

**СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ИМИПРАМИНА
И ФЛУОКСЕТИНА НА ЦИКЛ СОН – БОДРСТВОВАНИЕ И СОННЫЕ
ВЕРЕТЕНА У КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ С АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ
И КОМОРБИДНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ**

© 2024 г. А. В. Габова^{1,*}, Е. А. Федосова¹, К. Ю. Саркисова¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

* E-mail: agabova@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.04.2024 г.

После доработки 21.05.2024 г.

Принята к публикации 21.05.2024 г.

Крысы линии WAG/Rij являются валидной моделью абсансной эпилепсии и коморбидной депрессии. Ранее нами было показано, что у крыс линии WAG/Rij имеются нарушения цикла сон-бодрствование и изменения характеристик сонных веретен. Обнаружена также отрицательная корреляция между числом пик-волновых разрядов (ПВР) и длительностью быстрого (REM) сна. Клинические данные свидетельствуют о том, что традиционные антидепрессанты имипрамин и флуоксетин эффективно подавляют симптомы депрессии, но при этом могут оказывать негативное влияние на цикл сон-бодрствование и сопутствующую эпилепсию у пациентов. Наши предыдущие исследования у крыс линии WAG/Rij показали, что имипрамин при хроническом введении увеличивал число ПВР, в то время как флуоксетин в той же дозе уменьшал их число, хотя оба антидепрессанта оказывали выраженный антидепрессантный эффект. Сравнение влияния антидепрессантов имипрамина и флуоксетина на цикл сон-бодрствование и сонные веретена у крыс линии WAG/Rij остается неизученным. Цель данной работы – выяснить: 1) какое влияние оказывают имипрамин и флуоксетин на цикл сон-бодрствование и характеристики сонных веретен у крыс линии WAG/Rij и 2) имеются ли различия в их влиянии. Для достижения этой цели сравнивали характеристики цикла сон-бодрствование и сонных веретен у крыс линии WAG/Rij после хронического введения антидепрессантов и физраствора и у неэпилептических крыс Wistar. У крыс линии WAG/Rij введение имипрамина приводило к значимому уменьшению длительности REM сна. Введение имипрамина по сравнению с флуоксетином увеличивало также латентный период перехода ко сну и перехода к REM сну. Амплитуда сонных веретен значимо увеличивалась под действием обоих антидепрессантов. Однако спектральная плотность мощности «медленных» и «средних» веретен, которые преобладают у крыс линии WAG/Rij по сравнению с крысами Wistar, была значимо больше после введения имипрамина, чем после введения флуоксетина. Результаты свидетельствуют о том, что имипрамин приводит к более выраженным негативным изменениям цикла сон-бодрствование и сонных веретен, чем флуоксетин. Исследования на модели крыс линии WAG/Rij указывают на то, что флуоксетин является более предпочтительным антидепрессантом для терапии депрессивных расстройств, коморбидной абсансной эпилепсии, так как он не вызывает существенного ухудшения качества сна. Эти результаты согласуются с клиническими данными.

Ключевые слова: антидепрессант, флуоксетин, имипрамин, абсансная эпилепсия, генетическая модель, коморбидная депрессия, крысы линии WAG/Rij, цикл сон-бодрствование, медленноволновый сон, быстрый сон, сонное веретено

DOI: 10.31857/S0869813924060115, EDN: ВЕНPKZ

ВВЕДЕНИЕ

Крысы линии WAG/Rij являются генетической моделью абсансной эпилепсии и коморбидной депрессии [1–3]. Коморбидная депрессия в большей степени, чем сама по себе эпилепсия, ухудшает качество жизни больных эпилепсией людей. Поэтому для лечения коморбидных депрессивных расстройств используют антидепрессанты различных механизмов действия. Одни из них, как правило, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, могут подавлять сопутствующую эпилепсию, в то время как другие, в основном трициклические антидепрессанты, способны усугубить симптомы эпилепсии [4]. Эпилепсия и депрессия обычно сопровождаются нарушениями цикла сон-бодрствование. Ранее нами показано, что у крыс линии WAG/Rij по сравнению с неэпилептическими крысами Wistar имеется тенденция к уменьшению быстрого (REM) сна и увеличению медленноволнового (NREM) сна [5]. Относительная длительность REM сна у крыс линии WAG/Rij меньше, а длительность NREM сна больше, чем у неэпилептических крыс ACI [6]. Хотя некоторые авторы считают увеличение REM сна маркером депрессии [7], депрессивное состояние не всегда сопровождается увеличением REM сна. В работе [5] показано, что уменьшение симптомов абсансной эпилепсии и коморбидной депрессии у потомства крыс линии WAG/Rij, матери которых потребляли метилобогащенную диету (МОД) в перинатальном периоде, сопровождается увеличением REM сна. Установлено, что трициклический антидепрессант кломипрамин, вводимый неонатально (с 8- до 21-го дня после рождения) в дозе 20 мг/кг крысам линии WAG/Rij, усиливает депрессивноподобное поведение, увеличивает количество REM сна и уменьшает число пик-волновых разрядов (ПВР) у животных в возрасте 8 месяцев [8]. На моделях депрессии у животных показано, что введение антидепрессантов дезипрамина, флуоксетина и циталопрама значительно уменьшает длительность REM сна у крыс линии Sprague–Dawley, в то время как у крыс линии Wistar–Kyoto флуоксетин не уменьшал длительность REM сна [9].

Имеются данные о нарушениях сна у пациентов, страдающих депрессией, что может сопровождаться тревожными расстройствами [10]. При депрессии у пациентов обычно наблюдают задержку в наступлении сна (увеличение латентного периода наступления сна), увеличение длительности сна до наступления REM сна (увеличение латентного периода быстрого сна) [11], увеличение числа пробуждений, уменьшение длительности NREM сна, увеличение длительности REM сна [12, 13]. Известно, что качество сна имеет большое значение для когнитивных и физиологических функций организма [10, 14]. Нарушения REM сна являются более специфичными для депрессии, чем для других психических заболеваний [15, 16]. Во время REM сна консолидируются недавно приобретенные знания и навыки. Процесс консолидации зависит от качества сна и необходим для формирования долговременной памяти. Дефицит REM сна может приводить к когнитивным нарушениям. Показано, что хотя имеется риск возникновения эпилептических разрядов, влияющих на сон, у пациентов, принимающих антидепрессанты [17, 18], прием флуоксетина в умеренных терапевтических (клинически эффективных) дозах не увеличивает риск возникновения разрядов [19]. Хроническое введение имипрамина крысам линии WAG/Rij увеличивало число ПВР, а введение флуоксетина уменьшало их [20].

Сонные веретена, так же как и ПВР, являются отражением таламокортикальной активности. Однако сонные веретена запускаются ретикулярным ядром таламуса, а ПВР возникают в соматосенсорной коре мозга [21]. Предположение, что разряды при абсансной эпилепсии являются патологическим изменением сонных веретен [22], было опровергнуто экспериментально введением антиабсансного препарата этосуксимид, который подавлял ПВР, но увеличивал число сонных веретен [23]. Показано, что после обучения у животных и человека увеличивается число и длительность сонных веретен (14–16 Гц), что коррелирует с улучшением выполнения выработанного навыка. На-

пример, у крыс, обучившихся выполнять условнорефлекторную реакцию одностороннего или двустороннего избегания, число сонных веретен увеличивалось, в то время как у крыс, не обучившихся навыку двустороннего избегания, характеристики сонных веретен не изменялись. Авторы полагают, что сонные веретена могут служить физиологическим показателем способности к обучению, а также маркером сохранности выработанного навыка или консолидации памяти [15]. Согласно гипотезе Born с соавт. [24], сонные веретена являются важным компонентом консолидации памяти, связанной с NREM сном. Исследователи предполагают, что медленные колебания запускают веретена таламуса одновременно с реактивацией в гиппокампе и что именно эти веретена NREM сна вызывают пластические изменения в неокортексе [24, 25]. Эпилептогенный процесс влияет на цикл сон-бодрствование и некоторые характеристики сонных веретен. Число «медленных» и «средних» веретен (с частотой 8–12.4 Гц) было больше у крыс линии WAG/Rij, в то время как у крыс Wistar, напротив, преобладали «быстрые» и «экстрабыстрые» веретена (с частотой 12.5–16 Гц) [26]. В нашей работе [5] было показано, что уменьшение симптомов абсансной эпилепсии и коморбидной депрессии у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij, матери которых потребляли метилобогаченную диету (МОД), приводило к улучшению сна и снижению амплитуды и спектральной плотности мощности сонных веретен, приближая их к характеристикам сонных веретен у неэпилептических крыс Wistar.

