

УДК 57.084.1; 616.89; 577.25

РОЛЬ BDNF В ПРОТИВОДЕПРЕССИВНЫХ ЭФФЕКТАХ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

© 2024 г. В. М. Ушакова^{1, 2, *}, Е. А. Зубков¹, А. Ю. Морозова¹, К. А. Павлов¹,
Я. А. Зоркина¹, О. В. Абрамова¹, А. Г. Очнева¹, Член-корреспондент РАН О. И. Гурина¹,
К. Ш. Тарковская¹, А. Н. Иноземцев², Академик РАН В. П. Чехонин^{1, 3}

Поступило 15.07.2024 г.

После доработки 15.08.2024 г.

Принято к публикации 17.08.2024 г.

Электросудорожная терапия (ЭСТ) считается эффективным методом лечения депрессии, который оказывает ряд биологических эффектов, в том числе воздействуя на нейротрофические факторы. В данной работе было проведено исследование влияния ЭСТ на поведение крыс при депрессивно-подобном состоянии, вызванном применением ультразвука переменной частоты (20–45 кГц) и изучен вклад изменения экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) в наблюдаемые эффекты. Результаты исследования подтверждают терапевтический потенциал ЭСТ в нивелировании депрессивно-подобного состояния у грызунов и роль BDNF в данных процессах. В дальнейшем необходимо исследовать связь нейротрофина со структурными изменениями и изучить другие нейротрофические биомаркеры, которые могут быть связаны с развитием депрессивно-подобного состояния и действием терапии.

Ключевые слова: электросудорожная терапия, депрессия, ультразвук, BDNF, крысы

DOI: 10.31857/S2686738924060069

ВВЕДЕНИЕ

Ввиду широкой распространенности психических заболеваний проблема поиска новых и усовершенствования существующих методов терапии является важной задачей современной медицины. Одним из наиболее распространенных психических расстройств является депрессия. Риск развития депрессии в течение жизни составляет

примерно 15–18%, при этом примерно каждый пятый в мире сталкивается в течение жизни хотя бы с одним депрессивным эпизодом [1].

Электросудорожная терапия (ЭСТ) представляет собой эффективный метод лечения ряда психических заболеваний, в том числе тяжелой и лекарственно-устойчивой депрессии [2, 3]. Так, показано, что примерно треть пациентов оказываются устойчивыми к нескольким противодепрессивным препаратам первой линии, и для них наиболее действенным методом лечения считается ЭСТ [4, 5]. Терапия оказывает ряд биологических эффектов, влияя на нейромедиаторные системы мозга, воспалительные и эндокринные факторы, а также нейротрофические системы [6]. Тем не менее для оценки ответа на терапию и снижения побочных эффектов требуется детальное изучение механизмов воздействия и исследование биологических маркеров, связанных с применением ЭСТ. Ранее нами были показаны эффекты воздействия ЭСТ на когнитивные функции лабораторных животных [7].

Целью данной работы стало исследование противодепрессивных эффектов терапии в модели депрессивно-подобного состояния, вызванного

¹Отдел фундаментальной и прикладной нейробиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства Здравоохранения России, Москва, Россия

²Кафедра высшей нервной деятельности, биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*e-mail: ushakovavm@yandex.ru

воздействием ультразвуковых (УЗ) волн переменной частоты, а также определение вклада изменения экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) в наблюдаемые эффекты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на самцах крыс линии Wistar весом 200–250 г. ($n=28$). Животные были разделены на 4 группы: контроль ($n=7$), группа с депрессивно-подобным состоянием, вызванным УЗ (группа УЗ, $n=7$), группа с экспериментальной депрессией, подвергавшаяся воздействию ЭСТ (группа УЗ+ЭСТ, $n=7$) и контрольная группа, подвергавшаяся воздействию ЭСТ (группа К+ЭСТ, $n=7$). Животные содержались при температуре 20–22°C, не инвертированном 12-часовом световом дне, доступе к пище и воде *ad libitum*.

Депрессивно-подобное состояние формировалось путем непрерывного воздействия УЗ волн (20–45 кГц) на протяжении 21 дня при помощи УЗ генератора “Weitech” (Wavre, Belgium). ЭСТ проводилась регулярно в течение 10 дней после формирования депрессивно-подобного состояния при помощи аппарата “ЭСТЕР” (ТРИМА, Россия). Для терапии использовались следующие параметры стимуляции: сила тока 70 мА, частота импульсации 50 Гц, длительность стимулов 500 мсек. После воздействия животное впадало в последовательный тонико-клонический судорожный припадок, длящийся примерно 30 сек.

