

Ю. В. Сидорова, О. Г. Образцова, О. М. Талалаєнко

Розробка раціональних підходів до терапії тривожного та депресивного синдромів при експериментальному хронічному запаленні

Донецький національний медичний університет імені М. Горького

Ключові слова: запалення, депресивність, тривожність, серотонін, НМДА рецептори, потенціалозалежні Ca^{2+} канали, інгібітори ЦОГ, антидепресанти, кетамін, верапаміл

Натепер досить поширені захворювання, основою яких є інфекційне або асептичне запалення. Ушкодження тканин, що викликає запалення, призводить до активації імунної системи організму. У першу чергу включаються регуляторні Т-лімфоцити – Т-хелпери 1 типу (Тх1), які підвищують активність макрофагів. Останні продукують прозапальні цитокини – інтерферон- γ , фактор некрозу пухлин α (ФНП α), інтерлейкіни – ІІ-1, ІІ-2, ІІ-6 та ін. [1–3]. Показано, що запалення в периферичних тканинах гризунів викликає посилення експресії прозапальних цитокинів у мозку, а підвищення рівня ІІ-1 у мозку посилює продукцію прозапальних цитокинів у периферичних тканинах [17, 20]. Підвищення рівня цитокинів у мозку викликає порушення діяльності нейронних ансамблів різних структур, насамперед, лімбічних. Встановлено, що рецептори інтерлейкінів (ІІ-1RI) у мозку знаходяться в мембранах дендритних шипіків і ко-локалізовані з NR2 субодинамиціями НМДА рецепторів. При впливі на культивовані нейрони або зрізи гіпокампа ІІ-1 β спостерігали посилення фосфорилування залишків тирозину в структурі NR1 і NR2 субодинамиці і збільшення трансмембранних струмів при активації НМДА рецепторів і потенціалзалежних кальцієвих каналів [8, 21]. Саме це може бути основою порушень когнітивних, мотиваційних та емоційних процесів.

У 45 % хворих на гепатит С, яких лікують цитокином інтерфероном- α , розвивається депресивний синдром, пов'язаний з посиленням експресії ФНП α

і ІІ-6 [5, 17]. Установлено також, що ендотоксин грамнегативних бактерій – ліпополісахарид, що є потужним стимулятором імунної системи організму, за системного введення гризунам пригнічує дослідницьку активність, соціальні взаємодії, знижує споживання їжі та збільшує тривалість сну, тобто сприяє розвитку депресивного фенотипу [1]. Уведення людині ліпополісахариду в дозі 2–4 нг/кг викликає підвищення температури, слабкість, головний біль, міалгія; у більш низьких дозах (0,8 нг/кг) ендотоксин не викликає грипоподібних симптомів, але викликає депресивні симптоми [7, 8, 20, 21].

Психоемоційним порушенням за запальних захворювань почали приділяти увагу лише нині. Принципи лікування тривожного та депресивного синдромів за хронічного запалення не досконалі. *Мета дослідження* – розробка ймовірних напрямів лікування тривожного та депресивного синдромів, що виникають за умов моделювання хронічного запалення.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на білих безпородних щурах масою 150–250 г, яких утримували в клітках по 4–6 особин за умов 12-годинного циклу світло/темрява (включення світла о 7.00) з вільним доступом до води та їжі. Дослідження проводили відповідно до вимог комісії з біоетики Донецького національного медичного університету імені М. Горького. Хронічне асептичне запалення в щурів викликали за методом, запропонованим [1, 2]. Тваринам під шкіру спини вводили 0,5 мл 9 % оцтової кислоти; відразу після цього щурам внутрішньочеревинно вводили декстран у дозі 200 мг/кг. Через 2–3 доби на місці введення оцтової кислоти з'являвся запальний інфільт-

рат. Про інтенсивність запального процесу судили за збільшенням лейкоцитів у крові, активацією макрофагів, за розміром запального інфільтрату і підвищенням у крові рівня С-реактивного білка. Кров для дослідження брали з хвостової вени. Проведення поведінкових досліджень розпочинали з 5–7 доби після введення щурам флогогенів.

