

Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан,
Л. С. Тарнавська, О. К. Ярош

Домінуюча участь півкуль головного мозку в антидепресивних ефектах флуоксетину та пірліндолу

ДУ «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: флуоксетин, пірліндол,
калієва депресія півкуль головного мозку,
антидепресантна активність

Людина у сучасному суспільстві все частіше отримує надважкі навантаження на центральну нервову систему (ЦНС), що веде до її перенапруження з розвитком, зокрема, депресивних станів, які негативно позначаються на комфортності життя та спілкуванні з оточуючими [1, 2]. Депресивні стани, що продовжуються тривалий час, можуть суттєво позначитися й на соматичних реакціях з розвитком серйозних розладів нервової, серцево-судинної, опорно-рухової та інших систем організму і бути початком захворювань з важкими і навіть смертельними наслідками [3, 4]. Тому застосування сучасних базових і нових антидепресивних препаратів є цілком виправданим для усунення більш важких розладів ЦНС і профілактики соматичних наслідків [5]. Однак досить часто ефективність препаратів недостатня, причиною чого є асиметрична дія антидепресантів, яка не співпадає за локалізацією з первинним осередком депресивного вогнища в хворій людині.

Раніше співробітниками відділу була досліджена й показана асиметрична участь півкуль головного мозку (ГМ) в фармакологічних ефектах одного з найпоширеніших класичних антидепресантів – амітриптиліну [6]. Але чіткої класифікації щодо участі інших препаратів цієї групи за їхнім переважним впливом на окремі півкулі ГМ у літературі недостатньо, що значно ускладнює раціональний вибір і призначення хворим з півкульною вогнищевою асиметрією, що

вимагає проведення спеціальних досліджень для вирішення цієї проблеми.

Мета дослідження – вивчити домінуючу участь півкуль ГМ у механізмах специфічних депримируючих ефектів базових антидепресантів флуоксетину й пірліндолу (нормазидолу).

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження виконані відповідно до європейських (Страсбург, 1985 р.) та національних (Україна, 2001 р., 2006 р.) вимог на статевозрілих безпородних білих мишах самця масою 18–25 г, отриманих з ПП «Біомодельсервіс». Вивчення домінуючої участі лівої або правої півкулі ГМ тварин у специфічних антидепресивних механізмах дії препаратів флуоксетину (fluoxetine, субстанція фармацевтичної компанії Сан Фармасьютикал Індустріз, Індія) чи нормазидолу (pirindolum, субстанція АТ «Олайнфарм», Латвія) проводили до та після формування моделі зворотного функціонального «вимкнення» однієї з півкуль. Цю модель відтворювали шляхом аплікації на півкулю крізь попередньо зроблений у черепі отвір діаметром близько 1 мм 25 % розчину калію хлориду, приготовленого *ex tempore* [7, 8]. Через 48 год після функціонального «вимкнення» однієї з півкуль мишам піддослідної групи внутрішньоочеревинно (в/о) вводили флуоксетин або пірліндол у дозах 22,5 та 60,0 мг/кг відповідно. Викликану досліджуванним препаратом депресію порівнювали з ефектом антидепресанту в контрольних мишей без аплікації калію хлориду.

Специфічну ефективність флуоксетину й пірліндолу, як антидепресантів, визначали методом «підвішування за хвіст» (tail suspension test), який ґрун-

тується на оцінці змін поведінки тварини, що опинилася в короткостроковому, але неминучому стресі від перебування в підвищеному стані [8]. Реєстрували параметри періодів іммобілізації («зависань», нерухомості) як відсутність ініційованих рухів лише з допустимим пасивним коливанням тіла. Обчислювали: латентний період (ЛП) до першої іммобілізації від початку підвищення, загальну кількість епізодів іммобілізації, а також їхню сумарну тривалість. Вплив флуоксетину чи пірліндолу на поведінку порівнювали зі змінами тих самих показників у тварин контрольної групи, яким вводили воду в еквівалентному об'ємі, або антидепресанти на фоні пригнічення однієї з півкуль ГМ.

Експериментальні дані двох груп порівнювали з визначенням достовірної різниці за критерієм Стьюдента при $p < 0,05$ [9, 10].