Поведенческие тесты проводились в интервале с 10 до 14 часов. Поведение животных регистрировалось при помощи видеокамеры и анализировалось при помощи программы RealTimer (Open Science, Россия).

Уровень ангедонии грызунов оценивали в тесте “Предпочтение раствора сахарозы”. Лабораторным крысам предъявляли 2 поилки в условиях свободного выбора: с раствором сахарозы (1%) и раствором питьевой воды. Поилки меняли местами для исключения предпочтения места. Спустя 24 часа оценивался объем выпитой жидкости, индекс предпочтения сахарозы рассчитывался по формуле: $V_c / (V_c + V_v) * 100\%$, где V_c — объем выпитого раствора сахарозы, V_v — объем выпитой воды.

В тесте принудительного плавания по Порсолту каждое животное помещалось в емкость, заполненную водой до отметки на высоте 30 см на 8 минут (t воды 24°C). Высота сосуда составляла 40 см, диаметр — 31 см. В течение последних 6 минут эксперимента регистрировали продолжительность активного и пассивного плавания, а также длительность неподвижности (иммобильности).

Количественное определение мРНК гена *BDNF* проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Экспрессия

определялась в гиппокампе и стриатуме экспериментальных животных. Для получения образцов мозга грызуны подвергались наркотизации парами диэтилового эфира с последующей декапитацией. Полученные образцы хранили при температуре –70°C. ПЦР в реальном времени проводилась согласно протоколу, описанному ранее [8]. В качестве гена сравнения был использован ген *GAPDH*. Относительная экспрессия исследуемого гена определялась по формуле $2^{-\Delta\Delta Ct} \pm 2^{\pm SEM\Delta Ct}$.

Для статистического анализа данных была использована программа *jamovi* (версия 2.3.21). Нормальность распределения определялась при помощи критерия Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные были проанализированы при помощи ANOVA критерия с последующим множественным сравнением по Тьюки и представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего (SEM). Для оценки корреляций был использован корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмана. Данные считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки наличия депрессивно-подобных симптомов у группы, подвергавшейся воздействию УЗ, и определения эффективности ЭСТ были проведены тесты, направленные на оценку депрессивно-подобной компоненты поведения. При анализе результатов поведения критерий Шапиро–Уилка показал нормальность распределения исследуемых выборок ($p > 0.05$). В тесте “Предпочтение раствора сахарозы” статистически значимых межгрупповых различий в показателе индекса предпочтения сахарозы, отражающего состояние ангедонии у животных, получено не было ($F=1.52$, $p=0.256$) (Рис. 1).

В тесте “Принудительное плавание по Порсолту” были выявлены статистически значимые различия ($F=3.47$, $p < 0.05$) (рис. 2). У группы с моделированным депрессивно-подобным состоянием наблюдалось значимое увеличение длительности иммобильности ($p < 0.05$), что может отражать депрессивно-подобное поведение. Применение ЭСТ восстановило увеличенные показатели иммобильности до контрольного уровня ($p < 0.01$), что свидетельствует об антидепрессанто-подобном эффекте терапии. Использование стимуляции у контрольных животных не привело к выраженному изменению поведения.

При оценке результатов молекулярно-генетического анализа критерий Шапиро–Уилка также показал нормальность распределения ($p > 0.05$). Статистически значимых различий в уровне экспрессии мРНК *BDNF* в стриатуме получено не было ($F=3.13$, $p=0.081$) (табл. 1). В то же время в гиппокампе