Антидепрессант флуоксетин относится к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина в синапсах нейронов ЦНС, что приводит к повышению концентрации серотонина в структурах головного мозга и увеличению длительности стимулирующего действия серотонина на нервную систему [27, 28]. Предполагается, что флуоксетин вызывает у пациентов ощущение бессонницы за счет увеличения числа периодических движений конечностей (periodic limb movement disorder) и частых пробуждений, связанных с движениями глаз. Однако по полисомнографическому и ЭМГ анализу не наблюдалось различий по общему времени сна, латентности сна и другим характеристикам стадий сна [29].

Имипрамин проявляет высокую антидепрессантную эффективность даже в случаях наиболее тяжелых форм депрессии и довольно часто вызывает маниакальные и гипоманиакальные реакции [30]. По механизму действия имипрамин также является ингибитором обратного захвата моноаминов, в том числе серотонина, дофамина и норадреналина. Он обладает холинолитической активностью [31, 32]. У крыс-самцов линии OFA, проявляющих умеренные нарушения в обучении и памяти, после однократного введения милнаципрана, близкого по стимулирующему эффекту к имипрамину, наблюдали статистически значимое снижение общей продолжительности REM сна. Количество эпизодов REM сна уменьшилось, а их продолжительность увеличилась [33]. Введение имипрамина крысам линии WAG/Rij может приводить к значительному увеличению числа абсансных разрядов вплоть до возникновения абсансного статуса и фокального миоклонуса [20]. Среди наиболее частых побочных эффектов антидепрессантов являются проблемы, связанные со сном [34]. Нами было показано, что влияние донора метильных групп – L-метионина, сопоставимо с положительным антидепрессантным действием имипрамина и флуоксетина [35]. Влияние имипрамина и флуоксетина на цикл сон-бодрствование у крыс линии WAG/Rij до сих пор не исследовалось. Различные антидепрессанты, в том числе имипрамин и флуоксетин, могут оказывать разное влияние на симптомы эпилепсии и коморбидной депрессии [4], что, в свою очередь, может вызвать разные изменения характеристик цикла сон-бодрствование и сонных веретен у крыс линии WAG/Rij.

Цель данной работы – выяснить: 1) какое влияние оказывают антидепрессанты имипрамин и флуоксетин на цикл сон-бодрствование и характеристики сонных веретен у крыс линии WAG/Rij и 2) имеются ли различия в их влиянии. Для достижения этой цели у крыс линии WAG/Rij, которым хронически вводили имипрамин, флуоксе-

тин и физраствор, и у неэпилептических крыс Wistar исследовали относительную (%) и абсолютную (мин) длительность стадий сна, число их эпизодов, число переходов от NREM сна к бодрствованию и REM сну, латентный период наступления сна (длительность бодрствования до засыпания), латентный период REM сна (длительность периода от засыпания до 1-го эпизода REM сна), а также амплитуду, индекс асимметрии и спектральную плотность мощности сонных веретен NREM сна.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 6–7-месячных крысах-самцах линии WAG/Rij, валидной модели генетической абсансной эпилепсии с коморбидной депрессией, и неэпилептических крысах Wistar аналогичного возраста. Все животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-часовым циклом свет – темнота (свет в 8.00). Все крысы линии WAG/Rij, использованные в эксперименте, имели ПБВ на ЭЭГ, характерные для абсансной эпилепсии (рис. 1а). У всех крыс Wistar, которых мы использовали в качестве неэпилептического контроля, абсансные разряды на ЭЭГ отсутствовали (рис. 1б). Все животные обеих линий не были чувствительны к аудиогенным воздействиям [36].

Живление электродов (миниатюрные винтики из нержавеющей стали) в кости черепа выполняли под хлоралгидратной анестезией (400 мг/кг, в/б). На 5-й день после операции начинали введение препаратов. Исследованы 4 группы крыс: 1) крысы линии WAG/Rij, которым вводили физраствор ($n = 6$), 2) крысы линии WAG/Rij, которым вводили флуоксетин (Fluoxetine, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 20 мг/кг ($n = 6$), 3) крысы линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин (Imipramine hydrochloride, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США) в дозе 15 мг/кг ($n = 6$), 4) крысы Wistar ($n = 7$). В данной работе мы использовали крыс Wistar в качестве эталона «нормы», т.е. как еще одну контрольную группу (контроль 2, «норма») к крысам линии WAG/Rij, которым вводили физраствор (контроль 1). Поскольку у крыс Wistar отсутствуют симптомы абсанс-эпилепсии и депрессии, характеристики цикла сон-бодрствование и сонных веретен у этих животных считали показателями «нормы». Препараты вводили внутривенно в течение 14 дней. Согласно нашим данным, в указанных дозах и длительности введения флуоксетин и имипрамин оказывают примерно одинаково выраженный антидепрессантный эффект у крыс линии WAG/Rij. Так, длительность иммобильности в тесте вынужденного плавания после введения имипрамина в дозе 15 мг/кг составляла 83.8% по сравнению с длительностью иммобильности после введения физраствора, принятой за 100%, а после введения такой же дозы флуоксетина – 84.9%. Другими словами, длительность иммобильности после введения имипрамина и флуоксетина уменьшалась на ~16% и ~15% соответственно от контрольного уровня, принятого за 100% [20]. ЭЭГ регистрировали у свободно передвигающихся животных с 16.00 до 19.00 ч (3 ч в день) эпидурально с фронтальных (AP +2 мм, L 2.5 мм) и окципитальных (AP –6 мм, L 4 мм) отделов коры. Для записи ЭЭГ использовали 8-канальный беспроводной усилитель биопотенциалов 'BR8V1' (Texas Instruments, США). Регистрацию ЭЭГ проводили в соответствии с ранее описанной методикой [37], монополярно, референтный электрод устанавливали над мозжечком. Частота дискретизации записи ЭЭГ составляла 250 Гц, ЭЭГ регистрировали без фильтрации. Для анализа ЭЭГ применялась полоса пропускания от 1 до 40 Гц. Анализировали ЭЭГ, зарегистрированную во фронтальной коре мозга, в которой ПБВ имеют максимальную амплитуду и наиболее отчетливые морфологические характеристики, а фронтальные сонные веретена (frontal anterior spindles) имеют хорошо выраженные изменения. Записи ЭЭГ с окципитальной коры мозга необходимы для более точного определения стадии REM сна, так как в ней более четкий, чем во фронтальной коре, тета-ритм во время быстрого сна. Записи ЭЭГ проводили во второй половине дня, так как у крыс линии WAG/Rij в это время наблюдают наибольшее число ПБВ, а характеристики цикла сон-

