

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, реакциях 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

Вместе с тем, есть данные [6] о том, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности флуоксетин, не способствует повышению уровня BDNF в крови даже при достижении выраженного антидепрессивного действия. Помимо этого, даже при изменении уровня BDNF в крови, в связи с лечением антидепрессантами, его параллелизма с клиническим эффектом не наблюдается, в связи чем использовать его в качестве показателя тяжести течения заболевания и эффективности лечения не представляется возможным [18], что может объясняться тем, что на уровень BDNF крови может влиять его экспрессия эндотелиальными клетками, лимфоцитами и другими клетками крови, а также гладкими миоцитами [7, 8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние BDNF, сорбированного на полилактидных наночастицах, покрытых полоксамером 188, на экспериментальную депрессию, не связанную со стрессом, у мышей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включено 36 мышей самцов C57BL/6 весом 20-25 г, находящихся в стандартных условиях виварного содержания с неограниченным доступом к воде и корму, за исключением времени проведения теста предпочтения сахарозы с предварительным этапом привыкания. Ко всем животным была применена резерпиновая модель депрессии, описанная нами ранее [24], после чего мыши были произвольно распределены по трём группам. Животные первой группы получали внутривенно физраствор, второй группы – лечение стандартным антидепрессантом флуоксетином внутривенно, и третья группа получала также внутривенно раствор BDNF, сорбированный на наночастицах PLGA с полоксамером 188 [25]. По окончании лечения были произведены тесты открытого поля, форсированного плавания и предпочтения сладкого [24]. Затем методом ELISA определялась концентрация кортикостерона в сыворотке крови. Забой проводился посредством декапитации. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с протоколом, одобренным Этическим комитетом университета Universiti Malaysia Sarawak.

Количественная оценка изменений в эндокринных железах и иммунных органах проводилась с использованием программы цифровой морфометрии Image Pro+ 7.0 (Media Cybernetics, USA). Анализу подвергались тимус и надпочечники подопытных мышей с использованием алгоритма, описанного нами ранее [24]. Поведенческие реакции и результаты тестов форсированного плавания и предпочтения сладкого оценивались с помощью статистической программы SPSS 27. Результаты цифровой морфометрии обрабатывались с применением критерия Стьюдента при $p < 0,05$ уровне статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки уровня поведенческого дефицита у экспериментальных животных показаны на рис. 1-3.

Рис. 1 демонстрирует наличие высоко статистически значимого улучшения всех трёх параметров поведения (расстояния, пройденного в тесте открытого поля; числа задних стоек и количества болюсов) при лечении флуоксетином и BDNF по сравнению с физраствором ($p < 0,01$), при этом между последними различий не выявлено.

of the disease and the effectiveness of treatment [18]. This discrepancy may be explained by BDNF expression found in endotheliocytes, lymphocytes, and the other blood cells, and smooth myocytes [7, 8]

THE PURPOSE OF THE STUDY

To investigate the effect of BDNF adsorbed on polylactide nanoparticles coated with poloxamer 188 on experimental depression not associated with stress in mice.

METHODS

The study included 36 male C57BL/6 mice weighing 20-25 g, kept under standard vivarium conditions with unlimited access to water and food, except for the time of the sucrose preference test with a preliminary habituation stage. All animals were subjected to the reserpine model of depression described by us earlier [24], after which the mice were randomly divided into three groups. Animals of the Group 1 received intravenous treatment with normal saline, Group 2 – treatment with the standard antidepressant fluoxetine intravenously, and Group 3 received an intravenous solution of BDNF adsorbed on PLGA nanoparticles with poloxamer 188 [25]. At the end of the treatment, open field, forced swimming, and sucrose preference tests were performed [24]. Then, the concentration of serum corticosterone was measured by ELISA. Animals were sacrificed by decapitation. All manipulations with animals were carried out per the protocol approved by the Universiti Malaysia Sarawak Ethics Committee.

Quantitative assessment of changes in the endocrine glands and immune organs performed using the digital morphometry program Image Pro+ 7.0 (Media Cybernetics, USA). The thymus and adrenal glands of the experimental mice were analyzed using the algorithm described by us earlier [24]. The open field, forced swimming, and sucrose preference test results were assessed using the statistical program SPSS 27. The results of digital morphometry were processed using the Student's test at a significance level of $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of assessing the behavioral deficit level in experimental animals are shown in Fig. 1-3.

Fig. 1 demonstrates the presence of highly significant improvement in all three behavioral parameters (distance covered in the open field test, number of rearings, and number of boluses) with fluoxetine and BDNF treatment compared to saline ($p < 0.01$), while no differences were found between the fluoxetine and BDNF.

Fig. 2 shows the behavior of the experimental mice during forced swimming. This test was conducted before and after treatment. Before treatment, the animals of all three groups had approximately the same swimming, freezing, and struggling time, with a significant predominance of the freezing phase. After treatment, the animals of the fluoxetine and BDNF groups significantly increased in the time of swimming and struggling, while the freezing time decreased ($p < 0.01$). This test also did not reveal any significant differences between the mice treated with fluoxetine and BDNF.