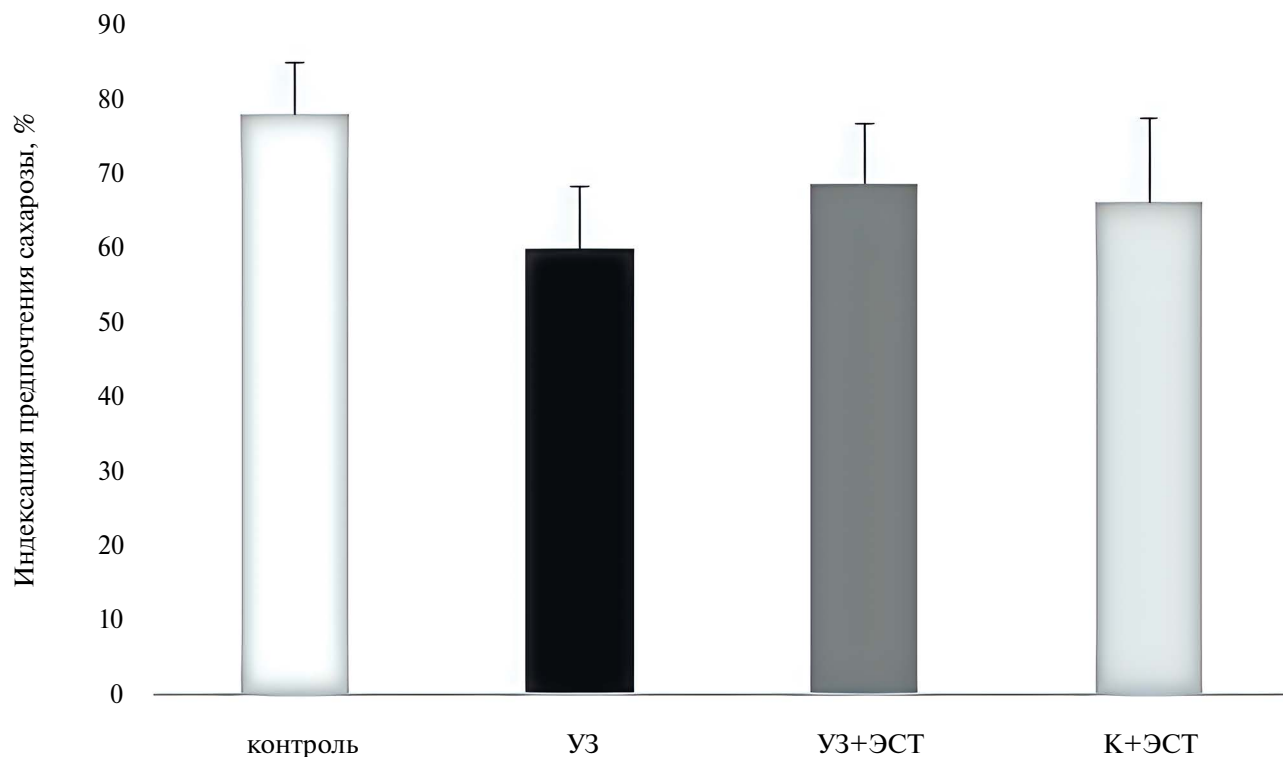


Рис. 1. Оценка поведенческих эффектов ЭСТ в тесте “Предпочтение раствора сахарозы”. Различия индекса предпочтения раствора сахарозы (%) в тесте.