Результати та їх обговорення. На першому етапі досліджували антидепресант флуоксетин, один з головних механізмів дії якого пов'язаний з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну, тому він виявляє відразу декілька основних властивостей: знижує тривожність, зменшує відчуття страху,

обмежує напруженість. Цей препарат є одним з основних представників групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, у якого антидепресивна дія поєднується зі стимулюючими ефектами. Флуоксетин покращує настрій, знижує напруженість, тривожність і почуття страху, усуває дисфорію.

У таблиці 1 наведено результати, що були отримані в експерименті на мишах при визначенні поведінкових показників під впливом флуоксетину. При дослідженні дії препарату на мишах без аплікації калію хлориду і порівнянні їх з даними, отриманими в тварин контрольної групи, виявилось, що флуоксетин викликав типове реагування, характерне для антидепресантів: у 2,1 разу подовжував ЛП до першої іммобілізації, але без суттєвих змін показників чисельності та загальної тривалості епізодів іммобілізації. Однак у тварин, яким флуоксетин вводили на фоні попередньої, за 48 год, аплікації 25 % розчину калію хлориду на одну з півкуль ГМ з почерговим функціональним «вимкненням» лівої чи правої великої півкулі головного мозку, реакція достовірно змінювалася.

Таблиця 1

Показники тесту «tail suspension» у мишей за умов калієвої депресії однієї з півкуль головного мозку та впливу флуоксетину ($M \pm m$)

Експериментальна група	Показник депресії			
	n	латентний період першого епізоду іммобілізації, с	кількість епізодів іммобілізації	загальна тривалість іммобілізації, с
Контроль	10	56,2 ± 10,8	8,5 ± 1,3	118,2 ± 13,7
Флуоксетин, 22,5 мг/кг	10	119,0 ± 27,7*	6,0 ± 0,9	97,8 ± 13,8
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 + Флуоксетин	10	66,1 ± 11,3**	9,9 ± 1,3**	115,2 ± 15,1**
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 + Флуоксетин	4	19,8 ± 5,4#	14,5 ± 1,3#	154,5 ± 17,7#

Примітка. Тут і в табл. 2–3: * $p < 0,05$ відносно контролю; ** $p < 0,05$ відносно калієвої депресії лівої півкулі; # $p < 0,05$ відносно калієвої депресії правої півкулі; n – кількість тварин у групі.

За умов функціонального пригнічення калієм хлоридом лівої півкулі ГМ, введення антидепресанту супроводжувалося подовженням ЛП майже в 2 рази, але зменшувалася кількість іммобілізацій і їхня загальна тривалість відповідно на 61,6 та 51,3 % порівняно з такими у тварин контрольної групи.

Натомість функціональне вимкнення правої гемісфери методом калієвої депресії змінювало ефект флуоксетину інакше (табл. 1). За цих умов антидепресант не подовжував, а навіть достовірно скорочував латентний період до появи першого завмирання в середньому на 84,4 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у тварин контрольної групи. У випадку вимкнення лівої півкулі показники кількості завмирань, а також їхня загальна тривалість змінювалися протилежно від реагування на депресію правої півкулі.

Продемонстровані результати свідчать, що за умов калієвої депресії неокортексу та підкіркових структур правої або лівої півкулі головного мозку мишей антидепресивна активність флуоксетину суттєво змінювалася, однак по різному за умов функціонального вимкнення однієї з півкуль. Аналізуючи ці дані, можна висловити припущення, що флуоксетин реалізує антидепресивну дію переважно через зміну функціонального стану неокортексу та підкіркових структур правої півкулі ГМ і в меншій мірі – за участю в цьому процесі лівої гемісфери.

На основі цих результатів цілком слушно припустити, що ліва півкуля ГМ виконує роль своєрідного гальмівного механізму відносно правої півкулі, оскільки після її вимкнення шляхом аплікації розчину калію хлориду антидепресивний ефект суттєво зростає, про що свідчить значне подовження ЛП до першого завмирання та зниження загальної кількості й тривалості завмирань. У той самий час виключення правої мозкової півкулі та введення на такому фоні флуоксетину викликало, навпаки, значне скорочення ЛП та збільшення кількості завмирань і загальної тривалості іммобілізацій.

