

Л. О. Громов, Л. Г. Гончар-Чердаклі, А. П. Ворожит,
Л. С. Тарнавська, В. Я. Пішель, О. К. Ярош

Експериментальне дослідження півкульної асиметрії антидепресивних ефектів амітриптиліну

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: амітриптилін,
розповсюджена калієва депресія,
півкульна антидепресантна активність

Зростаючі соціально-економічні навантаження в суспільстві вимагають, з одного боку, застосування великого арсеналу нейротропних засобів стимулюючого типу дії для підняття рівня працездатності, а з іншого, препаратів захисної лінії, до яких відносяться переважно препарати з антидепресивним впливом на ЦНС. Останні все частіше використовують при «синдромі вигорання, хронічної втоми, менеджера» і т. ін. [1–3]. Однак далеко не в усіх випадках ефективність таких засобів залишається однаковою для кожної людини, оскільки фармакологічно мішенню психотропних препаратів є різні ланки нейрохімічної передачі нервового імпульсу. Вони також можуть відрізнятися в окремих півкулях головного мозку пацієнтів за умов наявності морфо-функціональної асиметрії [4–8].

В основі мозкової півкульної латералізації лежать генетично детерміновані морфологічні, функціональні та нейрохімічні відмінності великих гемісфер. У зв'язку з цим важливим є дослідження в експерименті ефективності психофармакологічних засобів за умов переважання функціональних можливостей реагування однієї з півкуль мозку [9–11].

Мета дослідження – визначення специфічної антидепресивної активності амітриптиліну залежно від його переважного впливу на півкулі головного мозку.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на статевозрілих беспородних білих мишах-самцях масою 18–25 г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс». Для вивчення домінуючої чутливості до амітриптиліну неокортикальних ділянок

лівої або правої півкулі головного мозку тварин їх поділяли на 2 групи: контрольну та піддослідну. Піддослідних тварин використовували для формування моделі розповсюдженої депресії з тимчасовим зворотним функціональним «вимкненням» однієї з півкуль мозку шляхом накладення на неї 25 % розчину калію хлориду, приготовленого *ex tempore* [12, 13]. Через 48 год після «вимкнення» однієї з півкуль мишам піддослідної групи внутрішньоочеревинно (в/о) вводили амітриптилін у дозі 7,5 мг/кг та порівнювали ступінь депресії з ефектами амітриптиліну в контрольних мишей без аплікації калію хлориду.

Ефективність амітриптиліну як антидепресанта визначали методом «підвішування за хвіст» (tail suspension test), який ґрунтується на оцінці поведінки тварини, що піддана короткостроковому, але неминучому стресу від перебування в підвішеному стані [13]. Визначали періоди нерухомості («завмирань», іммобілізації) як відсутність ініційованих рухів лише з допустимим пасивним коливанням тіла, латентні періоди настання першого завмирання після початку підвішування та сумарну тривалість іммобілізацій. Вплив амітриптиліну порівнювали зі змінами показників у контрольній групі тварин, яким вводили в еквівалентному об'ємі воду.

Експериментальні дані двох груп порівнювали з визначенням достовірної різниці за критерієм Стьюдента при $p < 0,05$ [14, 15].

Результати та їх обговорення. Отримані результати в експериментах з визначення впливу амітриптиліну на мишей контрольної групи (без аплікації калію хлориду) та тварин з почерговим функціональним «вимкненням» лівої чи правої великої півкулі головного мозку надано в таблиці.

Показники «tail suspension test» у мишей-самців за умов калієвої депресії неокортикальних ділянок лівої або правої півкулі головного мозку та впливу амітриптиліну, $M \pm t$

Експериментальна група	Показники стану психічної депресії			
	п	латентний період 1-го епізоду, с	кількість епізодів іммобілізації	загальна тривалість іммобілізації, с
Контроль (вихідні дані)	10	56,2 ± 10,8	8,5 ± 1,3	118,2 ± 13,7
Контроль (після введення Амітриптиліну, 7,5 мг/кг)	10	117,0 ± 22,8*	7,2 ± 1,1	96,4 ± 18,9
Калієва депресія неокортексу лівої півкулі мозку	10	23,6 ± 2,7*	25,8 ± 1,4*	236,5 ± 15,9*
Калієва депресія неокортексу лівої півкулі мозку + Амітриптилін, 7,5 мг/кг	10	56,2 ± 11,7**	7,4 ± 0,8**	131,4 ± 22,4**
Калієва депресія неокортексу правої півкулі мозку	9	127,0 ± 31,9	5,4 ± 1,4	68,2 ± 17,5*
Калієва депресія неокортексу правої півкулі мозку + Амітриптилін, 7,5 мг/кг	6	23,5 ± 4,4 [#]	11,5 ± 1,5 [#]	139,2 ± 21,7 [#]

