением ингибитора дипептидилпептидазы IV метионил-2(S)-цианопирролидина в раннем постнатальном периоде // Журн. высш. нервн. деят. — 2009. — Т. 59, №3. — С. 360—372.
5. **Крупина Н.А., Орлова И.Н., Крыжановский Г.Н.** Метод интегральной оценки выраженности депрессии поведения у крыс // Журн. высш. нервн. деят. — 1999. — Т. 49. — Вып. 5. — С. 864—875.
6. **Крыжановский Г.Н., Крупина Н.А., Кучеряну В.Г.** Новая модель экспериментального депрессивного синдрома у крыс, вызванного системным введением живым 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) // Журн. высш. нервн. деят. — 1995. — Т. 45, №2. — С. 377—387.
7. **Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А., Богданова Н.Г.** и др. Влияние ингибитора пролилэндопептидазы бензил-локсикарбонил- метионил-2(S)-цианопирролидина на развитие экспериментального депрессивного синдрома у крыс // Бюл. exper. биол. — 2009. — Т. 147, №1. — С. 27—31.
8. **Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А., Богданова Н.Г.** и др. Влияние ингибитора пролилэндопептидазы бензил-локсикарбонил- метионил-2(S)-цианопирролидина на течение экспериментального депрессивного синдрома у крыс // Бюл. exper. биол. — 2013. — Т. 155, №2. — С. 151—155.
9. **Bornstein S.R., Engeland W.C., Ehrhart-Bornstein M., Herman J.P.** Dissociation of ACTH and glucocorticoids // Trends Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 19. — P. 175—180.

10. **Darnaudey M., Maccari S.** Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress // *Brain. Res. Rev.* — 2008. — Vol. 57, №2. — P. 571—585.
11. **Dunn A.J., Swiergiel A.H.** Effects of Acute and Chronic Stressors and CRF in Rat and Mouse Tests for Depression // *Stress, Neurotransmitters, and Hormones: Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1148. — P. 118—126.
12. **Irwin M.R.** Human psychoneuroimmunology: 20 years of discovery // *Brain Behav. Immun.* — 2008. — Vol. 22, №2. — P. 129—139.
13. **Kendler K.S., Gardner C.O.** Dependent stressful life events and prior depressive episodes in the prediction of major depression: the problem of causal inference in psychiatric epidemiology // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 67, №11. — P. 1120—1127.
14. **Lightman S.L.** The neuroendocrinology of stress: a never ending story // *J. Neuroendocrinol.* — 2008. — Vol. 20, №6. — P. 880—884.
15. **Maletic V., Robinson M., Oakes T.** et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // *Int. J. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 61, №12. — P. 2030—2040.
16. **Marks W., Fournier N.M., Kalynchuk L.E.** Repeated exposure to corticosterone increases depression-like behavior in two different versions of the forced swim test without altering nonspecific locomotor activity or muscle strength // *Physiol. Behav.* — 2009. — Vol. 98, №1—2. — P. 67—72.
17. **McEwen B.S.** Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain // *Metabolism.* — 2005. — Vol. 54. — P. 20—23.
18. **Newport D.J., Stowe Z.N., Nemeroff C.B.** Parental depression: animal models of an adverse life event // *Am. J. Psychiatry.* — 2002. — 159. — P. 1265—1283.
19. **Pinter O., Domokos A., Mergl Z.** et al. Do stress hormones connect environmental effects with behavior in the forced swim test? // *Endocr. J.* — 2011. — Vol. 58, №5. — P. 395—407.
20. **Piras G., Giorgi O., Corda M.G.** Effects of antidepressants on the performance in the forced swim test of two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2010. — Vol. 211, №4. — P. 403—414.
21. **Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M.** Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // *Eur. J. Pharmacol.* — 1978. — Vol. 47, №4. — P. 379—391.
22. **Power R.A., Cohen-Woods S., Ng M.Y.** et al. Genome-wide association analysis accounting for environmental factors through propensity-score matching: application to stressful life events in major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2013. — Vol. 162B, №6. — P. 521—529.
23. **Solich J., Palach P., Budziszewska B., Dziedzicka-Wasylewska M.** Effect of two behavioral tests on corticosterone level in plasma of mice lacking the noradrenaline transporter // *Pharmacological Reports.* — 2008. — Vol. 60. — P. 1008—1013.
24. **Southwick S.M., Vythilingam M., Charney D.S.** The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* — 2005. — Vol. 1. — P. 255—291.
25. **Sternner E.Y., Kalynchuk L.E.** Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 34, №5. — P. 777—790.
26. **Szymanska M., Budziszewska B., Jaworska-Feil L.** et al. The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and FKBP51 concentration in prenatally stressed rats // *Psychoneuroendocrinology.* — 2009. — Vol. 34, №6. — P. 822—832.

Поступила 25.10.13

Сведения об авторах:

Крупина Наталья Александровна, д-р биол. наук, лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Кушнарева Екатерина Юрьевна, канд. мед. наук, лаб. общей патологии нервной системы ФГБУ «НИИОПП» РАМН