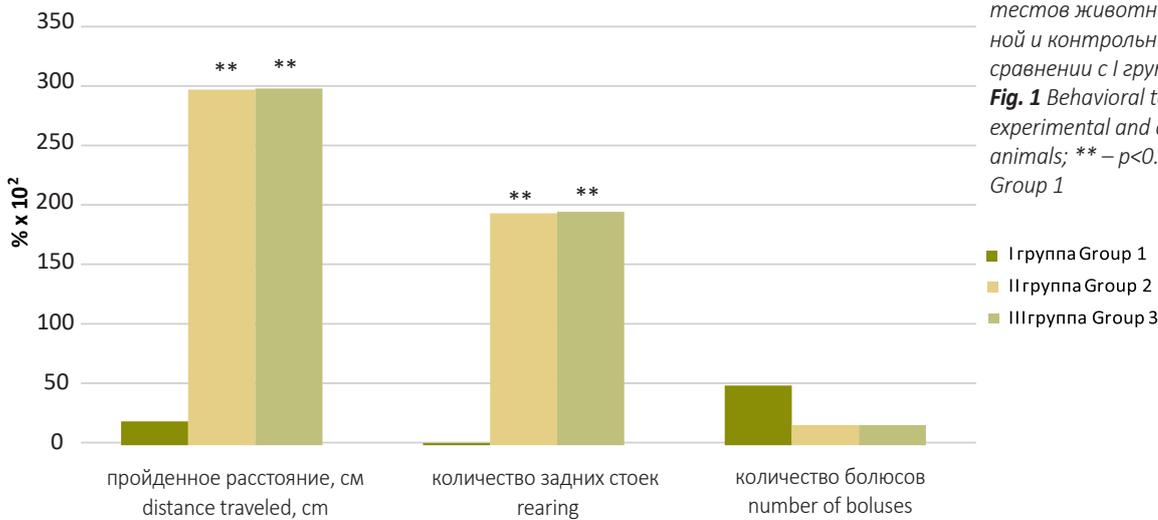


Рис. 1 Результаты поведенческих тестов животных экспериментальной и контрольных групп; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 1 Behavioral test results in experimental and control groups of animals; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1

Рис. 2 отражает поведение подопытных мышей при форсированном плавании. Данный тест проводился до и после лечения. Если до лечения животные всех трёх групп имели примерно одинаковое время плавания, замирания и борьбы со значительным преобладанием фазы замирания, то у животных после лечения с помощью флуоксетина и BDNF статистически значимо увеличилось время плавания и борьбы, в то время как время замирания сократилось ($p < 0,01$). Данный тест также не выявил существенных различий между мышами, получавших лечение флуоксетином и BDNF.

Рис. 3 показывает сходную динамику ещё одного поведенческого параметра – предпочтения сладкого у подопытных мышей. У леченных флуоксетином и BDNF животных данный показатель был статистически значимо выше, чем у мышей, получавших физраствор ($p < 0,01$). Уровень кортикостерона, напротив, был статистически значимо ниже после лечения флуоксетином и BDNF, чем после применения физраствора ($p < 0,01$). Так же, как и по предыдущим поведенческим тестам, по данным показателями группы животных, получавших BDNF и флуоксетин, между собой значимо не различались.

Таким образом, по характеру поведенческих реакций и уровню кортикостерона в крови подопытных животных можно сделать

Fig. 3 shows similar dynamics of another behavioral parameter – preference for sucrose in experimental mice. In animals treated with fluoxetine and BDNF, this indicator was significantly higher than in mice treated with saline ($p < 0.01$). The level of corticosterone, on the contrary, was significantly lower after treatment with fluoxetine and BDNF than after saline ($p < 0.01$). According to these indicators, the groups of animals treated with BDNF and fluoxetine did not differ significantly.

Based on the results of behavioral reactions and the level of corticosterone in the blood of animals, it can be confidently concluded that the effectiveness of treatment of experimental depression with the traditional antidepressant fluoxetine and nanoparticulate BDNF with poloxamer 188 is comparable.

Fig. 4 allows us to qualitatively compare the changes in the adrenal cortex and thymus of the experimental animals with different types of medications for experimental depression. Animals that received saline (Fig. 4a) showed pronounced hyperplasia of the adrenal cortex, an obvious dominance of the zona fasciculata, hypertrophy of its cells and their nuclei, a foamy cytoplasm, and capillary plethora. While in the animal that received BDNF (Fig. 4b), hyperplasia of the zona fasciculata was less pronounced, the cellularity of the cytoplasm was moderate,