Таким чином, на основі викладених результатів можна припустити, що в

механізмі антидепресивних ефектів флуоксетину основні впливи реалізуються переважно за рахунок нейрогліальних коркових елементів та підкіркових структур правої півкулі ГМ, а ліва півкуля гальмує антидепресивні механізми, які активує флуоксетин.

Наступну серію дослідження було присвячено виявленню асиметричної участі гемісфер мозку в похідного індолу, який має елементи структурної подібності з серотоніном, а також резерпіном – антидепресантом пірліндолом. Особливістю його дії є поєднання тимолептичного ефекту з регулюючим впливом на ЦНС, який виражається в активуючій дії в хворих на апатичні, анергічні депресії та в седативному ефекті в хворих з ажитованими станами [11]. Пірліндол має також виразний ноотропний ефект, покращує когнітивні функції ЦНС.

Отримані в цій серії експерименту результати (табл. 2) показують, що зворотне пригнічення функціональної активності лівої або правої півкулі ГМ мишей, викликане дією калію хлориду, суттєво змінює антидепресивну ефективність пірліндолу, але відмінне від дії флуоксетину.

Після введення пірліндолу тривалість ЛП подовжувалася в 2,7 разу, а кількість епізодів і тривалість іммобілізації зменшувалися майже наполовину порівняно з показниками, які реєстрували в тварин з «вимкненою» півкулею, але без впливу антидепресанту.

Натомість, функціональне вимкнення правої півкулі змінювало вплив пірліндолу на рухову поведінку тварин по-іншому. Після її зворотного вимкнення пірліндол достовірно зменшував латентний період завмирань у середньому на 63,6 %, а кількість епізодів іммобілізації та їхню загальну тривалість підвищував на 70,4 та 34,5 % відповідно порівняно з такими у тварин контрольної групи. На основі отриманих даних у цій серії досліджень можна вважати, що в пірліндолу, подібно до флуоксетину, антидепресивний ефект реалізується переважно через вплив на неокортекс і підкіркові структури правої півкулі. Однак вплив пірліндолу на структури правої ГМ виявився значно меншим, ніж у флуоксетину (табл. 3).

Показники тесту «tail suspension» у мишей за умов калієвої депресії однієї з півкуль головного мозку та впливу пірліндолу ($M \pm m$)

Експериментальна група	Показник депресії			
	n	латентний період до першого епізоду іммобілізації, с	кількість епізодів іммобілізації	загальна тривалість іммобілізації, с
Контроль	10	56,2 ± 10,8	8,5 ± 1,3	118,2 ± 13,7
Пірліндол	10	87,0 ± 13,5	8,2 ± 0,9	77,4 ± 12,1
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 + Пірліндол	9	62,6 ± 12,9**	12,4 ± 1,3**	105,1 ± 14,5**
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 + Пірліндол	6	46,2 ± 15,0#	9,2 ± 0,8#	91,7 ± 20,7#

Таким чином у пірліндолу переважний вплив на окрему півкулю ГМ був значно меншим, ніж у флуоксетину, що передбачає його клінічне використання в пацієнтів, у яких вираженої переваги в розташуванні вогнища депресії в окремих півкулях встановити не вдається. Таке призначення може викликати значно кращий ефект при застосуванні пір-

ліндолу, ніж інших антидепресантів, які досліджувалися нами раніше: амітриптилін та флуоксетин [6].

Отримані результати підтверджують можливість різної участі окремих півкуль ГМ у реалізації антидепресивних ефектів досліджених препаратів.