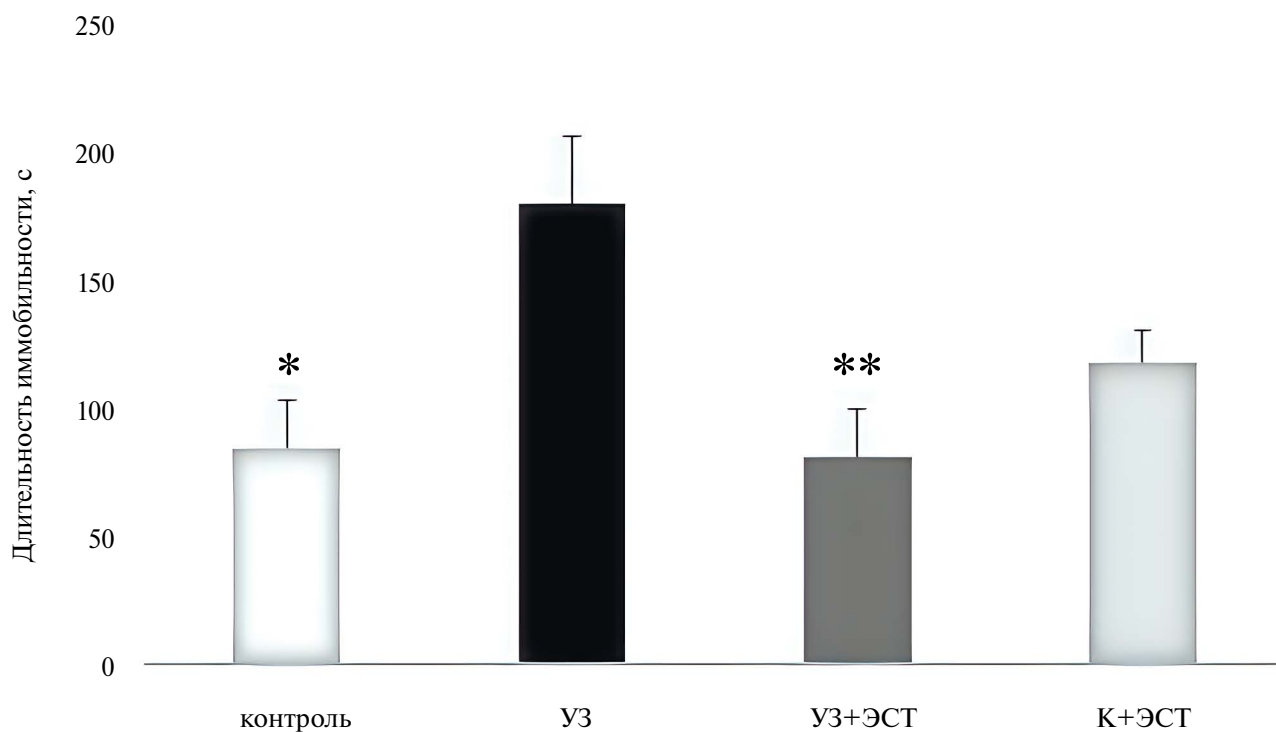


Рис. 2. Оценка поведенческих эффектов ЭСТ в тесте “Принудительное плавание по Порсолту”. Различия длительности иммобильности (с) в тесте. * – отличия от УЗ группы; * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$.

Таблица 1. Изменение экспрессии гена *BDNF* в стриатуме и гиппокампе крыс при воздействии УЗ и ЭСТ

Группы	Экспрессия мРНК <i>BDNF</i> в стриатуме	Экспрессия мРНК <i>BDNF</i> в гиппокампе
Контроль	1.247 (0.51–2.6)	1.157 (0.37–2.43)
УЗ	0.586 (0.46–1.98)	0.371 (0.25–1.38)
УЗ+ЭСТ	2.685 (1.99–4.14)	1.861** (1.27–3.56)
К+ЭСТ	2.001 (1.29–3.41)	1.361 (0.43–2.44)

** – $p<0.01$.

наблюдались выраженные межгрупповые отличия ($F=29.75$, $p<0.001$). Несмотря на то, что значимой разницы между экспрессией *BDNF* в группе УЗ и контроля обнаружено не было, средние значения экспрессии в контрольной группе превышали подобные показатели в группе с депрессивно-подобным состоянием более чем в 2 раза (табл. 1).

Применение ЭСТ вызвало значимый рост экспрессии *BDNF* в гиппокампе крыс, подвергавшихся воздействию УЗ ($p<0.01$). Изменения экспрессии в гиппокампе коррелировали с таковыми в стриатуме ($\rho=0.721$). Также наблюдалась слабо выраженная корреляция уровня мРНК *BDNF* в гиппокампе и с поведением: данные положительно коррелировали с индексом предпочтения раствора сахарозы ($\rho=0.569$) и отрицательно с длительностью иммобильности ($\rho=-0.433$). Эти результаты могут указывать на вклад изменения экспрессии гена в наблюдаемые поведенческие эффекты и на роль *BDNF* в терапевтическом действии ЭСТ.

Многие исследователи связывают положительные эффекты ЭСТ с влиянием на синаптическую пластичность в головном мозге и нейрогенез [9, 10]. Ввиду ключевой роли *BDNF* в данных процессах [11], активирующее влияние стимуляции на нейротрофин может опосредовать и структурные изменения. Снижение уровня *BDNF* и атрофия лимбических структур мозга сопровождается депрессивными расстройствами [12], а воздействие ЭСТ на людей и животных активирует нейротрофические системы [3]. Кроме того, повышение уровня *BDNF* наблюдается и при терапии антидепрессантами, например, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [13]. Это косвенно может подтверждать связь изменения экспрессии *BDNF* именно с противодепрессивными эффектами терапии.

Таким образом, наблюдаемые нами поведенческие эффекты ЭСТ могут быть опосредованы активацией структурных изменений головного мозга за счет увеличения уровня *BDNF*. В дальнейшем необходимо изучить влияние УЗ и ЭСТ на пластические процессы головного мозга крыс, а также исследовать роль других нейротрофических биомаркеров в эффектах стимуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе были показаны противодепрессивные эффекты ЭСТ в модели воздействия УЗ волн переменной частоты. Подобное положительное влияние терапии может быть связано с активацией *BDNF* в головном мозге. Полученные данные вносят вклад в понимание механизмов действия терапии и подтверждают роль *BDNF* в оказываемых лечебных эффектах.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета института учреждения. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Условия содержания и проведение всех экспериментальных процедур осуществлялись в соответствии с Директивой 2010/63/EU от 22 сентября 2010 года. Протоколы с использованием животных были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ ПН им. В.П. Сербского” Минздрава России (протокол №1 от 19.10.2023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malhi G.S., Mann J.J. Depression // Lancet. 2018. Vol. 392. P. 2299–2312.
2. Kellner C.H., Kaicher D.C., Banerjee H., et al. Depression severity in electroconvulsive therapy (ECT)