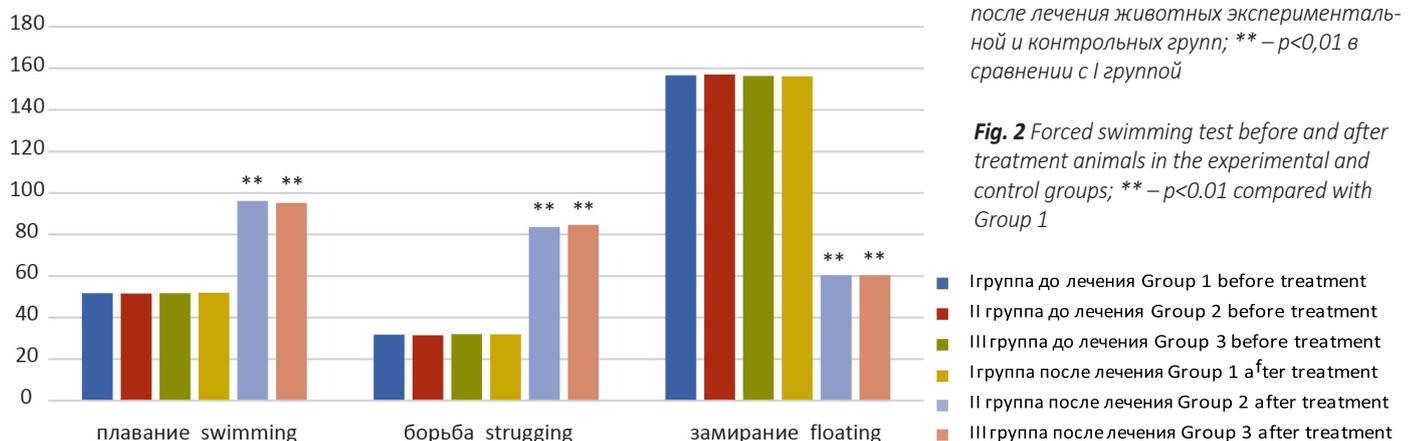


Рис. 2 Тест форсированного плавания до и после лечения животных экспериментальной и контрольных групп; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 2 Forced swimming test before and after treatment animals in the experimental and control groups; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1

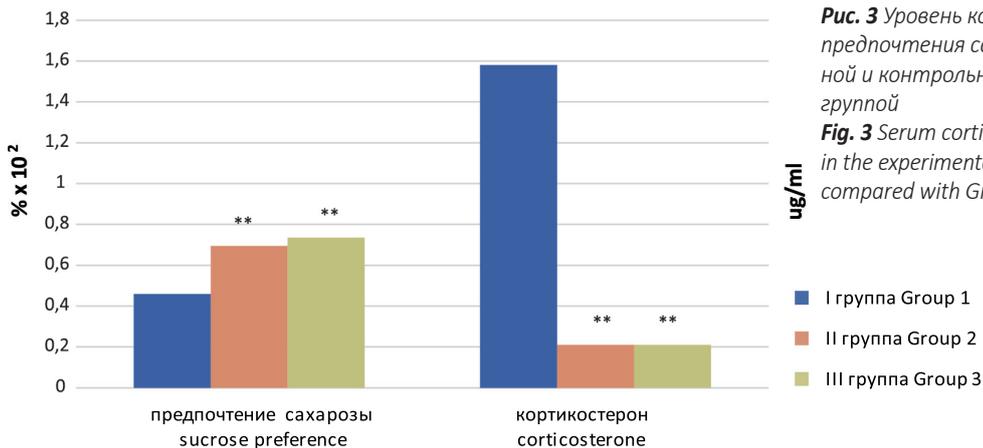


Рис. 3 Уровень кортикостерона в крови и тест предпочтения сахарозы животных экспериментальной и контрольной групп; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 3 Serum corticosterone and sucrose preference level in the experimental and control groups; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1

вывод об эффективности лечения экспериментальной депрессии традиционным антидепрессантом флуоксетином и сорбированным на наночастицах с поллоксамером 188 BDNF, сопоставимой при применении обеих лекарственных форм.

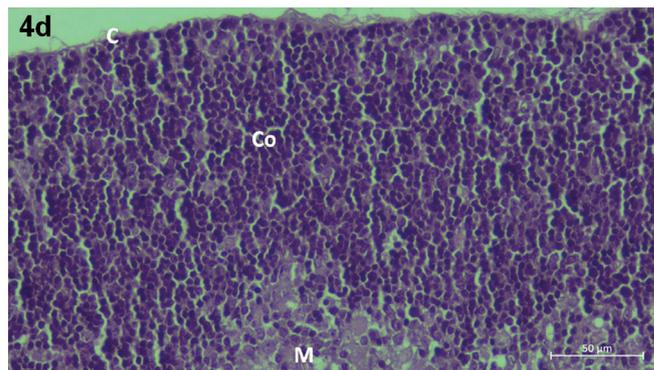
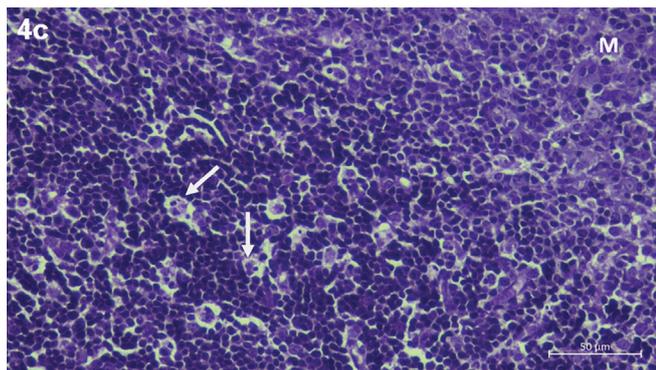
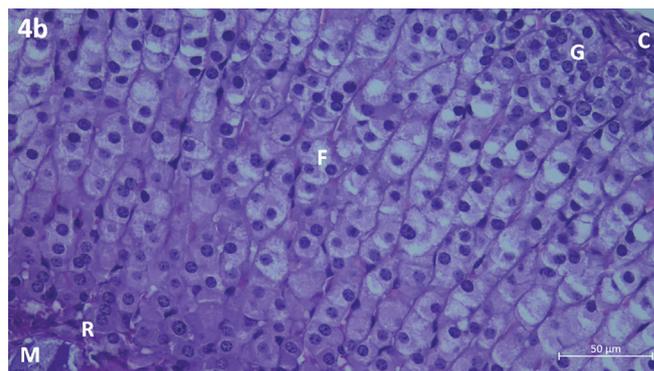
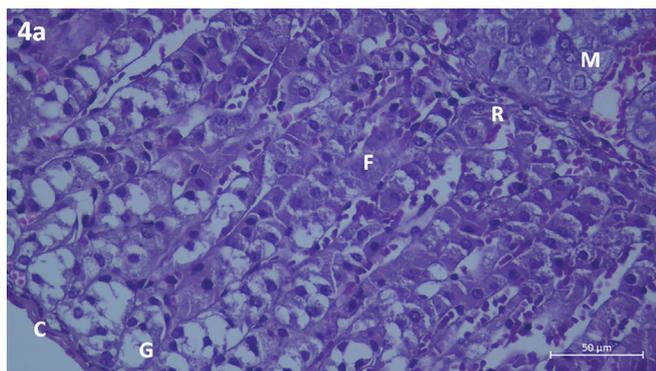
Рис. 4 позволяет качественно сравнить изменения в коре надпочечников и тимусе подопытных животных при разных видах медикаментозного лечения экспериментальной депрессии. У животных, получавших физраствор (рис. 4а) отмечается выраженная гиперплазия коркового вещества надпочечника, резкое доминирование zona fasciculata, гипертрофия её клеток и их ядер, высоко

