

**О.В.Хомяк
В.І.Опришко**

ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ
України»

Ключові слова: анальгетики, антидепресанти, комбінації, нейрофізіологія, кролі.

*Надійшла: 24.05.2012
Прийнята: 17.06.2012*

УДК: 615.212.3:616.89-008.454

ВПЛИВ АНАЛЬГЕТИКІВ, АНТИДЕПРЕСАНТІВ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ НА ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АКТИВНОСТІ СТРУКТУР ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ТВАРИН З МОДЕЛЬОВАНОЮ ДЕПРЕСІЄЮ

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Експериментально-теоретичне обґрунтування особливостей знеболювальної та нейропротекторної медикаментозної терапії в умовах моделюємої патології» (номер державної реєстрації 0104U00269).

Резюме. Досліди проводились на безпородних кролях обох статей за допомогою нейрофізіологічних методів. Досліджувалась здатність анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій змінювати показники електрофізіологічної активності головного мозку за умов нормального функціонування центральної нервової системи та на фоні модельованої депресії. Встановлено, що в умовах патології мозку комбінація анальгетиків з амітриптиліном викликала активацію ретикулярної формації (РФ) та збільшувала збудливість дорзомедіального мигдалику (ДММ) в порівнянні з її дією у інтактних кроликів. Аналіз цих даних відносно резерпіну показав зміну знака збудливості на фронтальній корі (ФК), РФ (пригнічення на активацію), та зменшення у дорзальному гіпокампі (ДГ), або нівелювання ДММ підвищеної збудливості структур мозку під впливом цієї комбінації. Функціональні взаємовідносини між структурами характеризувалися підвищенням активуючого впливу РФ на ФК та депримуєчого РФ на ДММ (збільшення анальгетичної активності) та зменшення гальмівного контролю ДГ на ФК (підвищення антидепресивних властивостей). Потрібно відмітити, що комбінація целекоксиду з амітриптиліном визивала меншу кількість змін збудливості структур головного мозку та інтрацентральних взаємовідносин між ними, що асоціювало з менш вираженою її знеболювальною активністю в порівнянні з комбінацією «мелоксикам + амітриптилін».

Морфологія. – 2012. – Т. VI, № 2. – С. 50-54.

© О.В.Хомяк, В.І.Опришко, 2012

Khomiak O.V., Opryshko V.I. Effect of analgesics, antidepressants and their combinations on changes of structures' of the central nervous system activity in animals with simulated depression.

Summary. Experiments were carried out on outbred rabbits of both sexes using neurophysiological methods. We researched the ability of analgesics, antidepressants and their combinations to change parameters of electrophysiological brain activity under conditions of normal functioning of the central nervous system and on the background of simulated depression. Found that in brain pathology combination analgesics with amitriptyline caused activation of the reticular formation (RF) and increased excitability of dorsomedial tonsils (DMT) in comparison with its action in intact rabbits. Analysis of these data on reserpine showed the change of the sign of excitability in the frontal cortex (FC), RF (from inhibition to activation), and reduction in the dorsal hippocampus (DH), or leveling DMT increased excitability of brain structures under the influence of this combination. Functional relationships between structures were characterized by increasing activating influence of RF on the FC and inhibiting influence of RF on DMT (increasing analgesic activity) and reduce brake control DH on FC (increase antidepressant properties). Notably, the combination of celecoxib with the amitriptyline caused fewer changes in excitability of brain structures and intracranial relationships between them that associates with less manifested analgesic activity compared with the combination of " meloxicam + amitriptyline."

Key words: analgesics, antidepressants, combination, neurophysiology, rabbits.

Вступ

Значна поширеність болювого синдрому та депресій у світі робить проблему знеболення у депресивних хворих такою, що має велику медико-соціальну значимість, тим більше, що існуюча коморбідність болю та депресії сприяє утворен-

ню своєрідного замкнутого кола, при якому один стан посилює інший та ускладнює можливості лікування. З урахуванням цього виникає питання що до оптимізації знеболення у таких хворих з метою поліпшення та безпечності лікування і покращання якості життя, а також вивчення фа-

рмакодинамічної взаємодії анальгетичних та антидепресантних засобів як експериментальної бази для створення оптимальних їх комбінацій (Стефанов О.В., 2002).

