

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ОТСУТСТВИЕ АНТИДЕПРЕССАНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИГАНДОВ ПОЛИАМИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ УЧАСТКОВ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ НА МОДЕЛЯХ ДЕПРЕССИИ

Л. Я. Зиньковская, Ю. В. Кидин, И. В. Комиссаров, О. Г. Образцова¹

В экспериментах на крысах показано, что в отличие от мелипрамина и мемантина аркаин и частичные модуляторы полиамин-связывающих участков NMDA-рецепторов (спермин и адамантил-содержащие полиамины: ИЭМ-1460, ИЭМ-1490, ИЭМ-1592, ИЭМ-1755) не обнаруживают антидепрессантоподобной активности в тесте принудительного плавания и на модели резерпиновой депрессии. ИЭМ-1460, ИЭМ-1490 и ИЭМ-1592 увеличивают суммарное время иммобилизации в тесте Порсолта, по-видимому, облегчая формирование стресс-индуцируемой депрессии. Предполагается, что “продепрессивное” действие этих соединений реализуется посредством NMDA-рецепторов, имеющих NR1/NR2C и NR1/NR2D субъединичную композицию.

Ключевые слова: антидепрессанты, рецепторы N-метил-D-аспартата, модуляторы NMDA-рецепторов, полиамины, спермин, аркаин, мемантин, депрессия

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие накопились данные, свидетельствующие об участии глутаматергической системы мозга в патогенезе депрессий и механизме действия антидепрессантов [1, 14]. Важным аргументом в пользу такого заключения служит “антидепрессантоподобное” действие многих антагонистов N-метил-D-аспартата (NMDA), выявляемое на экспериментальных моделях стресс-индуцируемой депрессии у грызунов. В тесте принудительного плавания это свойство обнаруживают конкурентные антагонисты NMDA (AP-7, CGP 37849), блокаторы NMDA-рецепторов (дизоцилпин, мемантин), полные и частичные блокаторы глицин-связывающих центров этих рецепторов [1, 14]. Об антидепрессивных свойствах лигандов полиамин-связывающих участков NMDA-рецепторов (NMDA-Rs) известно мало. Установлено, что элипродил проявляет антидепрессантоподобную активность в тесте принудительного плавания, но не у крыс, подвешенных за хвост [10]. Антидепрессантоподобная активность элипродила может быть результатом блокады открытых каналов NMDA-Rs или следствием аллостерической их регуляции. Показано, что ³H-ифенпродил взаимодействует с двумя местами связывания, одно из которых локализовано в канальном домене NR1/NR2B подтипа NMDA-Rs [6].

Цель данного исследования состояла в сопоставлении антидепрессантоподобных эффектов блокаторов и аллостерических модуляторов NMDA-Rs, воздействующих на их полиамин-связывающие участки, с аналогичными эффектами имипрамина и мемантина. Исследовались арка-

ин, конкурентно противодействующий связыванию эндогенных полиаминов [15], спермин и несколько синтезированных в Институте экспериментальной медицины (ИЭМ, Санкт-Петербург) адамантил-содержащих полиаминов, обладающих свойствами “очень быстрых” блокаторов каналов NMDA-Rs [8] и парциальных модуляторов полиаминного участка связывания [2, 3]. Судя по влиянию веществ серии ИЭМ на анальгезирующий и судорожный эффекты NMDA [2], а также по антиамнезирующему их эффекту на разных моделях амнезии [3, 4], ИЭМ-1490¹ и ИЭМ-1592² обладают преимущественно свойствами негативных модуляторов, а спермин, ИЭМ-1460³ ИЭМ-1755⁴ — позитивных.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены в осенне-зимний сезон на белых беспородных крысах массой 160–240 г, содержащихся на обычном рационе и питьевом режиме. Для оценки антидепрессантоподобной активности изучаемых веществ использовали методы принудительного плавания [12] и резерпиновой депрессии [5]. Используя метод Порсолта, до начала опытов каждую особь высаживали в отдельную клетку и по истечении двух часов внутрибрюшинно вводили растворитель (вода дистиллированная) или раствор исследуемого вещества. Спустя 30 мин животное помещали в плавательный бассейн и регистрировали продолжительность каждого периода иммобилизации (“замирания”) и число таких периодов за 6 мин плавания. В двух сериях опытов вещества (10 мг/кг) вводили в течение 12 дней и через сутки исследовали поведение крыс в бассейне. Резерпиновую депрессию воспроизводили внутрибрюшинным введением 4 мг/кг резерпина (рауседил) через 30 мин после введения воды

¹ ИЭМ-1490 — [1Ad-CH₂N⁺H₂-(CH₂)₆-⁺NH₂CH₂-Ad1] · 2Br⁻.