Примітка. * $P < 0,05$ відносно контролю, ** $P < 0,05$ відносно показників калієвої депресії лівої півкулі, [#] $P < 0,05$ відносно показників калієвої депресії правої півкулі, *n* – кількість тварин у групі.

Проведені дослідження показали, що в мишей контрольної групи в тесті «підвішування за хвіст» (tail suspension test) реєстрували наступні вихідні показники: латентний період (ЛП) першої іммобілізації становив у середньому (56,2 ± 10,8) с, кількість випадків зависань (КЗ) – 8,5 ± 1,3, а їхня загальна тривалість (ТЗ) була на рівні (118,2 ± 13,7) с.

Амітриптилін, введений прооперованим мишам без функціонального вимкнення півкуль мозку (контроль), викликав класичний антидепресивний ефект, який проявлявся суттєвим подовженням ЛП з (56,2 ± 10,8) с до (117,0 ± 22,8) с ($p < 0,05$) і тенденцією до зниження кількості та тривалості епізодів зависань.

Після аплікації розчину KCl на поверхню кори лівої півкулі мозку й її функціонального вимкнення ефективність антидепресивного впливу амітриптиліну змінилася наступним чином: реєстрували достовірне зменшення тривалості ЛП порівняно з дією препарату в контрольній групі мишей з (117,0 ± 22,8) с до (56,2 ± 11,7) с, тобто ефект знизився більше, ніж удвічі. Суттєвих змін кіль-

кості епізодів завмирань порівняно з дією амітриптиліну на тварин без вимкнення лівої півкулі не спостерігали, а загальна тривалість випадків завмирань мала тільки тенденцію до подовження.

Натомість функціональне вимкнення правої півкулі викликало значно вираженішу зміну антидепресивної ефективності амітриптиліну. Так, тривалість ЛП до першого завмирання зменшилася порівняно з ЛП у тварин без аплікації калію хлориду більше, ніж у 5 разів. Суттєво зросла кількість зависань, які реєстрували частіше в 2,1 разу, а їхня сумарна тривалість виросла в 2 рази.

Зміни ефективності амітриптиліну при функціональному вимкненні однієї з півкуль наведено на рисунку.

З рисунку видно, що розповсюджена калієва депресія лівої півкулі викликала зміну антидепресивної активності амітриптиліну значно меншу і тільки за показником тривалості латентного періоду до першого зависання. Наведені дані свідчать, що функціональне вимкнення правої півкулі значно сильніше вплинуло на специфічну активність амітриптиліну ніж калієва депресія лівої гемісфери.