and there were no apparent differences in the structure of the zona glomerulosa and zona reticularis. Animals that received fluoxetine had a comparable histological picture of the adrenal glands.

Fig. 4 shows a comparative picture of the thymus of mice that received saline (4c) and BDNF (4d). Fig. 4c displays the hypocellularity of the cortex, unclear border contours between the cortex and medulla, and many macrophages with apoptotic bodies. At the same time, in Fig. 4d, thymocytes of varying degrees of maturity are tightly adjacent to each other, separat-

Рис. 4 Надпочечник (4а, 4b) и тимус (4с, 4d) животных I (4а, 4с) и III (4b, 4d) групп. Микрофотографии. Окраска гематоксилином-эозином. Об.х40. Со – корковое вещество, М – мозговое вещество, стрелка – макрофаг с апоптотными тельцами, С – капсула, G, F, R – клубочковая, пучковая и сетчатая зоны

Fig. 4 Adrenal gland (4a, 4b) and thymus (4c, 4d) of Group 1 (4a, 4c) and Group 3 (4b, 4d) animals. Micrographs. Hematoxylin-eosin staining. x40. Co – cortex, M – medulla, arrow – macrophage with apoptotic bodies, C – capsule, G, F, R – zone glomerulosa, fasciculata, reticularis



кая степень ячеистости цитоплазмы, полнокровие капилляров. В то время, как у животного, получавшего BDNF (рис. 4b), гиперплазия zona fasciculata выражена меньше, ячеистость цитоплазмы умеренная, в строении zona glomerulosa и zona reticularis принципиальных отличий нет. У животных, получавших флуоксетин, имела место сопоставимая гистологическая картина надпочечников.

На рис. 4с также показана сравнительная картина тимуса мыши, получавшей физраствор и BDNF (рис. 4d). На рис. 4с заметна гипоцеллюлярность коркового вещества, нечёткие контуры границ между корковым и мозговым веществом, большое количество макрофагов с апоптозными тельцами. В то же время, на рис. 4d разрежённость коркового вещества не выражена, тимуситы разной степени зрелости плотно прилегают друг к другу, разделённые единичными ретикулоэпителиальными клетками и редко встречающимися макрофагами с апоптозными тельцами. При этом у животных из группы флуоксетина изменения в микроструктуре тимуса были аналогичными таковым в группе BDNF.

Количественная оценка гистологических изменений в надпочечнике представлена на рис. 5.

Как следует из рис. 5, удельная площадь zona fasciculata, площадь её клеток, а также ядер этих клеток была статистически значимо ниже в группе животных, получавших BDNF по сравнению с группой, получавшей физраствор ($p < 0,05$). Однако в группе животных, которым вводили флуоксетин, они были статистически незначимо ниже, чем в группе мышей, получавших физраствор и статистически незначимо выше, чем у животных, получавших BDNF.

На рис. 6 представлены сравнительные данные цифровой морфометрии тимуса.

Показано, что кортико-медулярное соотношение в тимусе мышей, получавших BDNF, статистически значимо выше, чем у животных группы флуоксетина и статистически значимо выше, чем в группе, получавшей физраствор ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). При этом флуоксетиновая группа также статистически значимо отличалась по данному параметру от группы животных, получавших физраствор ($p < 0,05$). Удельная площадь макрофагов была наивысшей у животных, получавших физраствор. У животных флуоксетиновой группы она была статистически незначимо ниже, чем у мышей, получавших физраствор и статистически незначимо выше, чем у мышей, которым вводили BDNF.

Таким образом, проведённое исследование показало, что BDNF, сорбированный на полилактидных наночастицах, оказы-

ed by scarce reticuloepithelial cells and rare macrophages with apoptotic bodies. In animals of the fluoxetine group, changes in the thymus microstructure were similar to those in the BDNF group.

As follows from Fig. 5, the volume density of the zona fasciculata, the area of its cells, and their nuclei were significantly lower in the group of animals receiving BDNF compared to the group receiving saline ($p < 0.05$). However, in the fluoxetine group, these parameters were significantly lower in comparison neither with the group receiving saline nor receiving BDNF.

