

doi: 10.25005/2074-0581-2024-26-1-57-66

## ВЛИЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ

Н.А.Д. РАЗЛАН<sup>1</sup>, М.Ю. КАПИТОНОВА<sup>1</sup>, Р.Н. АЛЮТДИН<sup>2,3</sup>, С.Б. ТАЛИП<sup>1</sup>, Н. РАМЛИ<sup>1</sup>, Т.М. НВЕ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак, Кота Самархан, Малайзия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Королевский колледж медицины, Университет ЮниКЛ, Ипох, Малайзия

**Цель:** изучить влияние моделированной депрессии, не связанной со стрессом, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГНС) у мышей.

**Материал и методы:** эксперименты проведены на 24 мышах породы C57BL/6 весом 20-25 г, разделённых на 2 группы: экспериментальная группа включала животных, которым производилось моделирование депрессии введением резерпина; контрольной группе вместо резерпина вводили физиологический раствор. По окончании эксперимента выполнены поведенческие тесты (открытое поле, предпочтение сахарозы, принудительное плавание), измерена концентрация кортикостерона в крови методом ELISA, произведён имидж-анализ гистологических изменений в надпочечнике и тимусе. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы SPSS 27.0.1; различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты:** у животных экспериментальной группы по сравнению с животными контрольной группы отмечен статистически значимо более высокий уровень кортикостерона в крови ( $p < 0,01$ ), значимые изменения поведения в тесте открытое поле (пройденное расстояние, количество вертикальных стоек, количество болюсов,  $p < 0,01$ ), снижение предпочтения сахарозы ( $p < 0,01$ ) и сокращение активной фазы в тесте принудительного плавания ( $p < 0,01$ ). Кроме того, у мышей экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой обнаружено статистически значимое увеличение удельной площади сетчатой зоны коры надпочечников ( $p < 0,05$ ), а также площади спонгиоцитов и их ядер в ней ( $p < 0,05$ ). В тимусе животных экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой отмечено статистически значимое уменьшение корково-мозгового соотношения ( $p < 0,01$ ); а также увеличение удельной площади макрофагов, захвативших апоптозные тельца ( $p < 0,01$ ), по сравнению с контрольными животными.

**Заключение:** моделированная депрессия у мышей, не связанная со стрессом, глубина которой оценивалась поведенческими реакциями, вызывала активацию ГНС, проявляющуюся повышением уровня кортикостерона, гиперплазией сетчатой зоны коры надпочечников, гипертрофией спонгиоцитов и их ядер в ней, а также микроскопическими изменениями в тимусе, свидетельствующими об ассоциированной иммуносупрессии. Таким образом, исследование показало, что, наряду с хорошо известным феноменом развития депрессии на фоне хронического стресс-ассоциированного повышения активности ГНС, имеет место обратный механизм, приводящий к активации ГНС при развитии депрессии, не связанной со стрессом, который необходимо учитывать при выработке новых подходов к лечению депрессии.

**Ключевые слова:** депрессия, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, кортикостерон, иммунная система, мыши.

**Для цитирования:** Разлан НАД, Капитонова МЮ, Алютдин РН, Талип СБ, Рамли Н, Нве ТМ. Влияние экспериментальной депрессии на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. *Вестник Авиценны*. 2024;26(1):57-66. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-57-66>

## EXPERIMENTAL DEPRESSION-MODULATED ACTIVATION PATTERN OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS

N.A.D. RAZLAN<sup>1</sup>, M. KAPITONOVA<sup>1</sup>, R.N. ALYAUTDIN<sup>2,3</sup>, S.B. TALIP<sup>1</sup>, N. RAMLI<sup>1</sup>, T.M. NWE<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan, Malaysia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Scientific Center of Expertise of Medical Products, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Royal College of Medicine, UniKL, Ipoh, Malaysia

**Objective:** To study the effect of modelled depression not associated with stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal system (HPAS) in mice.

**Methods:** The experiment was conducted on the twenty-four C57BL/6 mice weighing 20-25 g, divided into two groups: an experimental one, involving animals with reserpine-induced depression, and a control one, the animals of which were administered normal saline instead of reserpine solution. At the end of the experiment, behavioral tests were performed (open field, sucrose preference, forced swimming), and the corticosterone concentration in blood was measured using ELISA. Image analysis of histological changes in the adrenal gland and thymus was performed. All results were statistically processed using SPSS 27.0.1 software, with  $p < 0.05$  indicating the significance of differences.

**Results:** Animals of the experimental group showed a significantly higher level of corticosterone in the blood ( $p < 0.01$ ), significant changes in behavior in the open field test (distance traveled, rearing, frequency of urination and defecation,  $p < 0.01$ ), reduced sucrose preference ( $p < 0.01$ ) and shortened duration of the active phase in the forced swimming test ( $p < 0.01$ ) than the animals of the control group. Besides, in the mice of the experimental group, a significant increase in the volume density of the zona fasciculata of the adrenal cortex was found ( $p < 0.05$ ), as well as the area of its spongiocytes and

their nuclei ( $p < 0.05$ ). In the thymus of the experimental animals, a significant decrease in the cortex-medulla ratio was noted ( $p < 0.05$ ); and an increase in the volume density of tingible body macrophages ( $p < 0.05$ ) compared to the control group of mice.