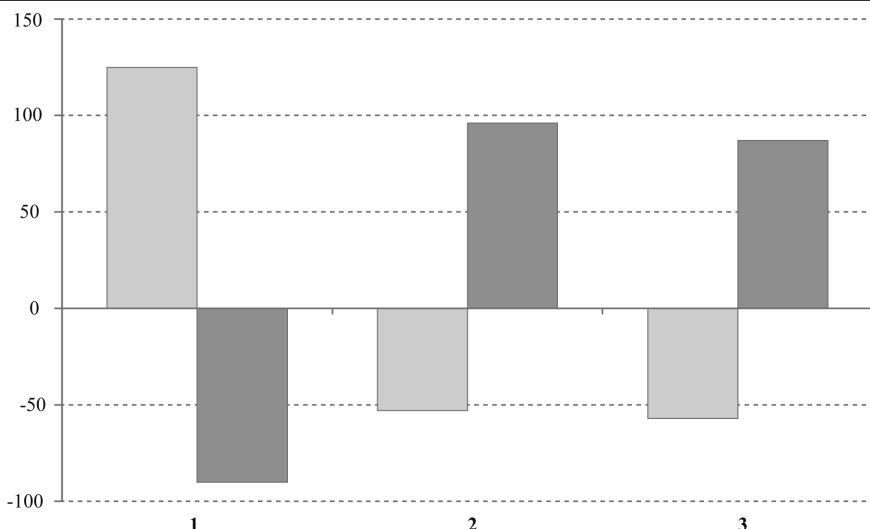


Рисунок. Антидепресивна ефективність амітриптиліну (в/о 7.5 мг/кг) за показниками тривалості латентного періоду (1), кількості зависань (2) і загальної тривалості зависань (3) при функціональному вимкненні лівої (лінійний стовпчик) і правої (правий стовпчик) півкулі головного мозку мишей, % до показників ефектів амітриптиліну

Аналіз отриманих результатів свідчить, що за умов введення амітриптиліну на фоні аплікації розчину калію хлориду і функціонального вимкнення півкуль антидепресивна ефективність препарату суттєво змінюється, однак по різному. Після вимкнення лівої півкулі специфічний вплив амітриптиліну зменшується за показником тривалості ЛП до першого зависання в 2,1 разу, без суттєвого зменшення кількості завмирань та їхньої загальної тривалості. Натомість, депресія правої гемісфери викликала значно суттєвіше зменшення активності: тривалість ЛП подовжувалася в 5,4 разу, а зменшення кількості завмирань та їхньої загальної тривалості зростало в 5,4 та 2,0 разу відповідно.

На основі цих даних можна вважати, що вимкнення правої півкулі спричинило майже повну втрату антидепресивної активності амітриптиліну, що може вказувати на його переважний вплив на праву гемісферу мозку, тобто його антидепресивний механізм реалізується через центральні механізми переважно правої половини мозку.

Виявлені факти правопівкульного механізму дії амітриптиліну передбачають його раціональне клінічне використання в пацієнтів з депресивними

станами, викликаними переважаючою функціональною активністю правої гемісфери, оскільки препарат у них може виявитися більш ефективним і, навпаки, – може мати менший терапевтичний вплив на хворих з «лівопівкульними» депресивними станами. Такий «півкульний» підхід до вибору та призначення фармакологічних засобів може значно покращити ефективність препаратів, зменшити кількість і тяжкість побічних явищ та необхідність підвищення доз нейротропних засобів [16–19].

Висновки

1. Введення амітриптиліну на фоні функціонального вимкнення правої півкулі головного мозку викликає більше зниження показників розвитку депресивного стану, ніж за умов пригнічення лівої півкулі, що може свідчити про переважаючу дію антидепресанту на неокортекс правої мозкової гемісфери.

2. На основі аналізу отриманих експериментальних даних можна припустити, що за клінічних умов призначення амітриптиліну буде більш ефективним у пацієнтів з розташуванням патологічного вогнища в неокортексі правої півкулі головного мозку.