Fig. 6 shows comparative data of digital morphometry of the thymus. It demonstrates that the corticomedullary ratio in the thymus of BDNF group mice is significantly higher than in the fluoxetine group and meaningfully higher than in the group receiving saline ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). At the same time, the fluoxetine group also significantly differed in this parameter from the group receiving saline ($p < 0.05$). The volume density of macrophages with apoptotic bodies was highest in animals receiving saline. In animals of the fluoxetine group, it was not significantly lower than in mice receiving saline and not significantly higher than in mice of the BDNF group.

The study's key findings reveal that nanoparticulate BDNF has a positive impact on modeled depression in mice. This is supported by significant improvements in behavioral reactions in the open field, forced swimming, and glucose preference tests.

Commonly, depression is associated with stress since interpersonal conflicts, losses, financial problems, unemployment, and loneliness, as well as childhood psycho-emotional trauma, are often stated in the case histories. Stress activates the HPA axis and causes maladaptive changes in various neurobiological systems, which provoke the development of depression and trigger a cascade of disorders in the immune system [26, 27]. In this study, similar changes were observed. However, the experimental animals were not stressed since we assessed the effect of depression modeled without a stress trigger on the HPA axis and the immunomodulation mediated by it. Treatment of depression with BDNF made these changes reversible.

The present experiment showed that the efficacy of nanoparticulate BDNF with a surfactant is comparable with that

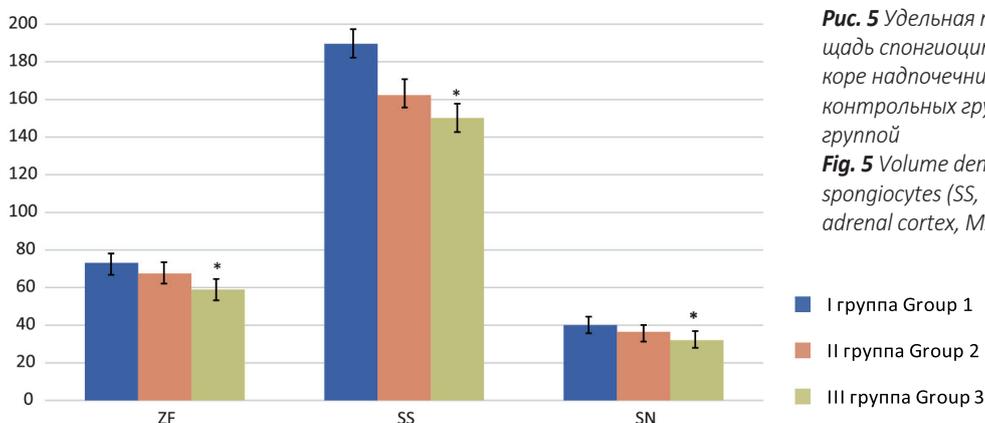


Рис. 5 Удельная площадь пучковой зоны (ZF, %), площадь спонгиоцитов (SS, мкм²) и их ядер (SN, мкм²) в коре надпочечников животных экспериментальной и контрольных групп, $M \pm m$; * – $p < 0,01$ в сравнении с I группой

Fig. 5 Volume density of the zona fasciculata (ZF, %), area of spongiocytes (SS, mcm²), and their nuclei (SN, mcm²) in the adrenal cortex, $M \pm m$; * – $p < 0.01$ compared with Group 1

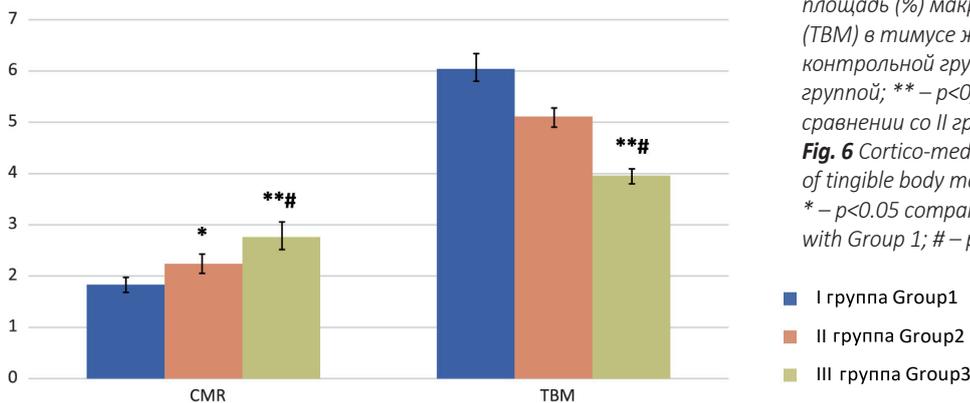


Рис. 6 Кортиково-мозговое соотношение (CMR) и удельная площадь (%) макрофагов с апоптозными тельцами (TBM) в тимусе животных экспериментальной и контрольной групп, $M \pm m$; * – $p < 0,05$ в сравнении с I группой; ** – $p < 0,01$ в сравнении с I группой; # – $p < 0,05$ в сравнении со II группой

Fig. 6 Cortico-medullary ratio (CMR) and volume density (%) of tingible body macrophages (TBM) in the thymus, $M \pm m$; * – $p < 0.05$ compared with Group 1; ** – $p < 0.01$ compared with Group 1; # – $p < 0.05$ compared with Group 2

вает позитивное действие при моделированной депрессии у мышей, о чём свидетельствуют статистически значимые положительные изменения поведенческих реакций в тестах открытое поле, форсированного плавания и предпочтения глюкозы.