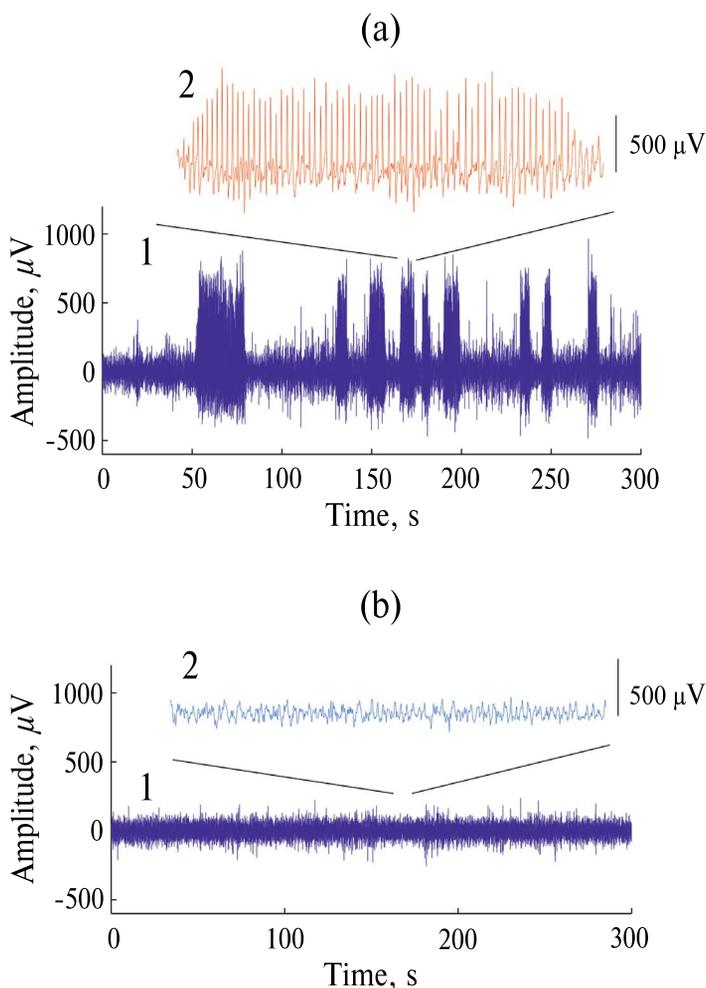


Рис. 1. Примеры записей ЭЭГ пассивного бодрствования, иллюстрирующие наличие ПБР у крыс линии WAG/Rij (a) и отсутствие ПБР у крыс Wistar (b). (a): 1 – запись ЭЭГ крысы линии WAG/Rij с серией ПБР; 2 – один из ПБР длительностью 10 с представлен на расширенной по времени шкале. (b): 1 – ЭЭГ крысы Wistar без ПБР; 2 – один из фрагментов записи ЭЭГ крысы Wistar длительностью 10 с представлен на расширенной по времени шкале.

бодрствование и сонных веретен NREM сна в большей степени изменены [6]. Стадии сна и бодрствования определялись экспертом при просмотре записей ЭЭГ в соответствии с критериями, приведенными для крыс линии WAG/Rij в работе [6]. Состояние бодрствования сопровождалось активностью ЭЭГ с доминированием тета- (6–8 Гц) и бета-(20–40 Гц) частот. Легкий NREM сон определяли как ЭЭГ активность, содержащую сонные веретена с частотой 10–16 Гц, тета-волны и медленные волны (2–4 Гц). Постепенно исчезающие сонные веретена и увеличивающееся число медленных дельта-волн (1.5–4 Гц) характеризовали как глубокий NREM сон. REM сон определяли как непрерывную тета-активность (6–8 Гц), возникающую после NREM сна. REM сон

отличается от стадии бодрствования отсутствием бета-частот и двигательных реакций, нерегулярным дыханием и подергиваниями животного. Стадии цикла сон-бодрствование считали одним эпизодом, если они прерывались не более, чем на 15 с. Латентный период сна вычислялся от начала эпизода бодрствования до засыпания животного (мин). Латентный период REM сна вычислялся от начала эпизода NREM сна до начала REM сна (мин). Число и длительность эпизодов стадий цикла сон-бодрствование измерялись полуавтоматически. Вычисляли среднее число эпизодов (n), их абсолютную (мин) и относительную (%) длительность на протяжении всей записи. Вычисляли число переходов из стадии NREM сна в стадии REM сна и в бодрствование. Для последующего анализа в NREM сне выделяли сонные веретена. По сравнению с дельта-волнами они отличались увеличенной амплитудой (до 800 мкВ) и основной частотой (от 8 до 16 Гц). Усреднённый спектр мощности сонных веретён вычислялся из спектров Фурье, построенных методом Уэлча (окно Хэннинга, ширина окна 2 с, перекрытие окна 7/8). Для сравнения групп спектров сонных веретён использовался групповой статистический тест Манна-Уитни (альфа-уровень 0.05) с поправкой Бонферрони на число значений в спектре и число парных сравнений. Применялась программа Procedure (автор А. А. Морозов, Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН). Для построения спектров брали выборку из 50–60 сонных веретен в каждой группе крыс. Также вычисляли средние значения амплитуды и коэффициента асимметрии сонных веретен. Для вычисления средних значений брали по 30–35 сонных веретен в каждой группе. Амплитуда и коэффициент асимметрии сонных веретен определяли полуавтоматическим способом с помощью программы HILB4 (автор А. А. Морозов, Институт радиотехники и электроники им. В. А. Котельникова РАН). Исходные данные были закодированы в формате edf. С помощью программы на кривой сонного веретена вручную отмечались локальные минимумы и максимумы. Значения минимумов и максимумов автоматически передавались в программу Матлаб в виде двух векторов отрицательных и положительных чисел, обозначающих расстояние локального минимума или максимума относительно нулевой линии в мкВ. Амплитуда веретена определялась как сумма абсолютных значений локального максимума и локального минимума сонного веретена. Для каждой группы рассчитывали среднюю амплитуду сонных веретен.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ “STATISTICA Release 7”. Тип распределения исследуемых показателей и степень его близости к нормальному определяли по критериям Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test). Если распределение показателя соответствовало критерию нормальности, использовали однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) с последующим определением значимости различий средних значений показателей между группами по *post-hoc* критерию Ньюмена-Кейлса (Newman-Keuls test). В случае несоответствия критерию нормальности применяли непараметрический аналог ANOVA – Kruskal-Wallis H test (one-way ANOVA by ranks) с последующим определением значимости различий между группами с использованием множественного сравнения (Multiple comparisons of mean ranks for all groups) или критерия U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Данные на графиках представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) показал значимость влияния фактора «группа» на относительную длительность (%) стадии бодрствования ($F(3,20) = 10.7, p < 0.001$). Относительная длительность стадии бодрства-

ния у крыс линии WAG/Rij, которым вводили флуоксетин и имипрамин, была значимо больше, чем у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор. Значимых различий между флуоксетином и имипрамином в их влиянии на относительную длительность бодрствования не обнаружено. Фактор «препарат» оказывал значимое влияние на относительную длительность NREM сна ($F(3,20) = 9.3, p < 0.001$). Относительная длительность NREM сна у крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин и флуоксетин, была значимо меньше по сравнению с крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, и крысами Wistar. Значимых различий в эффектах флуоксетина и имипрамина на относительную длительность NREM сна не выявлено.

Фактор «группа» оказывал значимое влияние на относительную длительность REM сна ($F(3,20) = 7.0, p < 0.01$). Относительная длительность REM сна у крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин, была значимо меньше, чем у крыс линии WAG/Rij, получавших физраствор, и у крыс Wistar. Относительная длительность REM сна у крыс линии WAG/Rij, которым вводили флуоксетин, была значимо меньше, чем у крыс Wistar. Относительная длительность быстрого сна у крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор была значимо меньше, чем у крыс Wistar (рис. 2).

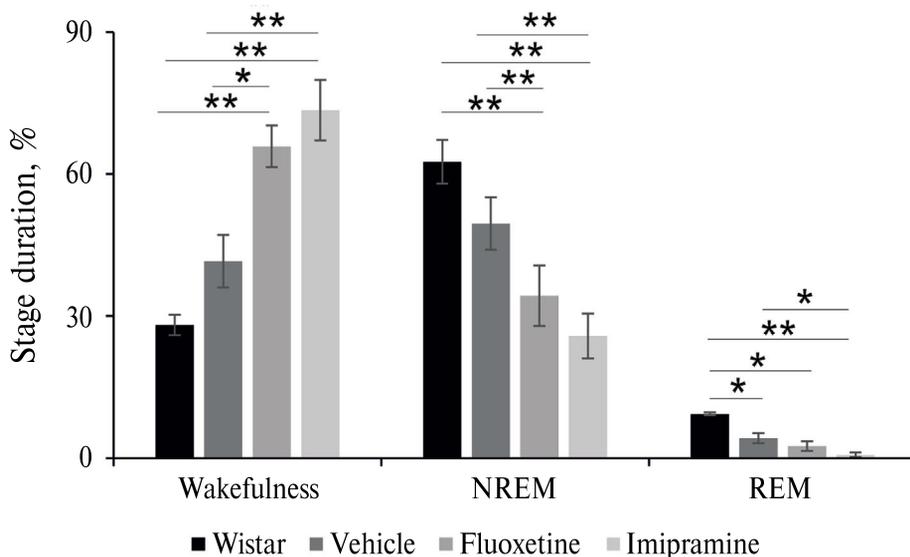


Рис. 2. Относительная (%) длительность стадий цикла сон-бодрствование у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым хронически вводили физраствор (Vehicle) и антидепрессанты флуоксетин (Fluoxetine) и имипрамин (Imipramine). Wakefulness – бодрствование, NREM – медленноволновый сон, REM – быстрый сон.

