

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-3-407-416

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР, СОРБИРОВАННЫЙ НА ПОЛИЛАКТИДНЫХ НАНОЧАСТИЦАХ, ПОКРЫТЫХ ПОЛОКСАМЕРОМ 188, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ АНТИДЕПРЕССАНТ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА НЕЙРОЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ

Н.А.Д. БИНТИ РАЗЛАН¹, М.Ю. КАПИТОНОВА¹, С.Б. ТАЛИП¹, Н. РАМЛИ¹, И.Б. БРОХИ¹, Т.М. НВЕ², Р.Н. АЛЮТДИН^{3,4}

¹ Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Кота Самархан, Малайзия

² Королевский колледж медицины, Университет ЮниКЛ, Ипох, Малайзия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

⁴ Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

Цель: изучить влияние мозгового нейротрофического фактора, сорбированного на полилактидных наночастицах, покрытых полоксамером 188 (brain-derived neurotrophic factor – BDNF), на экспериментальную депрессию, не связанную со стрессом, у мышей.

Материал и методы: эксперимент проведён на тридцати шести мышах линии C57BL/6 массой 20-25 г, у которых моделировалась резерпин-индуцированная депрессия. Животные были разделены на три группы, получавшие внутривенно: I группа – физиологический раствор (отрицательный контроль), II группа – традиционный антидепрессант флуоксетин (положительный контроль) и III группа – BDNF (экспериментальная группа). В конце эксперимента проведены поведенческие тесты (открытое поле, предпочтение сахарозы, принудительное плавание) и измерена концентрация кортикостерона в крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Проведён имидж-анализ гистологических изменений надпочечников и тимуса. Все результаты были статистически обработаны с использованием программного обеспечения SPSS 27.0.1.

Результаты: у животных экспериментальной группы наблюдались статистически значимо меньший уровень кортикостерона в крови ($p < 0,01$), существенные положительные изменения поведения в тестах открытое поле (пройденное расстояние, количество задних стоек, частота мочеиспускания и дефекации, $p < 0,01$) и предпочтения сахарозы ($p < 0,01$), а также большую продолжительность активной фазы в тесте принудительного плавания ($p < 0,01$), чем у животных группы отрицательного контроля. У мышей экспериментальной группы также обнаружено статистически значимое снижение объёмной плотности пучковой зоны коры надпочечников ($p < 0,05$), а также площади её спонгиозитов и их ядер ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор, в то время как между группой отрицательного и положительного контроля различия по данным параметрам были статистически не значимы. В тимусе животных экспериментальной группы отмечено статистически значимо более высокое корково-мозговое соотношение по сравнению с группой отрицательного ($p < 0,01$) и положительного ($p < 0,05$) контролей и более низкая объёмная плотность макрофагов с апоптозными тельцами ($p < 0,05$) и по сравнению с группой отрицательного контроля, которая между контрольными группами статистически значимо не различалась.

Заключение: исследование показало эффективность лечения моделируемой депрессии BDNF, по ряду показателей сопоставимую с традиционным антидепрессантом флуоксетином (поведенческие тесты, уровень снижения кортикостерона в крови), а по другим показателям – превышающую её (гиперплазия пучковой зоны коры надпочечников, и гипертрофия её клеток, а также уровень иммуносупрессивных изменений в тимусе). Таким образом, с учётом полученных данных, BDNF можно рассматривать как потенциальное средство для лечения депрессии у человека.

Ключевые слова: BDNF, PLGA, депрессия, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось.

Для цитирования: Бинти Разлан НАД, Капитонова МЮ, Талип СБ, Рамли Н, Брохи ИБ, Нве ТМ, Алютдин РН. Мозговой нейротрофический фактор, сорбированный на полилактидных наночастицах, покрытых полоксамером 188, как потенциальный антидепрессант, воздействующий на нейроэндокринную систему при экспериментальной депрессии. *Вестник Авиценны*. 2024;26(3):407-16. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-407-416>

NANOPARTICULATE BDNF AS A POTENTIAL ANTIDEPRESSANT VIA NEUROENDOCRINE MECHANISMS IN EXPERIMENTAL MODEL OF DEPRESSION

N.A.D. BINTI RAZLAN¹, M. KAPITONOVA¹, S.B. TALIP¹, N. RAMLI¹, I.B. BROHI¹, T.M. NWE², R.N. ALYAUTDIN^{3,4}

¹ Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Malaysia

² Royal College of Medicine, UniKL, Ipoh, Malaysia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Scientific Center of Expertise of Medical Products, Moscow, Russian Federation

Objective: To study the effect of a nanoparticulate brain-derived neurotrophic factor with surfactant (BDNF) on the modeled depression not associated with stress in mice.

Methods: Thirty-six C57BL/6 mice weighing 20-25 g were included in the study with reserpine-induced depression. The animals were divided into three groups: Group 1 – negative control, involving animals treated with normal saline, Group 2 – positive control involving animals treated with a traditional antidepressant fluoxetine, and Group 3 – experimental, treated with nanoparticulate BDNF with a surfactant. Open field, sucrose

preference, and forced swimming tests were applied in the study, and the ELISA method was used to determine the corticosterone level in the serum. Digital morphometry of the adrenal cortex and thymus was done. SPSS 27.0.1 software was used for statistics, with a $p < 0.05$ level of significance.