У поведінкових дослідженнях рівень депресивності тварин визначали за загальноприйнятою методикою [12, 16]. Щурів поміщали в акваріум заввишки 50 см, заповнений водою на 2/3 висоти; температура води 22–25 °С. Реєстрували час іммобілізації щурів (пасивне плавання без рухів кінцівками, причому передні лапи були притиснуті до грудей, а задні витягнуті) протягом сеансу вимушеного плавання тривалістю 300 с. Рівень тривожності щурів визначали в підведеному хрестоподібному лабіринті [15]. Тварин поміщали на центральну площадку перед відкритим рукавом лабіринту. Протягом 5 хв реєстрували час перебування тварин у відкритих рукавах у с, кількість виходів у відкриті рукава, кількість визирань з відкритих просторів. Здатність до навчання та збереження слідів пам'яті реєстрували за допомогою методу умовної реакції активного уникнення (УРАУ) [13, 10]. Умовним подразником був дзвінок, який включався за 5 с до безумовного електробольового подразника лап (50 Гц, 1 мА). Уникання здійснювалося стрибком щурів на стрижень, з'єднаний з вимикачем напруги, що подається на електрифіковану підлогу установки. Визначали кількість сполучень умовного і безумовного подразників, необхідних для вироблення умовного рефлексу для досягнення стабільного мінімального латентного часу рефлексу.

Для з'ясування нейрохімічної природи спостережуваних поведінкових і нейрональних ефектів використовували такі речовини-аналізatori: селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід (Medicom, Болгарія), неселективний інгібітор ЦОГ парацетамол (ICN Polipharma, Польща), інгібітор зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну іміпрамін (EGYS, Угорщина), селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну флуоксетин (Україна), неконкурентний

блокатор НМДА рецепторів кетамін (Біолік, Україна), конкурентний блокатор АМРА рецепторів 6,7-динітрохіноксалін-2,3-діон (RVI, США), неконкурентний блокатор ГАМК рецепторів пікротоксин (Merck, ФРН), ко-агоніст НМДА рецепторів гліцин (Олайнфарм, Литва), блокатор потенціалзалежних Ca^{2+} каналів L-типу верапаміл (Orion Pharma Int., Фінляндія), інгібітор тирозинових протейнфосфатаз натрію ортованадат (Уралхімреактив, РФ).

Селективні та неселективні інгібітори ЦОГ вводили наступної доби після застосування флогогенів. Антидепресанти в дозі 20 мг/кг вводили 1 раз на добу протягом 14 діб, за цих умов флогогени використовували на 8 добу після початку введення іміпраміну та флуоксетину. Кетамін (50 мг/кг) і верапаміл (20 мг/кг) вводили протягом 5 діб через 48 год після введення оцтової кислоти та декстрану. Натрію ортованадат (15 мг/кг) вводили двічі на 6 і 7 добу після використання флогогенів.

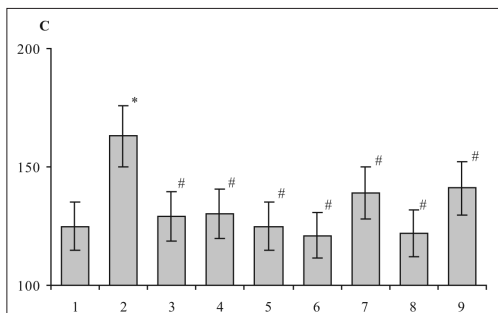
Результати дослідження обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики за допомогою ліцензійної програми «Medstat». Для кожної серії визначали середнє та стандартну помилку середнього. Достовірність відмінностей порівнюваних величин оцінювали за допомогою парного критерію t-Ст'юдента.

Результати та їх обговорення. Асептичне запалення після введення оцтової кислоти та декстрану проявлялося появою запального інфільтрату, лейкоцитозом, активацією макрофагів і підвищенням рівня в крові С-реактивного білка. На 5–7 добу розвитку хронічного запалення розпочинали дослідження змін показників поведінки та вплив на ці показники речовин-аналізatori.