Можливість взаємодії анальгетиків та антидепресантів, особливо при їх використанні в умовах патологічного стану центральної нервової системи, яким є депресія, пояснюється наявністю спільних нейрохімічних та нейрофізіологічних механізмів розвитку болю та депресії. Відомо, що в останні роки в світовій фармакологічній практиці простежується тенденція до створення комбінованих лікарських засобів (у тому числі для покращання комплаєнсу при лікуванні), призначених для більш ефективного лікування різноманітних патологічних станів. У таких випадках при раціональному підборі відомих препаратів досягається не тільки сумація, але й потенціювання дії ліків.

В літературі є тільки поодинокі дані про вплив нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та ненаркотичних анальгетиків (ННА) на прояви депресивного стану, недостатні дані про взаємодію антидепресантів з анальгетиками, особливо в умовах психічної депресії.

Фармакологічний аналіз дії знеболюючих засобів в умовах депресії передбачував проведення досліджень як на рівні цілого організму, так і з урахуванням функціональної організації структур головного мозку (характер інтрацентральних взаємовідносин мозкових утворень) та їх функціонального стану (збудливість).

Мета роботи

Дослідити дію анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій на показники електрофізіологічної активності головного мозку тварин і встановити можливі механізми взаємодії комбінованого введення цих груп препаратів за умов модельованої депресії.

Матеріали та методи

Дія анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій вивчалася на 10 беспородних кролях обох статей, масою 2,5-3 кг, з хронічно імплантованими в структури головного мозку (фронтальна кора (ФК), дорзальний гіпокамп (ДГ), дорзомедіальний мигдалик (ДММ), ретикулярна формація (РФ)) біполярними ніхромовими електродами (діаметр 100 мікрон) в скляній ізоляції (Гусельников В.И., 1976). Введення електродів проводили в умовах нейролептанальгезії. Вибір мозкових утворень для нейрофізіологічних досліджень був продиктований участю їх в організації і реалізації процесів пам'яті, болю та емоцій (Вальдман А.В. и соавт., 1976; Сороко С.И. и соавт., 2003).

Дослідження починались через 3-4 тижні після операції, в умовах вільної поведінки тварин. Для стимуляції обраних структур використовували 2-канальний генератор прямокутних імпульсів ЭСТ-12. В момент стимуляції і в період

прояву викликаної біоелектричної активності структур, що вивчалися, проводився запис на електроенцефалографічному комплексі "NeuroCom" (Україна) за допомогою програмного забезпечення "NeuroCom standart". Рівень збудливості структур мозку вивчали по співвідношенню компонентів поведінкових реакцій при пороговій електростимуляції структур, та зміни біоелектричної активності. Інтрацентральні відносини вивчали по зміні порогу збудливості однієї структури після попереднього підпорогового (сила току на 15-20 % нижче порогової) подразнення іншої на протязі 10 с (Крауз В.А., 1974; Иванов Л.Б., 2000).

Дослідження анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій проводилися у кролів з нормально функціонуючою ЦНС та у тварин за модельованою, за допомогою резерпіну, експериментальною моделлю депресії.

Тварини знаходились на стандартному раціоні та в стандартних умовах віварію, відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Усі досліди проводилися відповідно до методик і вимог ДФЦ МОЗ України (Стефанов О.В., 2002; Кожем'якін Ю.М. та співавт., 2002) та до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986).

Результати та їх обговорення

Досліди показали, що формування у тварин моделі резерпінової депресії призводить до пригнічення збудливості РФ (-13,43%; $p < 0,05$) та ФК (-14,13 %; $p < 0,05$), до активації ДГ (23,45%; $p < 0,05$) При цьому, слабшає пригнічуючий вплив ретикулярної формації на гіпокамп (1,5 рази), мигдалик (1,8 рази) і активуючий (в 2 рази) – по відношенню до неокортексу, але посилюється пригнічуючий вплив ДГ на ФК (1.56 рази).

Аналіз збудливості структур головного мозку кроликів показав, що внутрішньом'язове введення досліджуваних нами анальгетиків, антидепресанта амітриптиліна та їх комбінацій призводило до змін функціональної активності цих мозкових утворень та інтрацентральних взаємовідносин між ними як у інтактних тварин, так і в умовах резерпінової депресії.