Results: The mice of the BDNF and fluoxetine groups exhibited meaningfully lower levels of serum corticosterone ($p < 0.01$), and considerable improvements in the open field, sucrose preference, and forced swimming tests ($p < 0.01$) than the animals of the normal saline group. Digital morphometry showed a meaningful reduction in the share of the zona fasciculata in the adrenal gland, the area of its cells, and their nuclei in the BDNF group compared to the animals treated with normal saline ($p < 0.05$). In contrast, the difference between the fluoxetine and normal saline groups was insignificant. A meaningfully higher thymic cortex-medulla ratio was noted in the mice of the BDNF group compared to the normal saline ($p < 0.01$) and fluoxetine ($p < 0.05$) groups, and a lower percentage of macrophages with apoptotic bodies compared to normal saline ($p < 0.01$) and fluoxetine groups ($p < 0.05$), which was not significantly different between the fluoxetine and normal saline groups.

Conclusion: Nanoparticulate BDNF with a surfactant shows the efficacy of treatment of modeled depression comparable with the traditional antidepressant fluoxetine, as evidenced by behavioral tests, decreased corticosterone levels, or even exceeding it, as shown by significantly reduced hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal gland and of its cells, as well as reduced immunosuppressive changes in the thymus (higher corticomedullary ratio, lower volume density of the tingible body macrophages). These results underscore the potential of nanoparticulate BDNF as a treatment for depression not associated with stress.

Keywords: BDNF, PLGA, depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

For citation: Binti Razlan NAD, Kapitonova M, Talip SB, Ramli N, Brohi IB, Nwe TM, Alyautdin RN. Mozgovoy neyrotroficheskiy faktor, sorbirovanny na polilaktidnykh nanochastitsakh, pokrytykh poloksamerom 188, kak potentsial'nyy antidepressant, vozdeystvuyushchiy na neyroendokrinnuyu sistemu pri eksperimental'noy depressii [Nanoparticulate BDNF as a potential antidepressant via neuroendocrine mechanisms in experimental model of depression]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(3):407-16. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-3-407-416>

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства являются актуальной проблемой современного здравоохранения во всём мире, что обусловлено постоянным ростом заболеваемости, тяжёлыми личными страданиями пациентов, риском самоубийств и значительной финансовой нагрузкой на общественное здравоохранение, вызванной длительной нетрудоспособностью пациентов. На сегодняшний день около 280 миллионов человек страдает данным недугом, что делает его самым частым неврологическим расстройством и одной из наиболее частых причин смерти. По данным ВОЗ, к 2030 году депрессивные расстройства поднимутся на I место по такому показателю, как бремя болезней, с III места, которое они занимали в 2008 году. Лечение депрессий остаётся большой проблемой современной медицины, поскольку около 70% больных оказываются рефрактерными к медикаментозному лечению [1-5].

Считается, что в развитии депрессии большую роль играют нейротрофины, важнейший среди которых – BDNF [6]. С ним связаны нейрогенез, выживаемость и регенерация нейронов, их синаптическая пластичность, а также миелинизация нервных волокон, которые реализуются при его связывании с рецепторами TrkB [7-11]. Он задействован в процессах обучения, памяти, реакция на боль и стресс [12-15].

В соответствии с нейротрофической теорией депрессии стрессорные факторы внешней среды вызывают снижение синтеза BDNF и нарушение BDNF/TrkB сигналинга в отделах мозга, реализующих когнитивные функции и регуляцию настроения, что приводит к дефициту нейрогенеза и нейропластичности, снижению синаптической пластичности, нарушению синаптической передачи и усиливает дегенерацию нейронов. Эти нарушения приводят к появлению структурных изменений головного мозга, в частности, атрофии префронтальной коры и гиппокампа, что ложится в основу депрессивных расстройств [16-22].

Очевидно, что BDNF может быть эффективно использован при лечении клинической депрессии и других хронических заболеваний нервной системы, однако, будучи крупной белковой молекулой, он не проникает через гематоэнцефалический барьер. Полимерные наночастицы, такие как PLGA, являются средством доставки BDNF в головной мозг [23].

INTRODUCTION

Depressive disorders are a big problem of modern health-care worldwide, which is due to the constant increase in morbidity, severe personal sufferings of patients, the risk of suicide, and a significant financial burden on public healthcare caused by long-term disability of patients. Today, about 280 million people suffer from this disease, which makes it the most common neurological disorder and one of the most common causes of death. According to WHO, by 2030, depressive disorders will rise from 3rd place as a disease burden, which they occupied in 2008, to 1st place. Treatment of depression remains a significant problem of modern medicine since about 70% of patients are refractory to drug treatment [1-5].

It is believed that neurotrophins, the most important of which is BDNF, play a major role in the development of depression [6]. Neurogenesis, survival, and regeneration of neurons, their synaptic plasticity, and myelination of nerve fibers are associated with BDNF, which binds to the TrkB receptors [7-11]. BDNF is involved in learning, memory, pain, and stress responses [12-15].

According to the neurotrophic theory of depression, environmental stressors decrease BDNF synthesis and disrupt BDNF/TrkB signaling in brain regions involved in cognitive function and mood regulation, resulting in deficits in neurogenesis and neuroplasticity, reduced synaptic plasticity, impaired synaptic transmission, and increased neuronal degeneration. These impairments result in structural changes in the brain, particularly atrophy of the prefrontal cortex and hippocampus, which underlie depressive disorders [16-22].

BDNF can effectively treat clinical depression and other chronic diseases of the nervous system. However, being a large protein molecule, it does not penetrate the blood-brain barrier. Polymer nanoparticles like PLGA may deliver BDNF to the brain [23].

At the same time, there is evidence [6] that selective serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine, do not increase BDNF levels in the blood even if the clinical effect is achieved, and therefore it cannot be used as an indicator of the severity