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Горизонтальные линии обозначают сравниваемые группы.

Фактор «группа» оказывал значимое влияние на абсолютную (мин) длительность эпизодов бодрствования ($F(3,20) = 3.4, p < 0.05$). Длительность эпизодов бодрствования у крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин, была значимо больше, чем у крыс линии Wistar и у крыс линии WAG/Rij, получавших физраствор. Длительность эпизодов бодрствования у крыс линии WAG/Rij, которым вводили флуоксетин, не отличалась от крыс линии Wistar и крыс линии WAG/Rij с введением физраствора. Длительность эпизодов бодрствования у крыс линии WAG/Rij, которым вводили физ-

раствор, была значимо меньше по сравнению с крысами Wistar и крысами линии WAG/Rij с введением имипрамина.

Фактор «группа» не оказывал значимого влияния на длительность NREM сна ($H(3,24) = 6.3, p = 0.1$). Длительность эпизодов NREM сна у всех исследуемых групп крыс не отличалась.

Фактор «группа» оказывал значимое влияние на длительность REM сна ($F(3,20) = 3.9, p < 0.05$). У крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин и флуоксетин, длительность эпизодов REM сна была значимо меньше, чем у крыс Wistar и не отличалась от крыс линии WAG/Rij, с введением физраствора. Значимых различий в эффектах имипрамина и флуоксетина на длительность эпизодов REM сна не обнаружено (рис. 3).

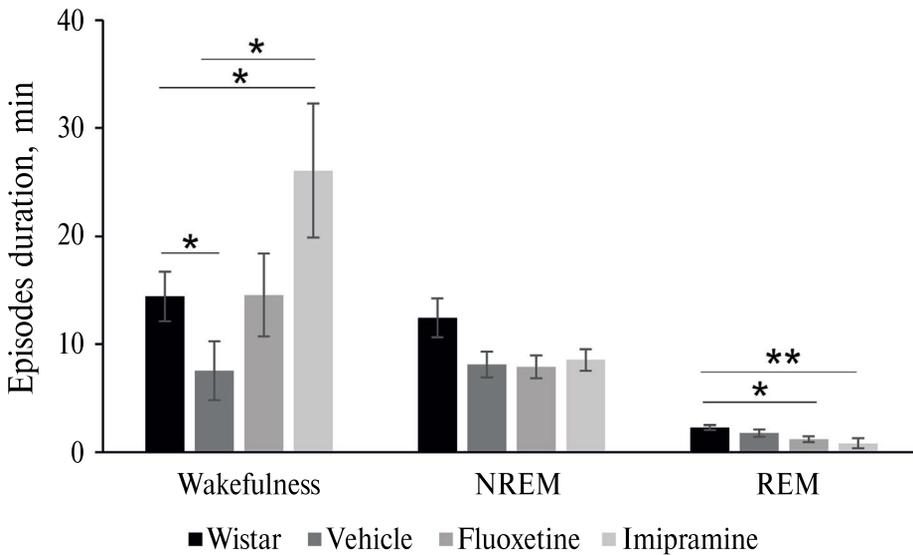


Рис. 3. Длительность (мин) эпизодов стадий цикла сон-бодрствование у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым хронически вводили физраствор и антидепрессанты флуоксетин и имипрамин.

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Остальные обозначения как на рис. 2.

Фактор «группа» оказывал значимое влияние на число эпизодов бодрствования ($H(3, 24) = 15.7, p < 0.01$). У всех групп крыс линии WAG/Rij число эпизодов бодрствования было значимо больше числа эпизодов бодрствования у крыс Wistar. Число эпизодов бодрствования у крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин, было значимо меньше числа эпизодов у крыс линии WAG/Rij, получавших физраствор и флуоксетин. Фактор «препарат» был значимым для числа эпизодов NREM сна ($H(3, 24) = 11.8, p < 0.01$). Число эпизодов NREM сна было значимо меньше при введении имипрамина по сравнению с флуоксетином, физраствором и крысами Wistar. Число эпизодов NREM сна при введении флуоксетина было значимо больше, чем у крыс Wistar. Фактор «группа» оказывал значимое влияние на число эпизодов REM сна ($H(3, 24) = 12.5, p < 0.01$). Число эпизодов REM сна у крыс линии WAG/Rij было значимо меньше при введении имипрамина по сравнению с флуоксетином и другими группами крыс (рис. 4).

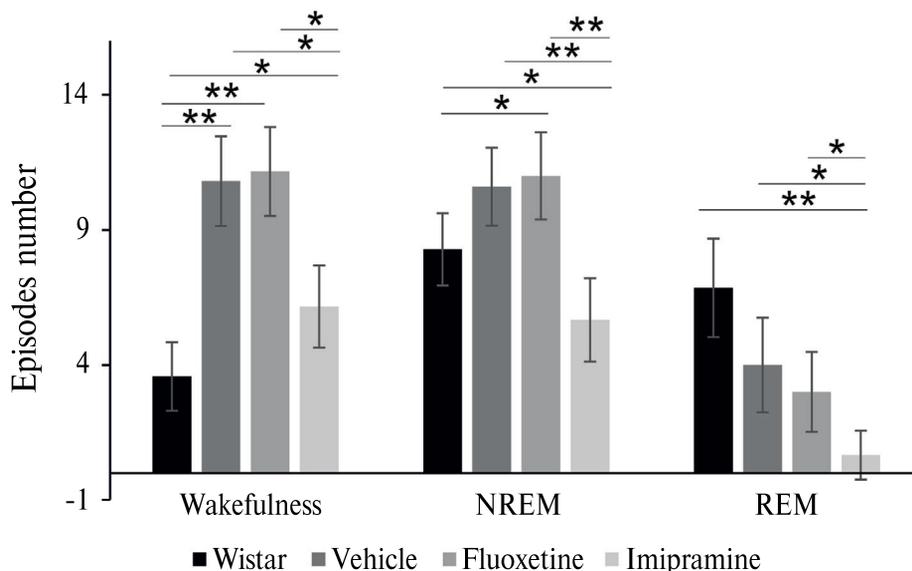


Рис. 4. Число эпизодов стадий цикла сон-бодрствование у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым хронически вводили физраствор и антидепрессанты флуоксетин и имипрамин.

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Остальные обозначения как на рис. 2.

Фактор «группа» оказывал значимое влияние на общее число переходов из REM сна в другие стадии сна ($F(3,20) = 5.3$, $p < 0.01$), на число переходов от NREM сна к REM сну ($F(3,20) = 3.4$, $p < 0.05$) и от NREM сна к бодрствованию ($F(3,20) = 15.4$, $p < 0.001$). Общее число переходов из NREM сна в другие стадии цикла сон-бодрствование у крыс линии WAG/Rij, которым вводили флуоксетин, было значимо больше аналогичного показателя у крыс Wistar. Общее число переходов у крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин, было значимо меньше, чем у крыс линии WAG/Rij с введением флуоксетина и физраствора. Число переходов от NREM к REM сну было значимо меньше под влиянием имипрамина по сравнению с флуоксетином, а также крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, и крысами Wistar. Число переходов от NREM сна к бодрствованию у крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, флуоксетин и имипрамин, было значимо больше, чем у крыс Wistar. У крыс, которым вводили имипрамин, было значимо меньше переходов от NREM сна к бодрствованию по сравнению с крысами линии WAG/Rij, получавшим флуоксетин (рис. 5).