Так, у інтактних тварин амітриптилін (20 мг/кг) підвищував збудливість ФК (на 18,24%; $p < 0,05$). При цьому підсилювалася гальмівна дія РФ на ДММ в 1,44 рази ($p < 0,05$) (рис. 1).

При створенні у тварин моделі депресії, викликаної резерпіном, амітриптилін (10 мг/кг) активував ФК (15,19% ($p < 0,05$)), ДГ (27,85% ($p < 0,05$)) та ДММ (26,31% ($p < 0,05$)). За умов введення цього препарату підсилювався пригнічуючий ефект РФ на ДГ (в 1,39 рази; $p < 0,05$) та ДММ (в 1,7 рази; $p < 0,05$), ДГ на ФК (в 2,81 рази; $p < 0,05$).

Внутрішньом'язове застосування мелоксикаму (2 мг/кг) у інтактних тварин супроводжува-

лося зниженням активності з боку ДГ (-13,41%; $p < 0,05$).

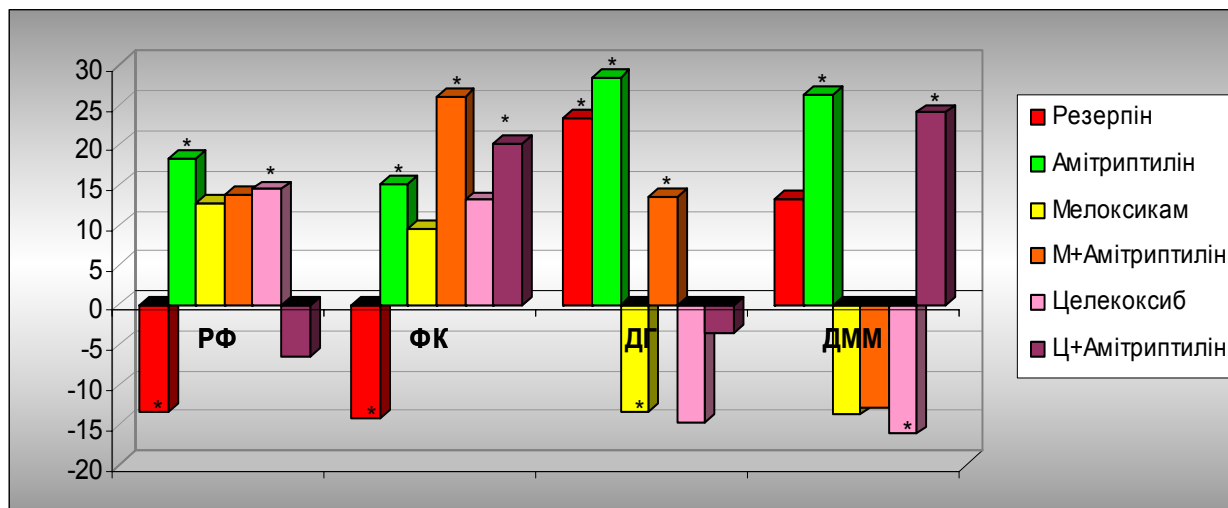


Рис. 1. Вплив анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій на показники збудливості структур мозку в умовах депресії. * - відмінності достовірні ($p < 0,05$).

В умовах резерпінової депресії мелоксикам (2 мг/кг) знижував збудливість ФК (-14,09%; $p < 0,05$) та ДГ (-20,78%; $p < 0,05$). При цьому міжструктурні взаємовідносини характеризувалися зменшенням гальмівного контролю ДГ на ФК (в 1,33 рази; $p < 0,05$).

При введенні мелоксикаму (2 мг/кг) сумісно

з амітриптиліном (10 мг/кг) інтактним кролям на ЕЕГ спостерігалось пригнічення ДГ (-14,78%; $p < 0,05$) та активування ФК (+14,08%; $p < 0,05$). Дана комбінація зменшувала активуючий вплив мезенцефалічної РФ на ФК в 1,66 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з вихідним станом та депримує вплив ДГ на ФК в 2,33 рази ($p < 0,05$) (рис. 2).