Считается, что возникновение депрессии связано со стрессом, так как нередко в историях болезни можно найти упоминание потерь, межличностных конфликтов, финансовых проблем, безработицы и одиночества, а также детских психозмоциональных травм. Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО) и вызывает дезадаптационные изменения в различных нейробиологических системах, что провоцирует развитие депрессии и запускает каскад нарушений в иммунной системе [26, 27]. Описанные в нашем исследовании изменения в поведении, уровне активности ГГНО и в иммунной системе перекликаются с вышеупомянутыми, однако в используемой нами модели депрессии стресс отсутствовал, поскольку перед нами стояла задача изучения влияния депрессии, свободной от стрессорного триггера, на ГГНО и опосредованную ей иммуномодуляцию, а также возможности сделать эти изменения обратимыми с помощью BDNF.

Настоящий эксперимент показал, что эффективность положительного действия сорбированного на наночастицах BDNF при экспериментальной депрессии оказывается сопоставимой с таковой у традиционного антидепрессанта флуоксетина, селективного ингибитора обратного захвата серотонина. При этом введение BDNF параллельно вызывает уменьшение активации ГГНО, вызываемой депрессией, о чём свидетельствует статистически значимое снижение уровня кортикостерона в крови, также сопоставимое при использовании BDNF и флуоксетина, и уменьшение степени гиперплазии коры надпочечников, которое, напротив, статистически значимо снижало последнюю лишь при использовании BDNF, но не флуоксетина. Одновременно отмечается уменьшение уровня кортикостерон-ассоциированной иммуносупрессии, о чём свидетельствует выявленное морфометрически снижение уровня инволюции тимуса. Таким образом, сравнение действия BDNF и флуоксетина при моделированной депрессии показало, что по ряду параметров оно сопоставимо (улучшение поведенческих реакций, снижение уровня кортикостерона в крови), а по ряду показателей оно статистически значимо более эффективно при использовании BDNF (уменьшение гиперплазии коры надпочечников и уровня ассоциированной с ней иммуносупрессии). Полученные данные также позволяют заключить, что

of the traditional antidepressant fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. BDNF simultaneously reduced the activation of the HPA axis caused by depression, as evidenced by a significant decrease of corticosterone in the blood, which was similar in BDNF and fluoxetine groups and meaningfully reduced hyperplasia of the adrenal cortex, while in the fluoxetine group, this reduction was not significant. At the same time, BDNF reduced corticosterone-associated immunosuppression, as evidenced by the digital morphometry of the thymus. Thus, the effect of BDNF and fluoxetine in modeled depression was comparable in several parameters (improved behavioral reactions and decreased corticosterone levels in the blood). In contrast, other parameters (hyperplasia of the adrenal cortex, thymic involution) showed higher BDNF efficacy compared with fluoxetine. The obtained data allow us to conclude that the effect of BDNF in the treatment of modeled depression is mediated by its action on the HPA axis. Our results are consistent with the data on the ability of BDNF to antagonize the action of glucocorticoids under certain conditions [28].

Earlier studies [25, 29, 30] demonstrated the effect of nanoparticulate BDNF in the treatment of experimental pathology of the central nervous system, such as traumatic brain injury, parkinsonism, and ischemic stroke. The present study shows another potential application of this drug in experimental depression, which has not been done so far. Demonstration of the antidepressant effect of BDNF prompts for search of low molecular weight agonists of its receptors as a potential medication for the treatment of depression.

A limitation of this study: The level of BDNF was not determined, which could demonstrate specific correlations with the obtained indicators of HPA axis activation, the level of immunosuppression, and behavioral changes in animals with modeled depression. At the same time, there is an opinion that the accuracy and reproducibility of existing methods for determining the level of BDNF raises serious concerns [19].

CONCLUSION

This study unequivocally demonstrates the effectiveness of BDNF in treating modeled depression. In some aspects, BDNF's performance is comparable to the traditional antidepres-

эффект BDNF при лечении моделированной депрессии опосредовано воздействием на ГГНО. Полученные нами результаты согласуются с данными о способности BDNF при определённых условиях выступать антагонистом глюкокортикоидов [28].

В более ранних исследованиях [25, 29, 30] было продемонстрировано успешное применение сорбированного на наночастицах BDNF для лечения экспериментальной патологии центральной нервной системы, такой как черепно-мозговая травма, паркинсонизм и ишемический инсульт. Настоящее исследование показывает ещё одно потенциальное применение данного препарата при экспериментальной депрессии, которое до сих пор не проводилось. Демонстрация антидепрессивного действия BDNF делает перспективным поиск низкомолекулярных агонистов его рецепторов.

Ограничение данного исследования заключается в том, что не было проведено определение уровня BDNF, которое могло бы позволить дополнительно выявить определённые корреляции с полученными показателями активации ГГНО, уровня иммуносупрессии и изменений поведения у животных с моделированной депрессией. Вместе с тем, есть мнение, что точность и воспроизводимость существующих методов определения уровня BDNF вызывает серьёзные опасения [19].

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.

sant fluoxetine, as evidenced by improved behavioral tests and decreased corticosterone levels in the blood. BDNF surpasses fluoxetine in other aspects, such as reversing hyperplasia of the zona fasciculata of the adrenal cortex, hypertrophy of its cells, and immunosuppressive changes in the thymus. These findings strongly suggest that BDNF could be a promising treatment for depression in humans.