Обнаружено значимое влияние фактора «группа» на латентный период наступления сна ($H(3,24) = 10.8$, $p < 0.05$). Он был значимо больше у крыс линии WAG/Rij, которым вводили имипрамин, по сравнению с крысами Wistar и крысами линии WAG/Rij с введением физраствора. Латентный период наступления сна не различался у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор и флуоксетин. Латентный период до наступления REM сна не различался у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор. Он был значимо больше у крыс линии WAG/Ri с введением флуоксетина и имипрамина по сравнению с крысами Wistar. Латентный период до наступления REM сна у крыс линии WAG/Rij с введением имипрамина был значимо больше, чем у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij которым вводили физраствор и флуоксетин (табл. 1).

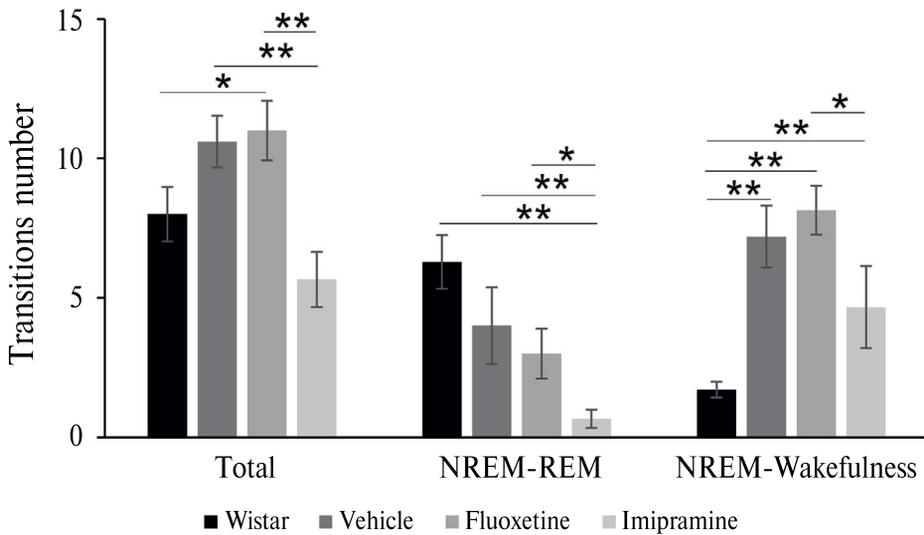


Рис. 5. Общее число переходов из NREM сна в другие стадии сна (Total), число переходов от NREM сна в стадии REM сна (NREM-REM) и бодрствования (NREM-Wakefulness) у четырех групп крыс: крысы Wistar, крысы линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, антидепрессанты флуоксетин и имипрамин.

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Остальные обозначения как на рис. 2.

Таблица 1. Латентный период наступления сна (Sleep latency) и наступления REM сна (REM latency) у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, флуоксетин и имипрамин

Группа	Число крыс	Время до наступления сна, мин	Время до наступления быстрого сна, мин
Wistar	7	14.4 ± 2.3	61.0 ± 8.4
WAG/Rij, физраствор	5	8.1 ± 1.2	58.8 ± 11.1
WAG/Rij, флуоксетин	6	14.5 ± 3.8	100.4 ± 18.8*
WAG/Rij, имипрамин	6	25.8 ± 4.6***#	142.4 ± 7.1***#

Средние значения ± ошибка среднего ($M \pm m$). * $p \leq 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с крысами Wistar. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор. # $p < 0.05$ у крыс с введением имипрамина по сравнению с животными с введением флуоксетина.

Фактор «группа» оказывал значимое влияние на амплитуду сонных веретен ($F(3,107) = 18.5, p < 0.001$), но не влиял на индекс асимметрии ($H(3,111) = 4.1, p = 0.26$). Средняя амплитуда сонных веретен у крыс линии WAG/Rij, которым вводили флуоксетин и имипрамин, была значимо больше, чем у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij с введением физраствора. Амплитуда сонных веретен у крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, была значимо больше, чем у крыс Wistar. Средняя амплитуда сонных веретен у крыс, получавших флуоксетин и имипрамин, не различалась. Значимого влияния антидепрессантов на индекс асимметрии сонных веретен не выявлено (табл. 2).

Таблица 2. Средняя амплитуда и индекс асимметрии сонных веретен у неэпилептических крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор и антидепрессанты флуоксетин и имипрамин

Группа	Амплитуда, мкВ	Индекс асимметрии, %
Wistar	277.0 ± 9.5	52.8 ± 2.3
WAG/Rij, физраствор	377.1 ± 14.0 ⁺⁺	55.4 ± 1.0
WAG/Rij, флуоксетин	434.3 ± 18.7 ^{+++*}	54.8 ± 1.2
WAG/Rij, имипрамин	464.0 ± 24.5 ^{++++*}	54.5 ± 1.1

Средние значения ± ошибка среднего ($M \pm m$). ⁺⁺ $p < 0.01$, ⁺⁺⁺ $p < 0.001$ по сравнению с крысами Wistar.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор.

Анализ усредненной спектральной плотности мощности сонных веретен у крыс линии WAG/Rij, которым вводили антидепрессанты, показал ее увеличение по сравнению с сонными веретенами у крыс Wistar на всем диапазоне исследованных частот. По сравнению с крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, наблюдали значимое уменьшение спектральной плотности мощности сонных веретен под влиянием антидепрессантов на частотах дельта- и тета-диапазона и ее увеличение в бета-диапазоне. Спектральная плотность мощности сонных веретен у крыс, которым вводили имипрамин, значительно превосходила мощность сонных веретен у крыс с введением флуоксетина на частоте «медленных» и «средних» веретен (7–11 Гц). У крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, спектральная мощность сонных веретен была значимо больше, чем у крыс Wistar на частотах 2–2.5, 5–9.5 Гц (рис. 6).

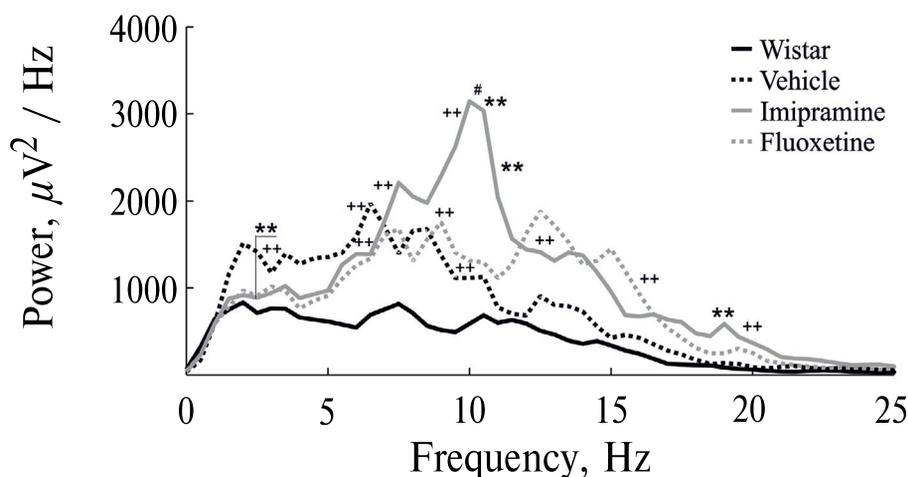


Рис. 6. Усредненные спектры мощности сонных веретен у крыс Wistar и крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, антидепрессанты флуоксетин и имипрамин. Данные вычислены методом Уэлча (Welch test) с использованием быстрого преобразования Фурье. Значимость различий определяли с помощью U теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони (312) на количество частот (52) в спектре и число сравнений (8). ⁺⁺ $p < 0.01$ по сравнению с крысами Wistar: при введении флуоксетина на частотах 8.5–9, 12–22.5 Гц; при введении имипрамина на частотах 6–25 Гц; при введении физраствора на частотах 2–2.5, 5–9.5 Гц. ** $p < 0.01$ по сравнению с введением физраствора и при введении имипрамина на частотах 2–2.5, 11–11.5, 18.5–20.5. # $p < 0.05$, введение имипрамина по сравнению с введением флуоксетина на частотах 7–11 Гц.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сравнение цикла сон-бодрствование у крыс линии WAG/Rij, которым вводили антидепрессанты имипрамин и флуоксетин или физраствор, с крысами Wistar показывает, что введение имипрамина приводит к значимому уменьшению длительности REM сна, что согласуется с имеющимися данными о влиянии введения имипрамина на REM сон у крыс линии OFA [33]. Ранее было установлено, что флуоксетин не уменьшает REM сон у крыс линии Wistar-Kyoto [9]. Эти данные аналогичны результатам, полученным в настоящем исследовании – флуоксетин не уменьшал относительную представленность REM сна, число и длительность его эпизодов по сравнению с введением физраствора. Показано, что имипрамин и флуоксетин уменьшают длительность REM сна у пациентов с депрессией [39]. Однако уменьшение REM сна под действием флуоксетина было менее выражено по сравнению с имипрамином. Клинические исследования показали, что флуоксетин вызывает уменьшение REM сна у больных депрессией людей всего лишь на 2–5% [40].