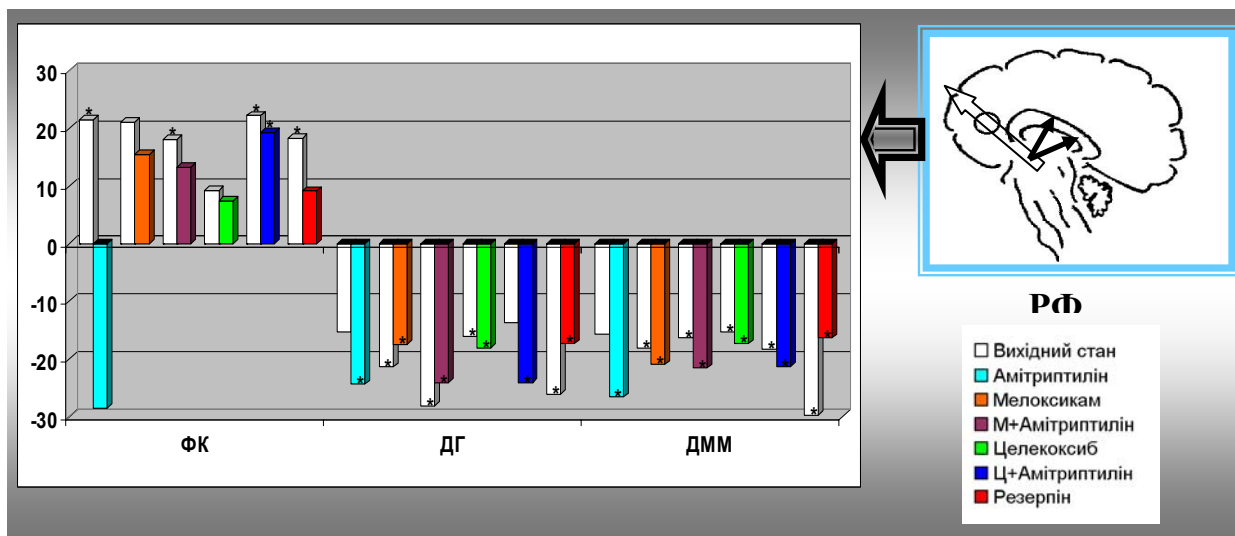


Рис. 2. Вплив анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій на показники збудливості структур мозку після передуючого підпорогового подразнення мезенцефалічної РФ в умовах модельованої депресії. * - відмінності достовірні ($p < 0,05$).

В умовах патології мозку комбінація мелоксикаму (2 мг/кг) з амітриптиліном (10 мг/кг) збільшувала збудливість ФК в 1,87 рази ($p < 0,05$) в порівнянні з інтактними тваринами та підвищувала активність ДГ (13,58%; $p < 0,05$). Функціональні взаємовідносини поміж структурами характеризувалися підвищенням депримуєчого впли-

ву РФ на ДММ (в 1,34 рази ($p < 0,05$)) та збільшенням гальмівного контролю ДГ над ФК (в 1,3 рази ($p < 0,05$)) (рис. 2).

На фоні целекоксибу (1 мг/кг) у інтактних тварин не відмічалось вірогідно значимих змін збудливості структур головного мозку, лише спостерігалась тенденція до гальмування ДГ.

Інтрацентральні взаємовідносини між структурами після застосування препарату характеризувалися вірогідним зменшенням депримуєчого впливу ДГ на ФК 1,4 рази ($p < 0,05$).

У тварин з депресією целекосиб (1 мг/кг) гальмував РФ (14,49% ($p < 0,05$)) та ДММ (16,2% ($p < 0,05$)). Використання неопіоїдного анальгетика послаблювало ефективність гальмівного контролю РФ на ФК (в 1,6 рази; $p < 0,05$).

Однократна ін'єкція целекосибу з амітриптиліном (1 мг/кг + 10 мг/кг) збільшувала у тварин з нормально функціонуючою ЦНС активність ФК (20,42%; $p < 0,05$). На фоні комбінації

дорзальний гіпокамп втрачував депримуєчий контроль на ФК (в 1,29 рази; $p < 0,05$), а ретикулярна формація на ДГ (в 1,46 рази; $p < 0,05$) та ДММ (в 1.2 рази; $p < 0,05$), та активуючий на ФК (в 1,68 рази; $p < 0,05$).