На тлі хронічного асептичного запалення виявлено зростання рівня депресивності тварин, що проявлялося збільшенням часу іммобілізації в тесті форсованого плавання (рис. 1) до $158,3 \pm 6,3$ с проти $125,3 \pm 6,3$ с у контролі ($P = 0,0012$, парний t тест). Селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід (уводили внутрішньо в дозі 5 мг/кг протягом 7 днів) скорочував час іммобілізації (рис. 1) до $128,5 \pm 3,4$ с проти $158,3 \pm 6,3$ с за умов хронічного запалення

($P = 0,0002$). До $127,2 \pm 3,8$ с зменшував час іммобілізації щурів за умов хронічного запалення неселективний інгібітор циклооксигенази парацетамол (рис. 1). Антидепресанти – іміпрамін (в/ч, 20 мг/кг) і флуоксетин (внутрішньо в дозі 20 мг/кг) зменшували час іммобілізації щурів у тесті форсованого плавання до $120,0 \pm 4,5$ с і $119,4 \pm 5,0$ с відповідно (рис. 1). Неконкурентний блокатор НМДА глутаматних рецепторів кетамін, що вводився внутрішньоочеревинно 2 рази на добу в дозі 50 мг / кг протягом 5 днів, мав подібну дію, але його активність була меншою порівняно з антидепресантами – час іммобілізації зменшувався до $138,9 \pm 3,2$ с (рис. 1). Інгібітор тирозинових фосфопротеїнфосфатаз натрію ортованадат (уводили в дозі 15 мг/кг внутрішньоочеревинно за добу до тестування) діяв подібно антидепресантам, хоча і слабше, а блокатор потенціалзалежних кальцієвих каналів L-типу верапаміл (в/ч у дозі 20 мг/кг) суттєво зменшував час іммобілізації щурів у тесті форсованого плавання до $122,1 \pm 7,2$ с проти $158,3 \pm 6,3$ с за умов запалення ($P = 0,00013$) (рис. 1).

За умов хронічного запалення спостерігали збільшення тривожності тварин (рис. 2). Про це свідчить зменшення часу перебування щурів у відкритих рукавах



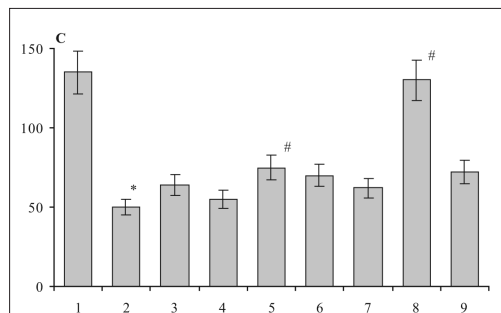
1 – контроль, 2 – хронічне запалення, 3 – хронічне запалення + німесулід, 4 – хронічне запалення + парацетамол, 5 – хронічне запалення + іміпрамін, 6 – хронічне запалення + флуоксетин, 7 – хронічне запалення + кетамін, 8 – хронічне запалення + верапаміл, 9 – хронічне запалення + натрію ортованадат

Рис. 1. Тривалість іммобілізації щурів у тесті форсованого плавання за умов хронічного запалення та впливу речовин-аналізаторів, с.

Примітка. * $P < 0,05$ відносно контролю; # $P < 0,05$ відносно показника при запаленні ($n = 9$).

піднесеного хрестоподібного лабіринту (ПХЛ) від $136,3 \pm 25,2$ с у контролі до $50,6 \pm 3,7$ с ($P = 0,0001$). Подібним чином зменшувалася кількість переходів із закритих у відкриті рукава ПХЛ від $5,3 \pm 0,6$ у контролі до $2,9 \pm 0,5$ ($P = 0,0001$). Усі досліджувані речовини, крім верапамілу та іміпраміну, не викликали вірогідних змін часу перебування щурів у відкритих рукавах ПХЛ (рис. 2). Верапаміл збільшував знижений при хронічному запаленні час перебування щурів у відкритих рукавах ПХЛ від $50,6 \pm 3,7$ с до $122,1 \pm 5,4$ с ($P = 0,0001$), а іміпрамін – частково від $50,6 \pm 3,7$ с до $73,7 \pm 4,1$ с ($P = 0,001$). Усі досліджувані речовини, крім кетаміну, статистично достовірно збільшували кількість переходів у рукавах ПХЛ порівняно з хронічним запаленням.