Изменения сна при эпилепсии часто связывают с увеличением числа разрядов, вызываемых приемом антидепрессантов. Данные клиники указывают на то, что прием флуоксетина в терапевтических дозах не увеличивает риск возникновения эпилептических разрядов у пациентов с депрессивными расстройствами [19]. Флуоксетин, по мнению клиницистов, является одним из самых безопасных антидепрессантов, вызывающих эпилептические разряды [41]. С другой стороны, хронический пероральный прием флуоксетина крысами линии WAG/Rij в возрасте 6 месяцев в дозе 10 и 30 мг/кг в день в течение 7 недель значимо увеличивал число абсансных разрядов. В то же время раннее длительное (в течение 17 недель) введение флуоксетина уменьшало число ПВП у взрослых крыс линии WAG/Rij [42]. Различие в числе разрядов и их влиянии на цикл сон-бодрствование может зависеть от длительности введения антидепрессантов. В настоящей работе антидепрессанты вводили в течение 14 дней. В наших предыдущих исследованиях установлено, что данная длительность введения достаточна для проявления антидепрессантного эффекта у препаратов с различными механизмами действия [1, 20]. Как показано в настоящей работе, введение флуоксетина уменьшало длительность REM сна у крыс линии WAG/Rij только по сравнению с крысами Wistar. Введение имипрамина и флуоксетина вызывало значимое уменьшение относительной длительности NREM сна и увеличение бодрствования по сравнению с крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, и крысами Wistar. При введении имипрамина и флуоксетина изменялась также структура цикла сон-бодрствование: длительность и число эпизодов сна, число переходов от NREM сна к бодрствованию и REM сну, латентный период сна и REM сна. Изменения зависели от типа антидепрессанта. У крыс линии WAG/Rij латентный период до начала сна при введении трициклического антидепрессанта имипрамина был значимо больше, чем при введении флуоксетина, физраствора и у крыс Wistar, что свидетельствует о нарушениях процесса засыпания. Латентный период REM сна при введении имипрамина был также значимо больше латентного периода REM сна при введении флуоксетина, что указывает на более выраженное нарушение сна, вызываемое трициклическим антидепрессантом.

Ранее нами было установлено, что хроническое введение имипрамина в дозе 15 мг/кг, которая была использована также в данной работе, увеличивает число ПВП у крыс линии WAG/Rij [20]. В нашей предыдущей работе на крысах линии WAG/Rij [5] показана отрицательная корреляция между числом ПВП и длительностью REM сна. В той же работе обнаружено увеличение количества REM сна у потомства крыс линии WAG/Rij, матери которых потребляли МОД в перинатальном периоде. МОД матери приводила к уменьшению числа ПВП и подавлению поведенческих симптомов депрессии у животных [5]. Показано, что неонатальное введение (8–21 день после рождения) трициклического антидепрессанта кломипрамина в дозе 20 мг/кг крысам линии WAG/

Rij, увеличивает количество REM сна и уменьшает число ПБР у животных в возрасте 8 месяцев [8]. Данные, полученные у взрослого потомства крыс линии WAG/Rij с использованием МОД матери во время перинатального периода [5], и результаты с неонатальным введением кломипрамина [8] свидетельствуют о том, что введение веществ с антидепрессантными свойствами на ранних стадиях развития может одновременно уменьшать число ПБР и увеличивать REM сон у взрослых крыс. Увеличение числа ПБР у крыс линии WAG/Rij под влиянием имипрамина [20] может являться одной из причин уменьшения длительности REM сна. Тот факт, что флуоксетин в использованной дозе и длительности введения не приводил к увеличению числа ПБР у крыс линии WAG/Rij, видимо, может частично объяснить его более слабое влияние на REM сон. Различие в нейрохимических механизмах действия этих двух антидепрессантов может также вносить свой вклад в их влияние на REM сон. Данные настоящей работы о том, что трициклический антидепрессант имипрамин вызывает более сильное подавление REM сна у крыс линии WAG/Rij по сравнению с селективным ингибитором обратного захвата серотонина флуоксетином, согласуются с данными клиники [43].

У крыс линии WAG/Rij при введении антидепрессантов длительность NREM сна уменьшалась по сравнению с крысами Wistar и крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор. Между крысами Wistar и крысами линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, различия в длительности NREM сна отсутствовали. В то же время имеются данные об уменьшении NREM сна у пациентов с депрессией [12, 13].

В нашей предыдущей работе было показано, что уменьшение симптомов абсансной эпилепсии (уменьшение числа ПБР) и коморбидной депрессии у потомства крыс WAG/Rij, матери которых в перинатальном периоде потребляли МОД, приводило к уменьшению амплитуды и усредненной спектральной плотности мощности сонных веретен [5]. Эти изменения свидетельствовали о приближении характеристик сонных веретен к норме (характеристикам сонных веретен у неэпилептических крыс Wistar). Другими словами, результаты этих исследований указывают на то, что уменьшение амплитуды и спектральной плотности мощности сонных веретен во время NREM сна может служить показателем уменьшения тяжести патологии, то есть эффективности терапевтического воздействия. В пользу этого предположения свидетельствуют данные клинических исследований, продемонстрировавших, что независимо от вида медикаментозной терапии у пациентов, чувствительных к антидепрессантной терапии, снижалась исходно повышенная мощность веретен в диапазоне 14–16 Гц во время NREM сна, в то время как у пациентов, резистентных к терапии, указанные изменения частотного спектра не наблюдали [47].

Данные литературы свидетельствуют о том, что эпилепсия и депрессия, а также фармакологическая терапия этих заболеваний оказывают существенное влияние на амплитудные и частотные характеристики сонных веретен. Клинические исследования показали, что у пациентов с фокальной эпилепсией, резистентной к фармакотерапии, амплитуда сонных веретен больше, чем у контрольной группы без эпилепсии. У больных эпилепсией по сравнению с контролем было обнаружено также значительное увеличение спектров мощности сонных веретен в диапазоне частот 10.77–12.00 Гц. Прием противозэпилептических препаратов (бензодиазепины, модуляторы кальциевых каналов) вызывал еще большее увеличение спектральной плотности мощности сонных веретен в этом диапазоне частот [44]. У пациентов с депрессией при фармакотерапии «медленные» (11.0–12.5 Гц) сонные веретена в NREM сне, особенно во фронтальной коре, были больше по амплитуде, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, у них была больше спектральная мощность «быстрых» и «медленных» веретен по сравнению со здоровыми испытуемыми [45]. Увеличенная амплитуда сонных веретен обнаружена также у нелеченных депрессивных больных по сравнению с контрольной группой. Кратковременная антидепрессантная терапия не оказывала существенного влияния на амплитуду сонных веретен, а долговременная увеличивала их длительность [46].