При створенні у тварин моделі депресії, викликаній резерпіном, амітриптилін (10 мг/кг) активував ФК (15,19% ($p < 0,05$)), ДГ (27,85% ($p < 0,05$)) та ДММ (26,31% ($p < 0,05$)). За умов введення цього препарату посилювався пригнічуючий ефект РФ на ДГ (в 1,39 рази; $p < 0,05$), ДГ на ФК (в 2,81 рази; $p < 0,05$) (рис. 3).

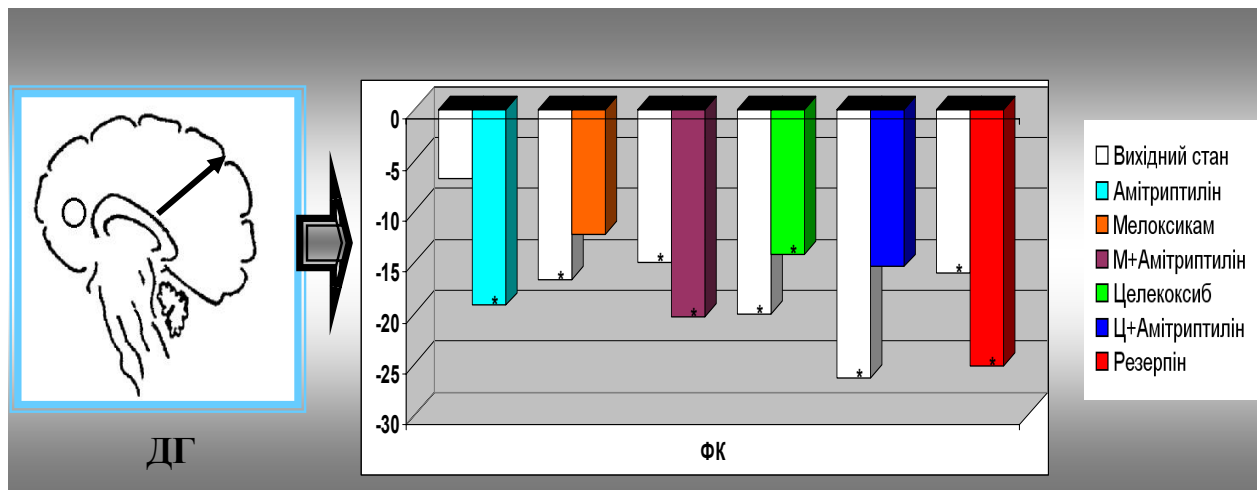


Рис. 3. Вплив анальгетиків, антидепресантів та їх комбінацій на показники збудливості структур мозку після передуючого підпорогового подразнення ДГ в умовах модельованої депресії. * - відмінності достовірні ($p < 0,05$).

Порівняння з ефектами целекосибу + амітриптиліну у кролів з депресією показало посилення активності ФК (20,42% ($p < 0,05$)) та ДММ (24,08% ($p < 0,05$)) та нівелювання активації ДГ, визваної амітриптиліном. При цьому збільшувалася інгібуєчий вплив РФ на ДГ в порівнянні з дією у інтактних тварин.

Висновки

Отже, дослідження показали, що зміни фармакологічної відповіді в інтактних тварин і тварин з депресією на дію анальгетиків та антидепресанта амітриптиліну не лише проявляється у їх специфічній активності, але й відбивається на функціональному стані структур головного мозку. Так, при депресії анальгетиків, введені як монопрепарати, викликали зниження збудливості ФК та ДГ (мелоксикам), РФ та ДММ (целекосиб), але нівелювали пригнічення ФК (мелоксикам), яке спостерігалось на резерпіні, введеному як монопрепарат (модель депресії). Міжструктурні взаємовідносини характеризувалися зменшенням активуючого впливу РФ на ФК (целекосиб) та гальмівного ДГ на ФК (мелоксикам). При цьому не відмічалось втрати гальмівного контролю РФ на ДГ та ДММ, характерної для моделі депресії.