Хронічне запалення призводить до порушення процесів формування та відтворення навичок навчання. За цих умов збільшується латентний час відтворення УРАУ від $1,75 \pm 0,25$ с у контролі до $5,00 \pm 0,27$ с ($P = 0,0003$) і зростає кількість сполучень умовного та безумовного подразників, необхідних для вироблення стійкої УРАУ з мінімальним латентним періодом, від $7,6 \pm 0,4$ у контролі до $10,3 \pm 0,4$ за умов хронічного запалення ($P = 0,047$). Усі досліджувані речовини-аналізатори



1 – контроль, 2 – хронічне запалення, 3 – хронічне запалення + німесулід, 4 – хронічне запалення + парацетамол, 5 – хронічне запалення + іміпрамін, 6 – хронічне запалення + флуоксетин, 7 – хронічне запалення + кетамін, 8 – хронічне запалення + верапаміл, 9 – хронічне запалення + натрію ортованадат

Рис. 2. Тривалість перебування щурів у відкритих рукавах ПХЛ за умов хронічного запалення та впливу речовин-аналізаторів, с.

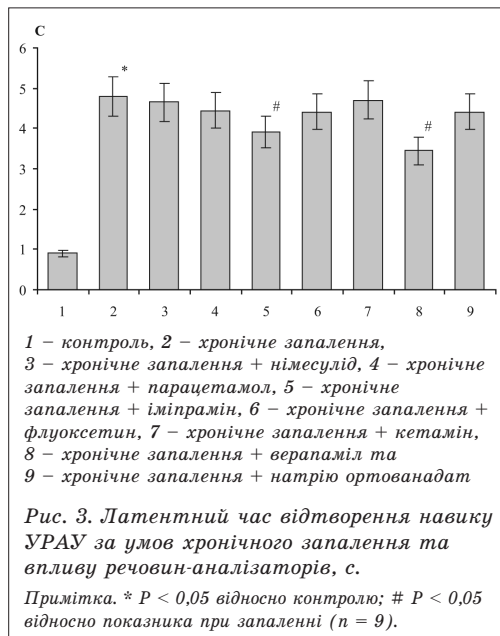
Примітка. * $P < 0,05$ відносно контролю; # $P < 0,05$ відносно показника при запаленні ($n = 9$).

не викликали статистично значущих змін величини латентного періоду УРАУ на тлі хронічного запалення (рис. 3), крім іміпраміну і верапамілу. Останні знижували латентний період УРАУ від $5,00 \pm 0,27$ с до $4,13 \pm 0,2$ і $3,95 \pm 0,2$ с відповідно ($P = 0,045$). Усі досліджувані речовини на тлі запалення звертали збільшення кількості поєднань подразників, необхідних для вироблення стійкої УРАУ ~ на 2.

Природа підвищення рівня депресивності (збільшення часу іммобілізації) у щурів з хронічним запаленням не зрозуміла. Аналізуючи величини цього показника (рис. 1), можна думати, що рівень депресивності визначається дефіцитом серотоніну і/або норадреналіну. З іншого боку, очевидно, що рівень депресивності тварин позитивно пов'язаний з рівнем функціональної активності НМДА рецепторів у лімбічних структурах мозку, оскільки неконкурентний блокатор цих рецепторів кетамін зменшує час іммобілізації (рис. 1). Відомо також, що антидепресантно-подібна активність антагоністів НМДА не пов'язана з обміном моноамінів [1]. З одного боку, інгібітори ЦОГ і антидепресанти приблизно однаково протидіють збільшенню часу іммобілізації в тесті форсованого плавання, а блокатор НМДА рецепто-