В данном исследовании установлено, что у эпилептических крыс линии WAG/Rij амплитуда сонных веретен больше, чем у неэпилептических крыс Wistar. Антидепрессанты имипрамин и флуоксетин вызывали одинаково выраженное увеличение амплитуды сонных веретен у крыс линии WAG/Rij. Однако влияние этих антидепрессантов на спектральную плотность мощности сонных веретен было различным. Несмотря на то, что имипрамин и флуоксетин увеличивали усредненную спектральную плотность мощности сонных веретен по сравнению с крысами Wistar на всем диапазоне исследованных частот, имипрамин по сравнению с флуоксетином значительно увеличивал спектральную плотность мощности сонных веретен во время NREM сна в диапазоне частот 7–11 Гц. В этом диапазоне частот спектральная плотность мощности сонных веретен при введении имипрамина достигала максимальной величины, которая в ~6 раз превышала мощность веретен у неэпилептических крыс Wistar, в ~3 раза мощность веретен у крыс линии WAG/Rij, которым вводили физраствор, и в ~2.5 раза мощность веретен при введении флуоксетина. Кроме того, имипрамин также увеличивал число ПБР [20], что свидетельствует об усилении тяжести абсансной эпилепсии. Эти данные позволяют предположить, что увеличение спектральной плотности мощности сонных веретен в диапазоне 7–11 Гц, вызываемое антидепрессантом, может служить показателем его проэпилептического действия. Другими словами, спектральная плотность мощности сонных веретен NREM сна в диапазоне 7–11 Гц может быть использована в качестве биомаркера благоприятного или неблагоприятного эффекта антидепрессантной терапии на сопутствующую эпилепсию. Уменьшение спектральной мощности в этом частотном диапазоне может указывать на благоприятный (антиэпилептический) эффект, в то время как увеличение спектральной мощности – на неблагоприятный (проэпилептический). Необходимы дальнейшие исследования с использованием антидепрессантов с другими механизмами действия, чтобы проверить данное предположение.

Таким образом, антидепрессанты имипрамин и флуоксетин оказывают существенное влияние на цикл сон-бодрствование и сонные веретена у крыс линии WAG/Rij. Имипрамин по сравнению с флуоксетином вызывает более выраженное нарушение структуры цикла сон-бодрствование у крыс линии WAG/Rij: увеличение латентного периода засыпания и наступления REM сна, уменьшение длительности REM сна, числа эпизодов NREM и REM сна, а также числа переходов от NREM к REM сну. Имипрамин по сравнению с флуоксетином также значительно увеличивает спектральную плотность мощности сонных веретен во время NREM сна в диапазоне частот 7–11 Гц. Предполагается, что нарушение цикла сон-бодрствование и изменение характеристик сонных веретен NREM сна у крыс линии WAG/Rij, вызываемые антидепрессантной терапией, являются следствием их влияний на функционирование кортико-таламо-кортикальной системы.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о том, что при выборе антидепрессанта, оказывающего менее выраженное негативное влияние на качество сна, флуоксетин является более предпочтительным по сравнению с имипрамином. Эти данные, полученные у крыс линии WAG/Rij – генетической модели депрессии, коморбидной абсансной эпилепсии, согласуются с результатами, полученными на пациентах с депрессивными расстройствами [43].

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (К. Ю. С.), сбор данных (А. В. Г., Ф. Е. А.) обработка данных (А. В. Г., Ф. Е. А., К. Ю. С.), написание и редактирование манускрипта (А. В. Г., К. Ю. С.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2024–2026 гг. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по этике Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, протокол № 5 от 02.12.2020 г.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sarkisova KY, Midzianovskaia IS, Kulikov MA* (2003) Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behav Brain Res* 144: 211–226.
[https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(03)00090-1)
2. *Sarkisova K, van Luijckelaar G* (2011) The WAG/Rij strain: A genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 854–876.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.010>
3. *Russo E, Citraro R, Constanti A, Leo A, Lüttjohann A, van Luijckelaar G, De Sarro G* (2016) Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci Biobehav Rev* 71: 388–408.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.039>
4. *Tallarico M, Pisano M, Leo A, Russo E, Citraro R, De Sarro G* (2022) Antidepressant drugs for seizures and epilepsy: Where do we stand? *Curr Neuropharmacol* 21: 1691–1713.
<https://doi.org/10.2174/1570159x20666220627160048>
5. *Gabova A V, Sarkisova KY* (2023) Maternal methyl enriched diet normalizes characteristics of the sleep-wake cycle and sleep spindles in adult offspring of WAG / Rij rats with genetic absence epilepsy. 59: 165–179.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023010143>
6. *van Luijckelaar G, Bikbaev A* (2007) Midfrequency cortico-thalamic oscillations and the sleep cycle: Genetic, time of day and age effects. *Epilepsy Res* 73: 259–265.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.11.002>
7. *Wang Y-Q, Li R, Zhang M-Q, Zhang Z, Qu W-M, Huang Z-L* (2015) The Neurobiological Mechanisms and Treatments of REM Sleep Disturbances in Depression. *Curr Neuropharmacol* 13: 543–553.
<https://doi.org/10.2174/1570159x13666150310002540>
8. *Kovács Z, Czurkó A, Kékesi KA, Juhász G* (2012) Neonatal tricyclic antidepressant clomipramine treatment reduces the spike-wave discharge activity of the adult WAG/Rij rat. *Brain Res Bull* 89: 102–107.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2012.07.010>
9. *Ivarsson M, Paterson LM, Hutson PH* (2005) Antidepressants and REM sleep in Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats. *Eur J Pharmacol* 522: 63–71.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.08.050>
10. *Kansagra S* (2020) Sleep disorders in adolescents. *Pediatrics* 145.
<https://doi.org/10.1542/PEDS.2019-20561>
11. *Omichi C, Kadohara H, Sumi Y, Ubara A, Nishikawa K, Matsuda A, Ozeki Y* (2022) Prolonged sleep latency and reduced REM latency are associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Int J Environ Res Public Health* 19.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19042112>
12. *Lopes MC, Quera-Salva MA, Guilleminault C* (2007) Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: Subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine). *Sleep Med* 9: 33–41.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.01.011>
13. *Olbrich S, Arns M* (2013) EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power and prediction of treatment response. *Int Rev Psychiatry* 25: 604–618.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2013.816269>
14. *Colavito V, Fabene PF, Grassi-Zucconi G, Pifferi F, Lamberty Y, Bentivoglio M, Bertini G* (2013) Experimental sleep deprivation as a tool to test memory deficits in rodents. *Front Syst Neurosci* 7: 1–17.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00106>