² ИЭМ-1592 — [i-PrMe₂N⁺-(CH₂)₅-⁺NH₂CH₂-Ad1] · 2Br⁻.

³ ИЭМ-1460 — [Me₃N⁺-(CH₂)₅-⁺NH₂CH₂-Ad1] · 2Br⁻.

⁴ ИЭМ-1755 — [H₃N⁺-(CH₂)₅-⁺NH₂-Ad1] · 2Br⁻; (Ad — адамантил, C₁₀H₁₅).

¹ Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии (зав. — проф. И. В. Комиссаров) Государственного медицинского университета, Украина, Донецк, 83003, просп. Ильича, 16.

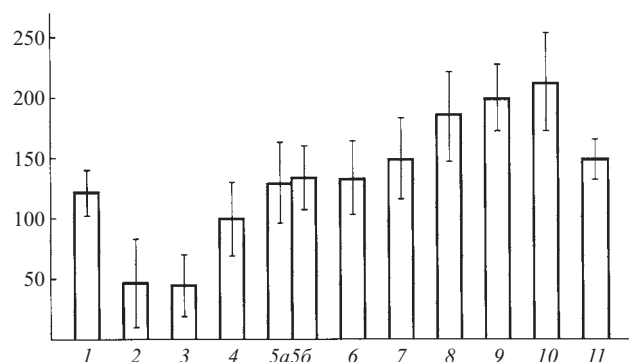


Рис. 1. Изменения суммарного времени иммобилизации крыс в тесте принудительного плавания при однократном введении исследуемых веществ.

По оси ординат — суммарное время, с; по оси абсцисс — исследуемые вещества и дозы: вода (1), имипрамин (2, $p = 0,001$), мемантин (3, $p = 0,0001$), мидантан (4, $p = 0,17$), аркаин в дозе 10 (5a, $p = 0,68$) и 20 (5б, $p = 0,44$) мг/кг, спермин (6, $p = 0,48$), ИЭМ-1755 (7, $p = 0,11$), ИЭМ-1490 (8, $p = 0,001$), ИЭМ-1460 (9, $p = 0,002$), ИЭМ-1592 (10, $p = 0,0001$), глицин (11, в дозе 50 мг/кг; $p = 0,065$). При неуказанной дозе она составляет 10 мг/кг.

(контроль) или раствора исследуемого вещества. Депрессивные эффекты резерпина оценивали спустя 4 ч после его введения [5]. Показателями антидепрессивного действия исследуемых веществ являлись уменьшение вызываемого резерпином птоза, измеряемого в баллах (от 0 до 4), и влияние на двигательную активность животных, которую оценивали числом посещенных квадратов за 3 мин.

В работе использовали спермин (“Aldrich Chemical Company”, США), мелипрамин (EGIS, Венгрия), рауседил (“Телеон Рихтер”, Венгрия), мемантин акатинол (“Merz”, Германия), мидантан (ЛатвБиофарм). Аркаин и соединения серии ИЭМ синтезированы в ИЭМ В. Е. Гмиро. Результаты опытов обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики. Доверительный интервал средних величин определяли при $p = 0,05$, вероятность нулевой гипотезы (P) рассчитывали по программе Medstat.

Таблица 1. Количество иммобилизаций крыс в плавательном тесте за 6 мин

Вещество	Количество животных в группе	Доза, мг/кг	Количество иммобилизаций ($M \pm m$)
Вода	21		$4,0 \pm 0,26$
Имипрамин	11	15	$1,7 \pm 0,47^*$
Мемантин	12	10	$2,6 \pm 0,51^*$
Мидантан	12	10	$3,2 \pm 0,24$
Аркаин	12	10	$3,8 \pm 0,41$
Аркаин	12	20	$3,3 \pm 0,33$
Спермин	11	10	$3,2 \pm 0,35$
ИЭМ-1755	10	10	$3,4 \pm 0,40$
ИЭМ-1490	12	10	$4,6 \pm 0,51$
ИЭМ-1460	11	10	$3,6 \pm 0,43$
ИЭМ-1592	11	10	$3,6 \pm 0,49$
Глицин	11	50	$3,1 \pm 0,34$

* — различие с контролем достоверно при $p = 0,05$.