**Conclusion:** Modelled depression, not associated with stress, the depth of which was assessed by behavioral tests, caused activation of the HPAS, manifested by increased corticosterone levels, hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal cortex, hypertrophy of its spongiocytes and their nuclei, as well as changes in the thymus, indicating associated immunosuppression. Thus, the study showed that, along with the well-known phenomenon of the development of depression against the background of chronic stress-associated activation of HPAS, there is an inverse mechanism leading to activation of the HPAS during the development of depression not associated with stress, which must be taken into account when developing the new strategies of treating depression.

**Keywords:** Depression, hypothalamic-pituitary-adrenal system, corticosterone, immune system, mice.

**For citation:** Razlan NAD, Kapitonova M, Alyautdin RN, Talip SB, Ramli N, Nve TM. Vliyaniye eksperimental'noy depressii na funktsional'noe sostoyaniye gipotalamo-gipofizarno-nadpocheknikovoy sistemy [Experimental depression-modulated activation pattern of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2024;26(1):57-66. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-57-66>

## ВВЕДЕНИЕ

Депрессия – наиболее распространённое нарушение психического здоровья [1], и рост её распространённости является настораживающим. Так, в 1990 году она была обнаружена у 172 млн человек, а в 2017 году – у 258 млн, то есть увеличение составило 49,86% [2]. Пандемия COVID-19 ухудшила положение дел с депрессивными расстройствами в мире. По данным ВОЗ [3], согласно исследованиям Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx), по состоянию на 4 марта 2023 года ей страдает 3,8% населения, в том числе 5% взрослых людей. Во всём мире от депрессии страдает порядка 280 миллионов человек [4, 5]. Однако эффективное лечение депрессии, по-прежнему, остаётся нерешённой задачей современной медицины [6]. Требуется всемерно улучшать профилактику и лечение депрессии, однако эта задача не выполнима без лучшего понимания её механизмов.

В патофизиологии депрессии, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО) признаётся основным связующим звеном между несколькими индуцирующими моментами, такими как дисфункциональный нейрогенез и нарушение нейротрансмиссии, а также иммунологические и эндокринные факторы [7-10]. Состояние ГГНО является критичным для поддержания психического и физического здоровья. Многочисленные эксперименты показали, что моделированный стресс вызывает активацию ГГНС, что приводит к развитию депрессии. Клинические исследования показали, что дисрегуляция ГГНС связана с развитием как физических, так и психических расстройств [10-13]. Одним из звеньев патогенеза депрессии у человека является дисрегуляция ГГНО, проявлением которой является обнаруженная при аутопсии у пациентов с тяжёлой депрессией гиперплазия сетчатой зоны коры надпочечников [14].

Установлено, что при стрессе выброс глюкокортикоидов приводит к снижению уровня нейротрофических факторов в гиппокампе, что приводит к развитию в нём атрофических изменений и развитию депрессии, в то время как эффективные антидепрессанты способны повысить уровень последних в головном мозге, выступить промотором дифференцировки гиппокампальных предшественников и нормализовать моноаминергическую синаптическую трансмиссию [10]. Однако, как влияет сама депрессия на ГГНО, остаётся неизученным.

## Цель исследования

Изучить влияние моделированной депрессии, не связанной со стрессом, на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) у мышей.

## INTRODUCTION

Depression is the most common mental problem worldwide [1], and its fast spread is threatening. The number of incident cases of depression worldwide increased from 172 million in 1990 to 258 million in 2017, comprising an increase of 49.86% [2]. The emergence of the COVID-19 pandemic has even more exacerbated specific determinants of depressive disorders. According to WHO, based on the data obtained from the Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx) [3] by March 4, 2023, the overall prevalence of depression reached 3.8%, while in adults, it comprised 5%. Currently, over 280 million people suffer from depression [4, 5]. So far, the effective treatment of depression remains to be an unresolved problem [6]. Better prevention and treatment strategies are required to control the spread of this disorder, but this task is impossible without a better understanding of its pathogenesis.

In the pathophysiology of depression, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPAA) is recognized as a major neurobiological link between its inducing factors, such as dysfunctional neurogenesis and neurotransmission, immunological and endocrine factors [7-10]. The condition of the HPAA is critical for maintaining mental and physical health. Experimental research showed that in modelled stress, activation of HPAA results in the development of depression. Clinical investigations demonstrated that dysregulation of the HPAA has been linked to several mental and physical disorders [10-13]. Activation of the HPAA is considered one of the links to the pathogenesis of depression in humans, as confirmed by the autopsy finding of hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal cortex in patients with heavy depression [14].

In stress, glucocorticoid signaling reduces the level of neurotrophic factors, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), in the hippocampus, resulting in its atrophic changes and the development of depression. Effective antidepressants increase the level of BDNF in the brain, promote differentiation of hippocampal progenitors, and alter monoaminergic synaptic transmission [10], but it remains unclear how depression itself affects HPAA.

## PURPOSE OF THE STUDY

To study the effect of modelled depression not associated with stress on the HPAS in mice.

## METHODS

Twenty-four C57BL/6 mice weighing 20-25 g were involved in the study. They were housed with 3-4 mice per cage, 12-hour