ЛИТЕРАТУРА

- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299-312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Dodd S, Bauer M, Carvalho AF, Eyre H, Fava M, Kasper S, et al. A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough? *World J Biol Psychiatry*. 2021;22:483-94. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1851052>
- Monroe SM, Harkness KL. Major depression and its recurrences: Life course matters. *Annu Rev Clin Psychol*. 2022;18:329-57. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440>
- Alizadeh Pahlavani H. Possible role of exercise therapy on depression: Effector neurotransmitters as key players. *Behav Brain Res*. 2024;459:114791. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114791>
- Stecher C, Cloonan S, Domino ME. The economics of treatment for depression. *Annu Rev Public Health*. 2024;45:527-51. <https://doi.org/10.1146/annurev-publichealth-061022-040533>
- Talaei N, Azadvar S, Khodadadi S, Abbasi N, Asli-Pashaki ZN, Mirabzadeh Y, et al. Comparing the effect of fluoxetine, escitalopram, and sertraline, on the level of BDNF and depression in preclinical and clinical studies: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024;80:983-1016. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03680-y>
- Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*. 2020;382:15-45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2>
- Cefis M, Quiríe A, Pernet N, Marie C, Garnier P, Prigent-Tessier A. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vascul Pharmacol*. 2020;128-129:106674. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106674>

REFERENCES

- Miranda-Loureiro C, Ribeiro-Rodrigues L, Fonseca-Gomes J, Tanqueiro SR, Belo RF, Ferreira CB, et al. Challenges of BDNF-based therapies: From common to rare diseases. *Pharmacol Res*. 2020;162:105281. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105281>
- Xue Y, Liang H, Yang R, Deng K, Tang M, Zhang M. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. *Behav Brain Res*. 2021;404:113162. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113162>
- Fukuyama Y, Kubo M, Harada K. Neurotrophic natural products. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2024;123:1-473. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42422-9_1
- Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
- Antolasic EJ, Jaehne EJ, van den Buuse M. Interaction of brain-derived neurotrophic factor, exercise, and fear extinction: Implications for post-traumatic stress disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22:543-56. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230724101321>
- Sun YX, Su YA, Wang Q, Zheng JY, Zhang CC, Wang T. The causal involvement of the BDNF-TrkB pathway in dentate gyrus in early-life stress-induced cognitive deficits in male mice. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):173. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02476-5>
- Lozano-Ureña A, Frade JM. Differential contribution of TrkB and p75(NTR) to BDNF-dependent self-renewal, proliferation, and differentiation of adult neural stem cells. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1271820. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1271820>

16. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:82. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082>
17. Miyanishi H, Nitta A. A role of BDNF in the depression pathogenesis and a potential target as antidepressant: The modulator of stress sensitivity 'shati/Nat8l-BDNF system' in the dorsal striatum. *Pharmaceuticals.* 2021;14:889. <https://doi.org/10.3390/ph14090889>
18. Madsen CA, Navarro ML, Elfving B, Kessing LV, Castrén E, Mikkelsen JD, et al. The effect of antidepressant treatment on blood BDNF levels in depressed patients: A review and methodological recommendations for assessment of BDNF in blood. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024;87:35-55. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.06.008>
19. Ye Z, Wang J, Fang F, Wang Y, Liu Z, Shen C, et al. Zhi-Zi-Hou-Po decoction alleviates depressive-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in chronic unpredictable mild stress induced mice via activating the BDNF/TrkB/CREB pathway. *J Ethnopharmacol.* 2024;319:117355. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117355>
20. Zagrebelsky M, Korte M. Are TrkB receptor agonists the right tool to fulfill the promises for a therapeutic value of the brain-derived neurotrophic factor? *Neural Regen Res.* 2024;19(1):29-34. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.374138>. PMID:37488840
21. Zarza-Rebollo JA, López-Isac E, Rivera M, Gómez-Hernández L, Pérez-Gutiérrez AM, Molina E. The relationship between BDNF and physical activity on depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;134:111033. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111033>
22. Zhao X, Du Y, Yao Y, Dai W, Yin Y, Wang G, et al. Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *J Psychopharmacol.* 2024;38(5):489-99. <https://doi.org/10.1177/02698811241249436>
23. Lampe KJ, Kern DS, Mahoney MJ, Bjugstad KB. The administration of BDNF and GDNF to the brain via PLGA microparticles patterned within a degradable PEG-based hydrogel: Protein distribution and the glial response. *J Biomed Mater Res A.* 2011;96(3):595-607. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33011>
24. Binti Razlan NAD, Kapitonova M, Alyautdin RN, Talip SB, Ramli N, Nwe TM. Experimental depression-modulated activation pattern of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Avicenna Bulletin.* 2024;26(1):57-66. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2024-26-1-57-66>
25. Kapitonova MY, Alyautdin RN, Wan-Syazli RWAL, Nor-Ashikin MNK, Ahmad A, Norita S, et al. Application of nanoscale polymer colloid carriers for targeted delivery of the brain-derived neurotrophic factor through the blood-brain barrier in experimental parkinsonism. *Bulletin of RSMU.* 2018;6:107-12. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.072>
26. Hinkelmann K, Rose M. Stress and depression – a neurobiological perspective. *HNO.* 2024 Jul 25. <https://doi.org/10.1007/s00106-024-01500-4>
27. Menke A. The HPA axis as target for depression. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22:904-15. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230811141557>
28. Tsimpolis A, Kalafatakis K, Charalampopoulos I. Recent advances in the crosstalk between the brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1362573. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1362573>
29. Khalil I, Alyautdin R, Wong TW, Gnanou J, Kocherga G, Kreuter J. Brain-derived neurotrophic factor delivered to the brain using poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles improves neurological and cognitive outcome in mice with traumatic brain injury. *Drug Deliv.* 2016;23:3520-8. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1199609>
30. Kamarudin SN, Iezhitsa I, Tripathy M, Alyautdin R, Ismail NM. Neuroprotective effect of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticle-bound brain-derived neurotrophic factor in a permanent middle cerebral artery occlusion model of ischemia in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2020;80:1-18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бинти Разлан Нур Амира Дияна, аспирант кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