рів кетамін поступається їм за активністю (рис. 1). З іншого боку, обидві ці групи фармакологічних речовин перешкоджають викликаному продуктами запалення (інтерлейкіни, простагландини) посиленню фосфорилування і підвищенню функціональної активності нейрональних НМДА рецепторів [4, 22]. Виявилось також, що блокатор кальцієвих каналів L-типу верапаміл виявляє антидепресантно-подібну активність при хронічному запаленні (рис. 1). Відомо, що підвищення активності глюкокортикоїдних рецепторів у мозку призводить до розвитку тривожного й депресивного синдромів, які частково послаблюються блокаторами кальцієвих каналів [10]. Більш того, встановлено, що рецептори глюкокортикоїдів посилюють експресію та підвищують функціональну активність високопорогових кальцієвих каналів [11, 13]. Зростання рівня тривожності щурів з хронічним запаленням, про що свідчить зменшення часу перебування тварин у відкритих рукавах ПХЛ, має іншу нейрохімічну природу. На це вказує те, що всі досліджувані речовини, крім антидепресантів і верапамілу, не перешкождали розвитку цього поведінкового ефекту (рис. 2). Очевидно, що анксиогенний вплив хронічного запалення не пов'язаний з підвищенням функціональної активності НМДА рецепторів. Те, що іміпрамін і більшою мірою флуоксетин звертали підвищення рівня тривожності щурів з хронічним запаленням, наводить на думку про втягнення в розглянутий поведінковий ефект серотонінергічної системи мозку.

Вплив серотонінергічних нейронів на емоційні лімбічні структури мозку опосередковано активацією, головним чином, 5-ГТ 1А і 5-ГТ 2, у меншому ступені 5-ГТ 3 рецепторів. Серотонінергічні впливи на лімбічні структури мозку, опосередковані активацією 5-ГТ 1А рецепторів, за звичайних умов анксиолітичні [19]. При хронічному запаленні відбувається посилення зворотного захоплення серотоніну і, отже, зниження концентрації моноамінів у позаклітинних просторах лімбічних струк-



тур мозку і ослаблення серотонінергічних впливів, яке призводить до зростання функціональної активності НМДА рецепторів за рахунок накопичення кінуренінового метаболіту – хінолінової кислоти [18]. Останній механізм є провідним для розвитку депресивного синдрому, але тільки допоміжним у генезі тривожного синдрому, оскільки кетамін не чинить на нього достовірного впливу (рис. 2). Анксиолітична активність блокаторів потенціалзалежних Ca^{2+} каналів, у тому числі й верапамілу (рис. 2), є встановленим фактом [9].

Важливо, що всі досліджувані речовини, крім верапамілу та меншою мірою імipраміну, не чинили достовірного впливу на збільшений за умов запалення латентний час УРАУ (рис. 3). Імipрамін сприяє накопиченню в позаклітинних просторах мозку не тільки серотоніну, але й норадреналіну, тобто посилює

вплив норадренергічних нейронів блакитної плями на лімбічні структури мозку. У свою чергу, активація блакитної плями сприяє підтримці уваги, більш легкому відтворенню слідів пам'яті [3, 6]. Вплив блокаторів потенціалзалежних Ca^{2+} каналів, до яких відноситься верапаміл, пов'язаний з обмеженням вєрапамілу, пов'язаний з обмеженням надходження Ca^{2+} у цитоплазму дендритних шипіків і ослабленням розвитку НМДА-залежних форм синаптичної пластичності (тривалі потенціація та депресія), які є клітинною основою формування та відтворення слідів пам'яті та навичок навчання.

Висновок

Отримані дані вказують на те, що блокатори потенціалзалежних Ca^{2+} каналів найефективніші щодо одночасного зменшення проявів тривожного й депресивного синдромів, індукованих хронічним запаленням.

