



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0435

Nová generácia antidepresív - dlhodobé účinky na potomstvo

Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Ľubica Lacinová, DrSc.**

Príjemca **Centrum biovied SAV, v. v. i. - Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum biovied SAV, v. v. i., Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky
spoluriešiteľská organizácia Centrum experimentálnej medicíny SAV, v. v. i., Ústav
experimentálnej farmakológie a toxikológie

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

žiadne

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

žiadne

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

Publikácie v karentovaných časopisoch registrovaných vo WoS v SR

1. GRINCHIL, Daniil - LACINOVÁ, Ľubica - DREMENCOV, Eliyahu. Effects of the acute administration of delta-opioid receptor ligands on the excitability of rat hippocampal glutamate and brainstem monoamine neurons in vivo. In General Physiology and Biophysics, 2023, vol. 42, no. 3, p. 273-283. (2022: 1.5 - IF, Q4 - JCR, 0.37 - SJR, Q3 - SJR).

2. IDUNKOVÁ, Alžbeta - LACINOVÁ, Ľubica - DUBIEL-HOPPANOVÁ, Lucia**. Stress, depression, and hippocampus: from biochemistry to electrophysiology. In General Physiology and Biophysics, 2023, vol. 42, no. 2, p. 107 -122. (2022: 1.5 - IF, Q4 - JCR, 0.37 - SJR, Q3 - SJR). ISSN 0231-5882.

Publikácie v zahraničných karentovaných časopisoch registrovaných vo WoS

1. VIÑAS NOGUERA, Mireia** - CSATLÓSOVÁ, Kristína - ŠIMONČIČOVÁ, Eva - BÖGI, Eszter - UJHÁZY, Eduard - DUBOVICKÝ, Michal - BELOVIČOVÁ, Kristína. Sex- and age-dependent effect of pre-gestational chronic stress and mirtazapine treatment on neurobehavioral development of Wistar rat offspring. In PLoS ONE, 2022, vol. 17, no. 2, art. no. e0255546. (2021: 3.752 - IF, Q2 - JCR, 0.852 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 1932-6203.

2. SINGH, Saumya - FERESHETIAN, Katarine - SHORTER, Susan - PALIOKHA, Ruslan - DREMENCOV, Eliyahu - YENKOYAN, Konstantin - OVSEPIAN, Saak V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in perinatal depression: Side show or pivotal factor? In Drug Discovery Today, 2022, (2021: 8.369 - IF, Q1 - JCR, 1.470 - SJR, Q1 - SJR).

3. DREMENCOV, Eliyahu - GRINCHII, Daniil - ROMANOVÁ, Zuzana - CHOMANIČ, Pavol - LACINOVÁ, Ľubica - JEŽOVÁ, Daniela. Effects of chronic delta-opioid receptor agonist on the excitability of hippocampal glutamate and brainstem monoamine neurons, anxiety, locomotion, and habituation in rats. In Pharmacological Reports, 2023, vol. 75, no. 3, p. 585-595. (2022: 4.4 - IF, Q2 - JCR, 0.802 - SJR, Q2 - SJR).
4. SINGH, Saumya - FERESHETIAN, Katarine - SHORTER, Susan - PALIOKHA, Ruslan - DREMENCOV, Eliyahu - YENKOYAN, Konstantin - OVSEPIAN, Saak V. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in perinatal depression: Side show or pivotal factor? In Drug Discovery Today, 2023, vol. 28, no. 2, art. no. 103467. (2022: 7.4 - IF, Q1 - JCR, 1.397 - SJR, Q1 - SJR).
5. MAKOVÁ, Marianna - KAŠPAROVÁ, Svatava - TVRDÍK, Tomáš - VIÑAS NOGUERA, Mireia - BELOVIČOVÁ, Kristína - CSATLÓSOVÁ, Kristína - DUBOVICKÝ, Michal. Mirtazapine modulates Glutamate and GABA levels in the animal model of maternal depression. MRI and 1H MRS study in female rats. In Behavioural Brain Research, 2023, vol. 442, art. no. 114296. (2022: 2.7 - IF, Q2 - JCR, 0.881 - SJR, Q2 - SJR). ISSN 0166-4328.
6. TOMKO, Matúš** - BEŇUŠKOVÁ, Ľubica - JEDLIČKA, Peter. A voltage-based Event-Timing-Dependent Plasticity rule accounts for LTP subthreshold and suprathreshold for dendritic spikes in CA1 pyramidal neurons. In Journal of Computational Neuroscience, 2024, vol. 52, no. 2, p.125-131. (2023: 1.5 - IF, Q3 - JCR, 0.357 - SJR, Q4 - SJR). ISSN 0929-5313.
7. DREMENCOV, Eliyahu** - ORAVCOVÁ, Henrieta - GRINCHII, Daniil - ROMANOVÁ, Zuzana - DEKHTIARENKO, Roman - LACINOVÁ, Ľubica - JEŽOVÁ, Daniela. Maternal treatment with a selective delta-opioid receptor agonist during gestation has a sex-specific pro-cognitive action in offspring: mechanisms involved. In Frontiers in Pharmacology, 2024, vol. 15, art. no. 1357575. (2023: 4.4 - IF, Q1 - JCR, 1.066 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 1663-9812.
8. GRINCHII, Daniil** - JANÁKOVÁ CSATLÓSOVÁ, Kristína* - VIÑAS NOGUERA, Mireia - DEKHTIARENKO, Roman - PALIOKHA, Ruslan - LACINOVÁ, Ľubica - DREMENCOV, Eliyahu - DUBOVICKÝ, Michal. Effects of pre-gestational exposure to the stressors and perinatal bupropion administration on the firing activity of serotonergic neurons and anxiety-like behavior in rats. In Behavioural Brain Research, 2024, vol. 459, art. no. 114796. (2023: 2.6 - IF, Q2 - JCR, 0.897 - SJR, Q2 - SJR). ISSN 0166-4328.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky boli prezentované na významných medzinárodných konferenciách aj na národných konferenciách a publikované v medzinárodných časopisoch zaradených v databázach WoS, SCOPUS a ďalších, takže sú dostupné pre vedcov z celého sveta. Stali sa tak súčasťou všeobecného poznania. O tom, že sú využívané, svedčí aj to, že jednotlivé publikácie už získali 36 citácií (35 v zahraničí a jednu v SR).