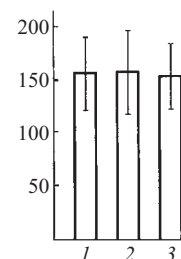


Рис. 2. Суммарное время иммобилизации крыс в тесте принудительного плавания после 12-дневного введения растворителя (1), аркаина (2) и ИЭМ-1490 (3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Имипрамин и мемантин в дозах 15 и 10 мг/кг соответственно, существенно сокращают время иммобилизации в условиях теста принудительного плавания (рис. 1). Их эффект достигается не столько за счет уменьшения продолжительности каждого периода обездвиженности, сколько является результатом уменьшения числа периодов иммобилизации (табл. 1). Структурно близкий к мемантину мидантан (амантадин) в той же дозе обнаруживает лишь тенденцию к антидепрессантоподобному действию. Это соответствует результатам радиолигандных и электрофизиологических исследований, которыми установлено, что активность мидантана на 1,5–2 порядка ниже активности мемантина [11].

Аркаин при однократном введении в дозах 10 и 20 мг/кг не обнаружил антидепрессантоподобной активности (рис. 1). Ее не удается выявить и при ежедневном введении аркаина (10 мг/кг) в течение 12-и дней (рис. 2), хотя известно, что специфическая активность “типичных” и “атипичных” антидепрессантов [5], а также конкурентных и неконкурентных антагонистов NMDA [14] надежнее выявляется в тесте принудительного плавания при многократном введении. Антидепрессантоподобного эффекта в плавательном тесте не вызывают также спермин и адамантил-содержащие полиамины серии ИЭМ ни при однократном (ИЭМ: 1755, 1460, 1490, 1592), ни при многократном (ИЭМ-1490) введении (рис. 1 и 2). Напротив, большинство соединений серии ИЭМ увеличивает суммарное время иммобилизации (рис. 1), демонстрируя “продепрессивную” активность. Такая активность соединений серии ИЭМ может быть результатом аллостерического повышения ими сродства глицин-связывающих участков NMDA-Rs к эндогенному глицину, вследствие чего функциональная активность NMDA-Rs возрастает. Однако спермин, аллостерически повышающий аффинитет глицина к местам его связывания в NMDA-Rs [13], не вызывает продепрессивного эффекта (рис. 1). Глицин демонстрирует выраженную тенденцию к увеличению ($p = 0,065$) суммарного времени (рис. 1), но не изменяет числа периодов иммобилизации (табл. 1).

В отличие от имипрамина, который существенно препятствует развитию вызываемого резерпином блефароспазма и обнаруживает тенденцию к противодействию угнетающему влиянию резерпина на локомоцию, лиганды полиамин-связывающих участков (спермин, аркаин,

ИЭМ-1490) не оказывают влияния на депримирующие эффекты резерпина (табл. 2).

Отсутствие антидепрессантоподобной активности у аркаина, блокирующего полиамин-связывающие участки NMDA-Rs [15], а также у спермина и других частичных модуляторов этих участков свидетельствует о невозможности противодействия названными лигандами развитию депрессивного синдрома на модели резерпиновой депрессии и в тесте принудительного плавания. Однако “очень быстрые” блокаторы каналов NMDA-Rs, к которым принадлежат ИЭМ-1460, ИЭМ-1490 и ИЭМ-1592 [8], могут содействовать развитию стресс-индуцированной депрессии. Эти блокаторы столь быстро диссоциируют от субстрата каналов NMDA-Rs и вновь взаимодействуют с ним, что канал не успевает закрыться и суммарный заряд ионов, перенесенных внутрь нейрона, существенно возрастает [3, 8]. Действуя в качестве позитивных модуляторов канального домена, названные соединения повышают функциональную активность NMDA-Rs, что в условиях модели Порсолта проявляется “продепрессивным” эффектом. Можно предполагать, что этот эффект опосредуется NMDA-Rs, имеющими NR1/NR2C и NR1/NR2D субъединичную композицию. Локализованные внутрисинаптически [7], эти подтипы NMDA-Rs не чувствительны к эндогенным полиаминам [9] и естественно, что блокаторы полиамин-связывающих участков (в том числе аркаин и ИЭМ-1490 при многократном введении) не вызывают антидепрессантоподобного эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Аркаин, спермин и адамантил-содержащие модуляторы полиамин-связывающих участков NMDA-Rs (ИЭМ-1755, ИЭМ-1460, ИЭМ-1490, ИЭМ-1592) при однократном и многократном (аркаин, ИЭМ-1490) введении крысам не обнаруживают антидепрессантоподобной активности в тесте принудительного плавания. Аркаин, спермин и ИЭМ-1490 не эффективны на модели резерпиновой депрессии.