1. Комиссаров И. В. Роль моноаминергического компонента в антидепрессивном эффекте неконкурентных антагонистов N-метил-D-аспартата / И. В. Комиссаров, Ю. В. Кидин // Журнал АМН Украины. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 583–591.
2. Тринус Ф. П. Нестероидные противовоспалительные средства / Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов. – К.: Здоров'я, 1975. – 240 с.
3. Activation of locus coeruleus enhances the responses of olfactory bulb mitral cells to weak olfactory nerve input / M. Jiang, E. R. Griff, M. Ennis [et al.] // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 1996. – V. 16, № 19. – P. 6319–6329.
4. Akaneya Y. The remarkable mechanism of prostaglandin E2 on synaptic plasticity / Y. Akaneya // Gene regulation and systems biology. – 2008. – V. 1. – P. 83–89.
5. Asnis G. M. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches / G. M. Asnis, R. De La Garza 2nd // Journal of clinical gastroenterology. – 2006. – V. 40, № 4. – P. 322–335.
6. Brain alpha 1-adrenergic neurotransmission is necessary for behavioral activation to environmental change in mice / E. A. Stone, Y. Zhang, H. Rosengarten [et al.] // Neuroscience. – 1999. – V. 94, № 4. – P. 1245–1252.
7. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans / A. Reichenberg, R. Yirmiya, A. Schuld [et al.] // Archives of general psychiatry. – 2001. – V. 58, № 5. – P. 445–452.
8. Distribution of interleukin-1 receptor complex at the synaptic membrane driven by interleukin-1 β and NMDA stimulation / F. Gardoni, M. Boraso, E. Zianni [et al.] // Journal of neuroinflammation. – 2011. – V. 8, № 1. – P. 14.
9. Effect of calcium on anxiolytic activity of diazepam and verapamil in rats / S. B. Hiremath, S. Anand, L. D. Srinivas, M. R. Rashed // Indian journal of pharmacology. – 2010. – V. 42, № 6. – P. 406–408.
10. Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: a mouse model of increased emotional lability / Q. Wei, X. Y. Lu, L. Liu [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – V. 101, № 32. – P. 11851–11856.
11. Glucocorticoids specifically enhance L-type calcium current amplitude and affect calcium channel subunit expression in the mouse hippocampus / P. Chameau, Y. Qin, S. Spijker [et al.] // Journal of neurophysiology. – 2007. – V. 97, № 1. – P. 5–14.
12. IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats / R. X. Zhang, A. Li, B. Liu [et al.] // Pain. – 2008. – V. 135, № 3. – P. 232–239.
13. Knoll J. A method for the elaboration of a non-extinguishable conditioned reflex in the rat / J. Knoll, K. Kolem, B. Knoll // Acta physiologica Academiae Scientiarum Hungaricae. – 1955. – V. 6, № 2. – P. 327–345.
14. NaCl-Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection / A. M. Myint, Y. K. Kim, R. Verkerk [et al.] // Journal of affective disorders. – 2007. – V. 98, № 1–2. – P. 143–151.
15. Pittenger C. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms / C. Pittenger, R. S. Duman // Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. – 2008. – V. 33, № 1. – P. 88–109.
16. Porsolt R. D. «Behavioural despair» in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine / R. D. Porsolt, A. Bertin, M. Jalfre // European journal of pharmacology. – 1978. – V. 51, № 3. – P. 291–294.

17. Reyes T. M. Interleukin-1 beta differentially affects interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in the blood and central nervous system of the monkey / T. M. Reyes, C. L. Coe // Journal of neuroimmunology.– 1996.– V. 66, № 1–2.– P. 135–141.
18. Sah P. Apical dendritic location of slow afterhyperpolarization current in hippocampal pyramidal neurons: implications for the integration of long-term potentiation / P. Sah, J. M. Bekkers // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.– 1996.– V. 16, № 15.– P. 4537–4542.
19. Serotonin-1A autoreceptors are necessary and sufficient for the normal formation of circuits underlying innate anxiety / J. W. Richardson-Jones, C. P. Craig, T. H. Nguyen [et al.] // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.– 2011.– V. 31, № 16.– P. 6008–6018.
20. Suffredini A. F. Dose-related inflammatory effects of intravenous endotoxin in humans: evaluation of a new clinical lot of Escherichia coli O:113 endotoxin / A. F. Suffredini, H. D. Hochstein, F. G. McMahon // The Journal of infectious diseases.– 1999.– V. 179, № 5.– P. 1278–1282.
21. The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK / V. Tankredi, M. D'Antuono, C. Cafe [et al.] // Journal of neurochemistry.– 2000.– V. 75, № 2.– P. 634–643.
22. Handly S. L. Effects of alfa-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze exploration model of fear-motivated behavior / S. L. Handley, S. Mithani // Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology.– 1984.– V. 327, № 1.– P. 1–5.