1. Арцимович Н. Г. Синдром хронической усталости / Н. Г. Арцимович, Т. С. Галушина. – М. : Научный мир, 2002. – 220 с.
2. Afari N. Chronic fatigue syndrome: A review / N. Afari, D. Buchwald // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – V. 160, № 2. – P. 221–236.
3. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии / Г. М. Дюкова // *Эф. неврология и психиатрия.* – 2012. – № 1. – С. 16–22.
4. Заика А. П. Межполушарная асимметрия нейромедиаторов в мозгу белых крыс / А. П. Заика, Л. А. Громов // *Укр. біохім. журн.* – 1987. – Т. 59, № 5. – С. 84–86.
5. Громов Л. А. Межполушарная психофармакология / Л. А. Громов, О. А. Евтушенко, И. Н. Танасова // *Журнал АМН України.* – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 346–353.
6. Кузнецова С. М. Полушарные особенности изменений содержания основных метаболитов в лобной и затылочной области головного мозга у больных среднего возраста, перенесших ишемический инсульт, в восстановительный период / С. М. Кузнецова, Д. В. Шульженко // *Проблемы старения и долголетия.* – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 49–54.
7. Hemispheric asymmetry of visual scene processing in the human brain: Evidence from repetition priming and intrinsic activity / W. D. Stevens, I. Kahn, G. S. Wig, D. L. Schacter // *Cereb Cortex.* – 2012. – V. 22, № 8. – P. 1935–1949.
8. Влияние аминотиоловых антигипоксантов на межполушарную асимметрию головного мозга / В. В. Михеев, В. В. Марышева, Б. Н. Богомолов, Л. В. Жукова-Уильямс // *Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – № 1. – С. 51–53.
9. *Sarper-Loup C.* Hemispheric lateralization of the corticostriatal glutamatergic system in the rat / C. Sarper-Loup, D. Rebell, A. Kaelin-Lang // *J. Neural. Transm.* – 2009. – V. 116, № 9. – P. 1053–1057.
10. Новоселова Н. Ю. Межполушарная асимметрия содержания фосфолипидов синапсомом мозга крыс / Н. Ю. Новоселова, Н. С. Сапронов // *Асимметрия.* – 2012. – Т. 6, № 3. – С. 23–309.
11. *Morenkov E. D.* Distribution of monoamines and their metabolites in both sides of the rat brain and its relation with functional motor asymmetry // E. D. Morenkov, V. S. Kudrin // *Журнал асимметрия.* – 2013. – Т. 4. – С. 12–21.
12. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высш. шк., 1991. – 399 с.
13. *Cryan J. F.* The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity. A review for pharmacological and genetic studies in mice / J. F. Cryan, C. Mombereau, A. Vassout // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* – 2005. – V. 129, № 4–5. – P. 571–625.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : Медиосфера, 2000. – 312 с.
15. *Лапач С. Н.* Статистика в науке и бизнесе / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2001. – 640 с.
16. Кузнецова С. М. Полушарные особенности постинсультной реорганизации метаболизма и церебральной гемодинамики / С. М. Кузнецова // *Матер. Всерос. конф. с межд. уч.* – Москва, 2–3.12.2010. – С. 182–186.
17. *Arya R.* Pharmacotherapy of Focal Epilepsy in Children: A Systematic Review of Approved Agents / R. Arya, T. A. Glauser // *CNS Drugs.* – 2013. – V. 27, № 4. – P. 273–286.
18. Гончар-Чердакли Л. Г. Доминантное лево-правополушарное действие антиконвульсантов в условиях распространяющейся калиевой депрессии полушарий мозга белых мышей / Л. Г. Гончар-Чердакли // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2013. – Т. 34, № 3. – С. 12–17.
19. *Kenyon K.* Carbamazepine treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy / K. Kenyon, S. Mintzer, M. Nei // *Seizure.* – 2014. – V. 23, № 3. – P. 234–236.

Л. О. Громов, Л. Г. Гончар-Чердакли, А. П. Ворожбит, Л. С. Тарнавська, В. Я. Пішель, О. К. Ярош

Експериментальне дослідження півкульної асиметрії антидепресивних ефектів амітриптиліну

В експериментах на мишах досліджували ефекти антидепресанту амітриптиліну (внутрішньоочеревино, 7,5 мг/кг, одноразово) за тестом «підвішування за хвіст» (tail suspension test), за умов аплікації 25 % розчину калію хлориду на поверхню кори лівої або правої великої півкулі головного мозку з відтворенням розповсюдженої калієвої депресії.

Функціональне пригнічення лівої півкулі призводить до зменшення тривалості латентного періоду (ЛП) початку епізодів «завмирань» у 2,4 рази й збільшення кількості епізодів іммобілізації в 3 рази та подовження їхньої загальної тривалості в 2,3 рази. Розповсюджена депресія правої півкулі головного мозку спричиняє протилежні, але дещо менші ефекти: тривалість ЛП подовжується в 2,5 рази, кількість іммобілізацій зменшується на 36,5 %, а їхня загальна тривалість достовірно скорочується на 42,3 % ($P < 0,05$). За умов пригнічення функціонального стану лівої півкулі амітриптилін підсилює антидепресантну ефективність, збільшуючи ЛП першого епізоду іммобілізації тварин. Натомість на поведінкові реакції мишей з ослабленими функціями неокортексу правої півкулі препарат впливає негативно, викликаючи зменшення антидепресивної ефективності амітриптиліну зі скороченням ЛП і збільшенням чисельності епізодів та сумарної тривалості депресивної іммобілізації тварин.

На основі аналізу отриманих експериментальних даних можна припустити, що антидепресивний ефект амітриптиліну реалізується переважно за рахунок дії на неокортекс правої півкулі головного мозку, що може бути передумовою диференційованого призначення препарату залежно від розташування патологічного вогнища та латералізації функцій у пацієнтів з депресивними станами.