- versus pharmacotherapy trials // *The journal of ECT*. 2015 Vol. 31. P. 31–33.
3. *Kritzer M.D., Peterchev A.V., Camprodon J.A.* Electroconvulsive Therapy: Mechanisms of Action, Clinical Considerations, and Future Directions // *Harvard review of psychiatry*. 2023. Vol. 31, N 3. P. 101–113.
 4. *Réus G.Z., de Moura A.B., Borba L.A., et al.* Strategies for Treatment-Resistant Depression: Lessons Learned from Animal Models // *Molecular neuropsychiatry*. 2019. Vol. 5, N 4. P. 178–189.
 5. *Subramanian S., Lopez R., Zorumski C.F., et al.* Electroconvulsive therapy in treatment resistant depression // *Journal of the neurological sciences*. 2022. Vol. 434:120095.
 6. *Maffioletti E., Carvalho Silva R., Bortolomasi M., et al.* Molecular Biomarkers of Electroconvulsive Therapy Effects and Clinical Response: Understanding the Present to Shape the Future // *Brain sciences*. 2021. Vol. 11, N 9: 1120.
 7. *Ушакова В.М., Zubkov E.A., Морозова А.Ю., и др.* Влияние электросудорожной терапии на когнитивные функции крыс при депрессивно-подобном состоянии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017. Т. 163. № 5. С. 549–552.
 8. *Морозова А.Ю., Zubkov E.A., Кошкин Ф.А., и др.* Экспрессия генов, кодирующих серотониновые рецепторы и SERT в различных структурах мозга у стрессированных хроническим воздействием ультразвука крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 156. № 9. С. 291–294.
 9. *Chen F., Danladi J., Wegener G., et al.* Sustained Ultrastructural Changes in Rat Hippocampal Formation After Repeated Electroconvulsive Seizures // *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2020. Vol. 23, N7. P. 446–458.
 10. *Giacobbe J., Pariante C.M., Borsini A.* The innate immune system and neurogenesis as modulating mechanisms of electroconvulsive therapy in pre-clinical studies // *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2020. Vol. 34, N10. P. 1086–1097.
 11. *Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., et al.* BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity // *Cellular and molecular neurobiology*. 2018. Vol. 38, N3. P. 579–593.
 12. *Duman R.S., Deyama S., Fogaça M.V.* Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants // *The European journal of neuroscience*. 2021. Vol. 53, N1. P. 26–139.
 13. *Björkholm C., Monteggia L.M.* BDNF — a key transducer of antidepressant effects // *Neuropharmacology*. 2016. Vol. 102. P. 72–79.

THE ROLE OF BDNF IN THE ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY

**V. M. Ushakova^{a, b}, E. A. Zubkov^a, A. Yu. Morozova^a, K. A. Pavlov^a,
Ya. A. Zorkina^a, O. V. Abramova^a, A. G. Ochneva^a,
Corresponding Member of RAS O. I. Gurina^a, K. Sh. Tarkovskaya^a,
A. N. Inozemtsev^b, Academician of the RAS V.P. Chekhonin^{a, c}**

^a*Department of Basic and Applied Neurobiology, V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the RF Ministry of Public Health, Moscow, Russian Federation*

^b*Department of Higher Nervous Function, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

^c*Department of Medical Nanobiotechnologies, The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation*

*e-mail: ushakovvm@yandex.ru

Electroconvulsive therapy (ECT) is an effective treatment method for depression therapy. It produces a number of biological effects, including neurotrophic factors regulation. In the present paper, we investigated the ECT response in depressed rats subjected to the variable frequency ultrasound (20–45 kHz) and examined the contribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression changes to the observed effects. The obtained results reflect the therapeutic potential of ECT for the treatment of depressive-like state in rodents and indicate the role of BDNF in these processes. In the future research, it is necessary to investigate the relationship between neurotrophin and structural changes and to study other neurotrophic biomarkers that may be associated with the development of depression-like state and the therapy response.

Keywords: electroconvulsive therapy, depression, ultrasound, BDNF, rats