Ю. В. Сидорова, О. Г. Образцова, А. Н. Талалаенко

Разработка рациональных подходов к терапии тревожного и депрессивного синдромов при экспериментальном хроническом воспалении

В условиях моделирование хронического асептического воспаления у крыс наблюдали изменение поведения, а именно повышение уровней депрессивности и тревожности, которые проявлялись увеличением времени иммобилизации в тесте форсированного плавания и уменьшением времени пребывания животных в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта. Наблюдала также нарушение выработки и воспроизведения условнорефлекторной реакции активного избегания, судя по увеличению латентного времени и количества сочетаний раздражителей, необходимых для получения стабильной рефлекторной реакции. На основании полученных данных авторы предполагают, что возрастание уровня депрессивности в условиях хронического воспаления обусловлено повышением функциональной активности НМДА рецепторов и ослаблением серотонинергических влияний на кортикальные нейроны. Увеличение тревожности животных может быть связано с ослаблением серотонинергических влияний на нейроны лимбических структур и/или повышением функциональной активности высокопороговых Ca^{2+} каналов L-типа в этих нейронах. Нарушение мнестических процессов при воспалении может быть обусловлено метапластическим смещением порога индукции синаптической пластичности в связи с повышением функциональной активности НМДА рецепторов и высокопороговых Ca^{2+} каналов L-типа. Повышенный уровень депрессивности при воспалении ослабляется ингибиторами ЦОГ, антидепрессантами, кетамин и верапамиллом. Анксиогенное влияние воспаления частично уменьшалось только имипрамином и верапамиллом.

Ключевые слова: воспаление, депрессивность, тревожность, серотонин, НМДА рецепторы, потенциалозависимые Ca^{2+} каналы, ингибиторы ЦОГ, антидепрессанты, кетамин, верапамил

J. Sidorova, O. Obratsova, A. Talalaenko

Development of rational approaches to therapy of anxiety and depressive syndromes in experimental chronic inflammation

In the modeling of chronic aseptic inflammation of rats it was observed change of behavior, namely increased levels of depression and anxiety, which became apparent due to increase in time of immobilization in the forced swimming test and decrease in time spent by the animals in the open arms of elevated cross maze. It was also observed a violation of the development and reproduction of the conditioned reflex of active avoidance response, as a result of increase in latency time and the number of combinations of stimuli needed to obtain a stable reflex reaction. Based on these data, the authors suggest that the increase in the level of depression in chronic inflammation is caused by an increase of functional activity of the NMDA receptors and the weakening of the serotonergic effects on cortical neurons. Increased levels of anxiety in animals may be due to the weakening effects of serotonergic neurons in the limbic structures, and / or an increase in the functional activity of high-threshold Ca^{2+} L-type channels in these neurons. Violation of mnemonic processes during inflammation may be conditioned by the metaplastic displacement of threshold of induction of synaptic plasticity due to increased functional activity of the NMDA receptors and high-threshold Ca^{2+} channels of L-type. Increased level of depression during inflammation was attenuated by COX inhibitors, antidepressants, ketamine and verapamil. Anxiogenic effect of inflammation was partly decreased by only imipramine and verapamil.

Key words: inflammation, depression, anxiety, serotonin, NMDA receptors, voltage- Ca^{2+} channels, COX, antidepressants, ketamine, verapamil

Надійшла: 26.11.2012 р.

Контактна особа: Сидорова Ю. В., асистент, кафедра фармакології, Донецький національний медичний університет імені М. Горького, просп. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003.
Тел.: +38 0 62 344 31 73. Електронна пошта: vanul@i.ua