При створенні у тварин моделі депресії за

допомогою резерпіну амітриптилін більш виражено активував ФК, ДГ та ДММ, ніж у інтактних тварин. Аналіз інтрацентральних взаємовідносин показав збільшення пригнічуючого ефекту РФ на лімбічні структури мозку – ДГ та ДММ, а також гальмівного ДГ на ФК (що може пояснювати його знеболюючу дію) та посилення активуючого впливу РФ на ФК (антидепресивний ефект).

В умовах патології мозку комбінація анальгетиків з амітриптиліном викликала активацію РФ та збільшувала збудливість ДММ в порівнянні з її дією у інтактних кроликів. Аналіз цих даних відносно резерпіну показав зміну знака збудливості на ФК, РФ (пригнічення на активацію), та зменшення (ДГ), або нівелювання (ДММ) підвищеної збудливості структур мозку під впливом цієї комбінації. Функціональні взаємовідносини поміж структурами характеризувалися підвищенням активуючого впливу РФ на ФК та депримуєчого РФ на ДММ (збільшення анальгетичної активності) та зменшення гальмівного контролю ДГ на ФК (підвищення антидепресивних властивостей). Потрібно відмітити, що комбінація целекосибу з амітриптиліном визивала меншу кількість змін збудливості структур головного мозку та інтрацентральних взаємовід-

носин між ними, що асоціювало з менш вираженою її знеболювальною активністю в порівнянні з комбінацією «мелоксикам + амітриптилін».

Перспективи подальших досліджень

Викладені результати представляють собою частину досліджень по дослідженню комбінова-

ного введення анальгетиків та антидепресантів за умов модельованої патології центральної нервової системи – депресії Отримані дані спонукають до проведення подальших досліджень з метою виявлення можливих механізмів взаємодії цих груп препаратів за умов депресивних розладів.

Літературні джерела

Вальдман А. В. Центральные механизмы боли / А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов. – Л. : Наука, 1976. – 190 с.

Гусельников В. И. Электрофизиология головного мозга / В. И. Гусельников. – М. : Высшая школа, 1976. – 420 с.

Иванов Л. Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Л. Б. Иванов. – М. : АОЗТ „Антидор”, 2000. – 256 с.

Крауз В. А. Взаимоотношения между вентральным и дорсальным гиппокампом при улучшении и ухудшении краткосрочной памяти / В. А. Крауз // Журнал высш. нервной деятельности.

– 1974. – № 1. – С. 33-41.

Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К., 2002. – 155 с.

Сороко С. И. Перестройки суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга при экспериментальной гипоксии / С. И. Сороко, Г. С. Джунусова // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 1. – С. 5-12.

Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : [методичні рекомендації] / О. В. Стефанов. – К. : Авіцена, 2002. – 527 с.

Хомяк Е.В., Опришко В.И. Влияние анальгетиков, антидепрессантов и их комбинаций на изменения показателей активности структур центральной нервной системы у животных с моделируемой депрессией.

Резюме. Опыты проводились на беспородных кроликах обоего пола с помощью нейрофизиологических методов. Исследовалась способность анальгетиков, антидепрессантов и их комбинаций изменять показатели электрофизиологической активности головного мозга в условиях нормального функционирования центральной нервной системы и на фоне моделируемой депрессии. Установлено, что в условиях патологии мозга комбинация анальгетиков с амитриптилином вызвала активацию ретикулярной формации (РФ) и увеличение возбудимости дорзомедиальной миндалины (ДММ) в сравнении с ее действием у интактных кроликов. Анализ этих данных относительно резерпина показал изменение знака возбудимости на фронтальной коре (ФК), РФ (подавление на активацию), и уменьшения в дорсальном гиппокампе (ДГ), или нивелировании ДММ повышенной возбудимости структур мозга под влиянием этой комбинации. Функциональные взаимоотношения между структурами характеризовались повышением активирующего влияния РФ на ФК и депримирующим РФ на ДММ (увеличение их анальгетической активности) и уменьшение тормозного контроля ДГ на ФК (повышение антидепрессивных свойств). Нужно отметить, что комбинация цефекоксиба с амитриптилином вызвала меньшее количество изменений возбудимости структур головного мозга и интрацентральных взаимоотношений между ними, ассоциировалось с менее выраженной ее обезболивающей активностью по сравнению с комбинацией «мелоксикам + амитриптилин».

Ключевые слова: анальгетики, антидепрессанты, комбинации, нейрофизиология, кролики.