ORCID ID: 0009-0001-6515-7098

E-mail: amirah6497@gmail.com

Капитонова Марина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

E-mail: kmarina@unimas.my

Талип Сайфул Бахри, кандидат медицинских наук, старший преподаватель анатомии, факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак

Researcher ID: 57191838596

Scopus ID: 57191838596

ORCID ID: 0000-0001-9470-4559

E-mail: tsbahri@unimas.my

Рамли Норхида, кандидат медицинских наук, преподаватель анатомии, факультет медицины и здравоохранения, Университет Малайзии Саравак

Researcher ID: 56893285800

Scopus ID: 56893285800

ORCID ID: 0000-0002-8764-5340

E-mail: rnorhida@unimas.my

Брохи Имам Букс, доктор медицины, доцент кафедры семейной медицины, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

AUTHORS' INFORMATION

Binti Razlan Nur Amirah Diyana, Postgraduate Student, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

ORCID ID: 0009-0001-6515-7098

E-mail: amirah6497@gmail.com

Kapitonova Marina, MD, PhD, Professor, Professor of Anatomy, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID: Y-6429-2018

Scopus ID: 8854275100

ORCID ID: 0000-0001-6055-3123

E-mail: kmarina@unimas.my

Talip Saiful Bahri, MD, Senior Lecturer, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID 57191838596

Scopus ID: 57191838596

ORCID ID: 0000-0001-9470-4559

E-mail: tsbahri@unimas.my

Ramli Norhida, MD, Senior Lecturer, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

Researcher ID 56893285800

Scopus ID: 56893285800

ORCID ID: 0000-0002-8764-5340

E-mail: rnorhida@unimas.my

Brohi Imam Bux, MD, Associate Professor of the Family Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak

ORCID ID: 0000-0001-7574-2154

E-mail: bimam@unimas.my

Нве Тин Мое, доктор медицинских наук, доцент анатомии, Королевский колледж медицины, Университет ЮниКЛ

Researcher ID: 8854275100
Scopus ID: 8854275100
ORCID ID: 0000-0001-6055-3123
E-mail: mntin@unimas.my

Аляутдин Ренад Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Начальник управления экспертизы безопасности лекарственных средств, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Researcher ID: L-9261-2014
Scopus ID: 6701792451
ORCID ID: 0000-0002-4647-977X
E-mail: alyautdin@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Настоящее исследование поддержано грантом (RDCRG/CAT/2019/17) Саравакского совета по науке и развитию (SRDC). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Капитонова Марина Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фундаментальных медицинских наук, факультет медицины и здравоохранения Университета Малайзии Саравак

94300, Малайзия, Кота Самарahan
Тел.: +60 (176) 243699
E-mail: kmarina@unimas.my

Nwe Tin Moe, MD, PhD, Associate Professor, Royal College of Medicine, Faculty UniKL

Researcher ID 8854275100
Scopus ID: 8854275100
ORCID ID: 0000-0001-6055-3123
E-mail: mntin@unimas.my

Alyautdin Renad Nikolaevich, MD, PhD, Professor of the Pharmacology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products

Researcher ID: L-9261-2014
Scopus ID: 6701792451
ORCID ID: 0000-0002-4647-977X
E-mail: alyautdin@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

This study was supported by a grant (RDCRG/CAT/2019/17) from the Sarawak Research and Development Council (SRDC). The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kapitonova Marina, MD, PhD

Professor, Professor of Anatomy, Department of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universiti Malaysia Sarawak, Kota Samarahan

Kota Samarahan 94300, Malaysia
Tel.: +60 (176) 243699
E-mail: kmarina@unimas.my

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КМЮ, БИБ, АРН
Сбор материала: БРНАД
Статистическая обработка данных: БРНАД
Анализ полученных данных: КМЮ, БИБ, ТСБ, РН, НТМ, АРН
Подготовка текста: БРНАД
Редактирование: КМЮ, БИБ, ТСБ, РН, НТМ, АРН
Общая ответственность: КМЮ, БИБ, АРН

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: KM, BIB, ARN
Data collection: BRNAD
Statistical analysis: BRNAD
Analysis and interpretation: KM, BIB, TSB, RN, NTM, ARN
Writing the article: BRNAD
Critical revision of the article: KM, BIB, TSB, RN, NTM, ARN
Overall responsibility: KM, BIB, ARN

Поступила 21.06.24
Принята в печать 29.08.24

Submitted 21.06.24
Accepted 29.08.24