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Cieľom projektu bolo identifikovať dlhodobé účinky modelu materskej depresie potkana vyvolanej chronickým nepredvídateľným stresom (CUS) a podávania antidepresívneho liečiva mirtazapínu (MIR) každého osobitne a v kombinácii na zdravie matky a neurobehaviorálny vývin potomstva. V priebehu dospievania mláďat sa prejavili niektoré negatívne účinky materskej depresie, napr. zvýšená úzkostlivosť samcov, zhoršenie priestorovej pamäte dospievajúcich samíc. Zmeny správania boli sprevádzané zmenami anatomických, biochemických a elektrických parametrov.

U oboch pohlaví bola vplyvom MIR znížená schopnosť neurogenézy v oblasti hipokampu. CUS spôsobil zníženie vnútrobunkovej koncentrácie vápnika a zvýšenie koncentrácie superoxidových radikálov v mitochondriách hipokampálnych neurónov, ktoré MIR nekompenzoval. Paradoxne, expresia CaV1.2 vápnikových kanálov, ktoré sú hlavným transportérom vápnika z vonkajšieho prostredia, CUS zvyšoval a MIR túto zmenu nekompenzoval. Expresia ani fosforylácia RyR2 receptora, vnútrobunkového vápnikového transportéra, nebola zmenená.

CUS zvýšil hladinu prozápalového cytokínu TNF- α a naopak znížil IL-1 β v hipokampoch mláďat. Podobný účinok však mal aj samotný MIR. Zmeny excitability boli komplexné. CUS

zvýšil aktivitu serotonergných neurónov u samcov a MIR túto zmenu kompenzoval. Na excitabilitu hipokampálnych neurónov mal CUS prevažne aktivačný vplyv, i keď niektoré parametre excitability naopak znižoval. MIR kompenzoval iba časť týchto zmien a naopak sám osebe mierne zvyšoval niektoré parametre excitability.

Mláďatá matiek vystavených modelu depresie teda vykazujú počas dospievania komplexné zmeny na úrovni správania, neuroanatómie, biochémie a excitability a liečba MIR iba čiastočne kompenzuje pozorované zmeny. MIR sám osebe môže mať minoritné vedľajšie účinky.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

The project aimed to identify the long-term effects of maternal depression, induced in a rat model through chronic unpredictable stress (CUS), and the administration of the antidepressant drug mirtazapine (MIR), on offspring. These effects were examined separately and in combination, focusing on maternal health and the neurobehavioral development of the offspring. During adolescence, the offspring of depressed mothers displayed several negative outcomes, including increased anxiety in males and impaired spatial memory in females. These behavioral changes were accompanied by alterations in anatomical, biochemical, and electrical parameters.

Neurogenesis in the hippocampus was reduced in both sexes due to MIR. CUS resulted in a decrease in intracellular calcium concentration and an increase in superoxide radicals in the mitochondria of hippocampal neurons, which MIR did not counteract. Paradoxically, CUS increased the expression of CaV1.2 calcium channels, the main transporter of calcium from the external environment, and MIR did not mitigate this change. Neither the expression nor the phosphorylation of the RyR2 receptor, an intracellular calcium transporter, was affected. CUS further elevated the level of the pro-inflammatory cytokine TNF- α and decreased IL-1 β in the hippocampi of the offspring. MIR alone produced similar effects. Changes in neuronal excitability were complex: CUS increased the activity of serotonergic neurons in males, a change that MIR compensated for. CUS primarily had an activating effect on the excitability of hippocampal neurons, although it decreased some excitability parameters. MIR only partially mitigated these changes and, in some cases, slightly increased excitability parameters on its own.

In conclusion, the offspring of mothers exposed to the depression model exhibited complex changes in behavior, neuroanatomy, biochemistry, and excitability during adolescence. MIR treatment only partially compensated for these observed changes and may have some minor side effects on its own.