Ключові слова: амітриптилін, розповсюджена калієва депресія, півкульна антидепресантна активність

Л. А. Громов, Л. Г. Гончар-Чердакли, А. П. Ворожбит, Л. С. Тарнавская, В. Я. Пишель, А. К. Ярош

Экспериментальное исследование полушарной асимметрии антидепрессивных эффектов амитриптилина

В экспериментах на мышах исследовали эффекты антидепрессанта амитриптилина (внутрибрюшинно, 7,5 мг/кг, однократно) по тесту «подвешивание за хвост» (tail suspension test) в условиях аппликации 25 % раствора калия хлорида на поверхность коры левого или правого большого полушария головного мозга с воспроизведением распространяющейся калиевой депрессии.

Функциональное угнетение левого полушария приводит к уменьшению продолжительности латентного периода (ЛП) начала эпизодов «замирания» в 2,4 раза с увеличением частоты их появления в 3 раза и суммарного удлинения в 2,3 раза. Распространяющаяся депрессия правого полушария головного мозга вызывает противоположные, но несколько меньшие эффекты: продолжительность ЛП увеличивается в 2,5 раза, количество иммобилизаций уменьшается на 36,5 %, а их общая продолжительность достоверно сокращается на 42,3 % ($P < 0,05$). В условиях угнетения функционального состояния левого полушария амитриптилин усиливает антидепрессантную эффективность, увеличивая ЛП первого эпизода иммобилизации животных. Зато на поведенческие реакции мышей с ослабленными функциями неокортекса правого полушария препарат влияет негативно, вызывая уменьшение антидепрессивной эффективности амитриптилина с сокращением ЛП, увеличением численности эпизодов и суммарной продолжительности депрессивной иммобилизации животных.

На основании анализа полученных экспериментальных данных можно предполагать, что антидепрессивный эффект амитриптилина реализуется преимущественно за счет воздействия на неокортекс правого полушария головного мозга, что может быть предпосылкой дифференцированного назначения препарата в зависимости от расположения патологического очага и латерализации функций у пациентов с депрессивными состояниями.

Ключевые слова: амитриптилин, распространяющаяся калиевая депрессия, полушарная антидепрессантная активность

L. O. Gromov, L. G. Gonchar-Cherdakli, A. P. Vorozhbit, L. S. Tarnavska, V. J. Pishel, A. K. Yarosh

Experimental investigation of hemispheric asymetry of amitriptyline antidepressant effects

The effects of antidepressant amitriptyline (i/p, 7,5 mg/kg, single dose) were investigated in mice using «tail suspension test». Potassium spreading depression was produced by application of a 25 % solution of potassium chloride on the surface of the cortex of the left or right big cerebral hemisphere. Potassium – induced functional inhibition of left hemisphere reduced the latent period (LP) duration of the beginning «fading» episodes of 2,4 times while increased the frequency of their occurrence in 3 times and their elongation in 2,3 times. Spreading depression of the right hemisphere caused somewhat smaller effects: increased LP duration in 2,5 times, reduced the amount of immobilization episodes by 36,5 % and their total duration by 42,3 % ($P < 0,05$). The functional depression of the left hemisphere led to increase antidepressant amitriptyline efficiency by elongation the LP of the first «fading» episode. But on the behavioural responses of mice with weakened functions of the right hemisphere of the neocortex, the drug affected adversely, causing a decrease in the amitriptyline effectiveness with the reduction of the LP, increase the number of «fading» episodes and total duration of depressive behaviour.

Based on the analysis of the experimental data can be assumed that the antidepressant effect of amitriptyline is realized mainly due to the impact on the neocortex of the brain right hemisphere, which may be a prerequisite for differentiated administration of the drug, depending on the location of the pathological focus and lateralization of function in patients with depression.

Key words: amitriptyline, potassium spreading depression, hemispheric antidepressant activity

Надійшла: 16.12.2014 р.

Контактна особа: Ярош Олександр Кузьмич, доктор медичних наук, професор, відділ нейрофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Е. Потье, м. Київ, 03680. Тел. + 38 0 44 456 98 65. Електронна пошта: yarosh44@mail.ru