2. ИЭМ-1460, ИЭМ-1490, ИЭМ-1592 увеличивают суммарное время иммобилизации крыс в тесте Порсолта, по-видимому, облегчая развитие стресс-индуцированной депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау, *Усп. физиол. наук*, **30**(1), 39 – 53 (1999).

Таблица 2. Влияние исследуемых веществ на проявления резерпиновой депрессии у крыс

Вещество (доза)	Количество животных в группе	Количество посещенных квадратов	Птоз (в баллах)
H ₂ O + H ₂ O	8	14,1 ± 1,93	0
H ₂ O + резерпин	12	0	4,0
Имипрамин (15 мг/кг) + резерпин	12	1,33 ± 0,68 (<i>p</i> = 0,066)	1,75 ± 0,28 (<i>p</i> = 0,0001)
Аркаин (10 мг/кг) + резерпин	12	0	3,42 ± 0,29 (<i>p</i> = 0,058)
Спермин (10 мг/кг) + резерпин	12	1,33 ± 1,16 (<i>p</i> = 0,26)	3,58 ± 0,26 (<i>p</i> = 0,12)
ИЭМ-1490 (10 мг/кг) + резерпин	12	0	3,75 ± 0,18 (<i>p</i> = 0,18)

2. В. Е. Гмиро, С. Е. Сердюк, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(3), 16 – 20 (2000).
3. В. Е. Гмиро, А. В. Журавский, И. В. Комиссаров, В. Н. Тихонов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(1), 11 – 14 (2002).
4. И. В. Комиссаров, А. В. Журавский, В. Е. Гмиро, *Ж. АМН України*, **9**(2), 238 – 249 (2003).
5. М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, А. И. Полежаева, “*Фармакология антидепрессантов*”, Медицина, Москва (1983).
6. L. L. Coughenour and B. M. Barr, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**(1), 150 – 159 (2001).
7. L. E. Hardingham, V. Fakunaga, and H. Bading, *Nat. Neurosci.*, **5**(5), 405 – 414 (2002).
8. J. W. Johnson, S. M. Antonov, T. A. Blanpied, and J. Li-Smering, *Excitatory Amino Acid and Synaptic Transmission*, H. Wheal and A. Thomson (eds.), Acad. Press, London (1995), P. 99 – 113.
9. T. D. Johnson, *Trends Pharmacol. Sci.*, **17**(1), 22 – 27 (1996).
10. R. T. Layer, P. Popik, T. Olds, and P. Skolnick, *Pharmacol. Biochem.*, **52**, 621 – 627 (1995).
11. C. G. Parsons, G. Quack, I. Bresink, et al., *Neuropharmacology*, **34**(10), 1239 – 1258 (1995).
12. R. D. Porsolt, M. Pichon, and M. Jalfre, *Nature*, **266**(5604), 730 – 731 (1977).
13. D. M. Rock and R. L. Macdonald, *Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.*, **35**, 463 – 482 (1995).
14. P. Skolnick, *Eur. J. Pharmacol.*, **375**(1), 31 – 40 (1999).
15. K. Williams, C. Romano, M. A. Dichter, et al., *Life Science*, **48**, 469 – 498 (1991).

Поступила 18.03.05.

LACK OF ANTIDEPRESANT-LIKE ACTION OF SOME LIGANDS FOR POLYAMINE BINDING SITES OF NMDA RECEPTORS IN MODELS OF DEPRESSION

L. Ya. Zin'kovskaya, Yu. V. Kidin, I. V. Komissarov, and O. G. Obratsova

Donetsk State Medical University, pr. Il'icha 16, Donetsk 83003, Ukraine

Arcaïn and a series of the partial modulators of polyamine binding sites of NMDA receptors (spermine- and adamantyl-containing polyamines IEM-1460, IEM-1490, IEM-1592, IEM-1755) do not display (in contrast to mepiramine and memantine) antidepressant-like action in the forced swimming test and reserpine-induced depression test in rats. Compounds IEM-1460, IEM-1490, IEM-1592 increase the total time of immobilization in the Porsolt test, probably, by facilitating the development of stress-induced depression. It is supposed that the prodepressant activity of these compounds is mediated by NMDA-receptors having NR1/NR2C and NR1/NR2D subunit composition.