15. *Fogel SM, Smith CT* (2011) The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 1154–1165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.003>
16. *Al-Biltagi MA* (2014) Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr* 3: 45. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v3.i3.45>
17. *Bloechliger M, Ceschi A, Rüegg S, Kupferschmidt H, Kraehenbuehl S, Jick SS, Meier CR, Bodmer M* (2016) Risk of seizures associated with antidepressant use in patients with depressive disorder: follow-up study with a nested case-control analysis using the clinical practice research datalink. *Drug Saf* 39: 307–321. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0363-z>
18. *Cotterman-Hart S* (2010) Depression in epilepsy: Why aren't we treating? *Epilepsy Behav* 19: 419–421. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.018>
19. *Oke A, Adhiyaman V, Aziz K, Ross A* (2001) Dose-dependent seizure activity associated with fluoxetine therapy [1]. *QJM – Mon J Assoc Physicians* 94: 113–114. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.2.113>
20. *Sarkisova KY, Gabova AV, Fedosova EA, Shatskova AB, Narkevich VB, Kudrin VS* (2023) Antidepressant and anxiolytic effects of L-methionine in the WAG/Rij rat model of depression comorbid with Absence Epilepsy. *Int J Mol Sci* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms241512425>
21. *Fernandez LMJ, Lüthi A* (2020) Sleep spindles: Mechanisms and functions. *Physiol Rev* 100: 805–868. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2018>
22. *Kostopoulos GK* (2000) Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: The continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol* 111. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00399-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00399-0)
23. *Kozák G, Földi T, Berényi A* (2020) Spike-and-wave discharges are not pathological sleep spindles, network-level aspects of age-dependent absence seizure development in rats. *eNeuro* 7(1): ENEURO. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0253-19.2019>
24. *Born J, Rasch B, Gais S* (2006) Sleep to remember. *Neuroscientist* 12: 410–424. <https://doi.org/10.1177/1073858406292647>
25. *Marshall L, Born J* (2007) The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 11: 442–450. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.09.001>
26. *Sitnikova E, Hramov AE, Grubov V, Koronovsky AA* (2014) Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy. *Brain Res* 1543: 290–299. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.001>
27. *Puscian A, Winiarski M, Łęski S, Charzewski Ł, Nikolaev T, Borowska J, Dzik JM, Bijata M, Lipp HP, Dziembowska M, Knapka E* (2021) Chronic fluoxetine treatment impairs motivation and reward learning by affecting neuronal plasticity in the central amygdala. *Br J Pharmacol* 178: 672–688. <https://doi.org/10.1111/bph.15319>
28. *Olguner Eker Ö, Özsoy S, Eker B, Doğan H* (2017) Metabolic effects of antidepressant treatment. *Noropsikiyatri Ars* 54: 49–56.
29. *Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL* (1996) Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 14: 437–442. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(95\)00148-7](https://doi.org/10.1016/0893-133X(95)00148-7)
30. *Valvassori SS, Cararo JH, Marino CAP, Possamai-Della T, Ferreira CL, Aguiar-Geraldo JM, Dal-Pont GC, Quevedo J* (2022) Imipramine induces hyperactivity in rats pretreated with ouabain: Implications to the mania switch induced by antidepressants. *J Affect Disord* 299: 425–434. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.021>
31. *Geoffroy M, Scheel-Krüger J, Christensen AV* (1990) Effect of imipramine in the “learned helplessness” model of depression in rats is not mimicked by combinations of specific reuptake inhibitors and scopolamine. *Psychopharmacology (Berl)* 101: 371–375. <https://doi.org/10.1007/BF02244056>
32. *Sarkisova KY, Kulikov MA, Midzyanovskaya IS, Folomkina AA* (2008) Dopamine-dependent nature of depression-like behavior in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neurosci Behav Physiol* 38: 119–128. <https://doi.org/10.1007/s11055-008-0017-z>
33. *Gervasoni D, Panconi E, Henninot V, Boissard R, Barbagli B, Fort P, Luppi PH* (2002) Effect of chronic treatment with milnacipran on sleep architecture in rats compared with paroxetine and imipramine. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 557–563. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00812-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00812-2)

34. *Wichniak A, Wierzbička A, Wałęcka M, Jernajczyk W* (2017) Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep* 19: 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>
35. *Sarkisova KY, Fedosova EA, Shatskova AB, Rudenok MM, Stanishevskaya VA, Slominsky PA* (2023). Maternal methyl-enriched diet increases DNMT1, NCN1, and TH gene expression and suppresses absence seizures and comorbid depression in offspring of WAG/Rij rats. *Diagnostics* 13(3): 398.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13030398>
36. *Sarkisova KY, Kulikov MA* (2006) Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures. *Behav Brain Res* 166: 9–18.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.024>
37. *Sarkisova KY, Gabova AV* (2018) Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes Brain Behav* 17: e12477.
<https://doi.org/10.1111/ghb.12477>
38. *Sarkisova KY, Gabova AV, Kulikov MA, Fedosova EA, Shatskova AB, Morosov AA* (2017) Rearing by foster Wistar mother with high level of maternal care counteracts the development of genetic absence epilepsy and comorbid depression in WAG/Rij rats. *Dokl Biol Sci* 473: 39–42.
<https://doi.org/10.1134/S0012496617020077>
39. *Wichniak A, Wierzbička A, Jernajczyk W* (2012) Sleep and Antidepressant Treatment. *Curr Pharm Des* 18 (36): 5802–5817.
<https://doi.org/10.2174/138161212803523608>
40. *Armitage R* (2000) The effect of antidepressants on sleep in patients with depression. *Can J Psychiatry* 45 (9): 803–809.
<https://doi.org/10.1177/070674370004500903>
41. *Duncan D, Taylor D* (1995) Which is the safest antidepressant to use in epilepsy? *Psychiatr Bull* 19: 355–357.
<https://doi.org/10.1192/pb.19.6.355>
42. *Citraro R, Leo A, De Fazio P, De Sarro G, Russo E* (2015) Antidepressants but not antipsychotics have antiepileptogenic effects with limited effects on comorbid depressive-like behaviour in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Br J Pharmacol* 172: 3177–3188.
<https://doi.org/10.1111/bph.13121>
43. *Hutka P, Krivosova M, Muchova Z, Tonhajzerova I, Hamrakova A, Mlynckekova Z, Mokry J, Ondrejka I* (2021) Association of sleep architecture and physiology with depressive disorder and antidepressants treatment. *Int J Mol Sci* 22: 1333.
<https://doi.org/10.3390/ijms22031333>
44. *Roerber J, Lewis P, Crunelli V, Navarette M, Hamandi K* (2022) Effect of anti-seizure medication on sleep spindles and slow waves in drug resistant epilepsy. *Brain Sci* 12: 1288.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12101288>
45. *Nishida M, Nakashima Y, Nishikawa T* (2014) Topographical Distribution of fast and slow sleep spindles in medicated depressive patients. *J Clin Neurophysiol* 31: 402–408.
<https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000068>
46. *Bovy L, Weber F, Tendolcar I, Fernandez G, Czisch M, Steiger A, Zeising M, Dresler M* (2022) Non-REM sleep in major depressive disorder. *Neuroimage Clin* 36: 103275.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103275>
47. *Steiger A, Pawlowski M, Kimura M* (2015) Sleep electroencephalography as a biomarker in depression. *Chronophysiol and Therapy* 5: 15–25.
<https://doi.org/10.2147/CPT/S41760>

COMPARISON OF THE EFFECT OF THE ANTIDEPRESSANTS IMPRAMINE AND FLUOXETINE ON THE SLEEP-WAKE CYCLE AND CHARACTERISTICS OF SLEEP SPINDLES IN WAG/RIJ RATS WITH ABSENCE EPILEPSY AND COMORBID DEPRESSION

A. V. Gabova^a, E. A. Fedosova^a, and K. Yu. Sarkisova^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

^{*}*e-mail: agabova@yandex.ru*

WAG/Rij rats are a valid model of absence epilepsy and comorbid depression. We have previously shown that WAG/Rij rats have disturbances in the sleep-wake cycle and changes in the characteristics of sleep spindles. A negative correlation was also found between the

number of spike-wave discharges (SWD) and the duration of rapid eye movement (REM) sleep. Clinical evidence suggests that the traditional antidepressants imipramine and fluoxetine are effective in suppressing symptoms of depression, but may have a negative impact on the sleep-wake cycle and comorbid epilepsy in patients. Our previous studies in WAG/Rij rats showed that imipramine, when administered chronically, increases the number of SWDs, while fluoxetine at the same dose reduces their number, although both antidepressants have a pronounced antidepressant effect. Comparison of the effects of the antidepressants imipramine and fluoxetine on the sleep-wake cycle and sleep spindles in WAG/Rij rats remains unstudied. The purpose of this work is to find out: 1) what effects do imipramine and fluoxetine have on the sleep-wake cycle and the characteristics of sleep spindles in WAG/Rij rats and 2) whether there are differences in their effects. To achieve this goal, the characteristics of the sleep-wake cycle and sleep spindles were compared in WAG/Rij rats after chronic administration of antidepressants and saline and in non-epileptic Wistar rats. Administration of imipramine led to a significant decrease in the duration of REM sleep. The administration of imipramine, compared with fluoxetine, also increased the latency of the transition to sleep and the transition to REM sleep. Sleep spindle amplitude was significantly increased by both antidepressants. However, the spectral power density of "slow" and "medium" spindles, which predominate in WAG/Rij rats compared to Wistar rats, was significantly higher after administration of imipramine than fluoxetine. The results suggest that imipramine causes greater negative changes in the sleep-wake cycle and sleep spindles than fluoxetine. Studies in the WAG/Rij rat model indicate that fluoxetine is more preferable antidepressant for the treatment of depressive disorders comorbid with absence epilepsy, since it does not cause a significant deterioration in sleep quality. These results are consistent with clinical data.

Keywords: antidepressant, fluoxetine, imipramine, absence epilepsy, genetic model, comorbid depression, WAG/Rij rat, sleep-wake cycle, slow wave sleep, REM sleep, sleep spindle