Наведені результати свідчать, що у випадках необхідності призначення

Таблиця 3

Порівняльний вплив флуоксетину й пірліндолу на показники тесту «tail suspension» у мишей за умов калієвої депресії правої півкулі головного мозку ($M \pm m$)

Експериментальна група	Показник депресії			
	n	латентний період до першого епізоду іммобілізації, с	кількість епізодів іммобілізації	загальна тривалість іммобілізації, с
Контроль	10	56,2 ± 10,8	8,5 ± 1,3	118,2 ± 13,7
Калієва депресія неокортексу правої півкулі мозку + Флуоксетин	4	19,8 ± 5,4*	14,5 ± 1,3*	154,5 ± 17,7*
Зміни відносно правопівкульної депресії, %		- 84,4	+ 168,5	+ 126,5
Калієва депресія неокортексу правої півкулі мозку + Пірліндол	6	46,2 ± 15,0*	9,2 ± 0,8*	91,7 ± 20,7*
Зміни відносно правопівкульної депресії, %		- 63,6	+ 70,4	+ 34,5

флуоксетину, оптимальним має бути вибір пацієнтів, у яких доведено, що тригерною зоною депресивного стану є нейрогліальні елементи неокортексу та підкіркових структур переважно правої мозкової півкулі. Натомість, у випадку, коли роль у розвитку депресивного стану відіграють обидві півкулі, – має бути призначений пірліндол, у якого участь півкуль в антидепресивному механізмі більш амбівалентна, хоча й з невеликою правопівкульною перевагою.

Такий підхід може виявитися корисним для вибору застосування флуоксетину хворим з «правопівкульним» осередком депресії. Натомість, у пацієнтів з невизначеним осередком депресії, або у хворих з важко диференційованим півкульним варіантом депресивного стану, доцільним буде призначення пірліндолу, у якого значно менша

залежність депримуючого механізму від конкретної півкулі ГМ.

Висновки

1. Антидепресивна дія флуоксетину реалізується переважно через неокортекс і підкіркові структури правої півкулі ГМ.
2. Антидепресивний ефект пірліндолу реалізується через майже однаковий депримуючий вплив на обидві мозкові півкулі.
3. На основі отриманих експериментальних даних можна припустити, що в клінічних умовах призначення флуоксетину буде більш ефективним у пацієнтів з розташуванням патологічного вогнища в правій півкулі, а пірліндолу – у хворих з амбівалентною участю в патології обох мозкових гемісфер та у хворих з невстановленою локалізацією вогнища.

1. Колодзин Б. Как выжить после психической травмы / Б. Колодзин. – Москва, 1994. – 385 с.
2. Арана Дж. Фармакотерапия психических расстройств. Пер. с англ. / Дж. Арана, Дж. Розенбаум. – Москва : Изд-во БИНОМ, 2004. – 416 с.
3. Ушкалова А. В. Депрессии в общесоматической практике: эпидемиология, скрининг, диагностика и фармакотерапия / А. В. Ушкалова // Фарматека. – 2006. – № 7. – С. 17–22.
4. Fallon P. Drug-induced supersensitivity psychosis revisited: characteristics of relapse in treatment-compliant patients / P. Fallon, S. Dursun, B. Deakin // Ther. Adv. Psychopharmacol. – 2012. – V. 2, № 1. – С. 13–22.
5. Дробижев М. Ю. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? / М. Ю. Дробижев, А. А. Овчинников // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 80–87.
6. Експериментальне дослідження півкульної асиметрії антидепресивних ефектів амітриптиліну / Л. О. Громов, В. Я. Пішель, Л. Г. Гончар-Чердаклі [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 1. – С. 19–23.
7. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – Москва : Высш. шк., 1991. – 399 с.
8. 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.
9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медисфера, 2000. – 312 с.
10. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С. Н. Лапач, А. З. Чубенко, П. Н. Бабич. – Київ : Моріон, 2001. – 408 с.
11. Компендиум – лекарственные средства / Под ред. В. Н. Коваленко. – Киев : Морион, 2012. – 2320 с.

Л. О. Громов, К. О. Черноштан, О. Д. Мовчан, Л. С. Тарнавська, О. К. Ярош **Домінуюча участь півкуль головного мозку в антидепресивних ефектах флуоксетину та пірліндолу**

Мета дослідження – визначити домінуючу дію антидепресантів флуоксетину та пірліндолу на ліву та праву півкулі головного мозку.

Визначення антидепресивної активності досліджуваних препаратів проводили за тимчасової інактивації однієї з півкуль за допомогою методу калієвої депресії. Латентний період до першої іммобілізації від початку підвішування, загальну кількість епізодів іммобілізації та їхню сумарну тривалість реєстрували в тесті «підвішування за хвіст».

Встановлено, що за умов зворотної калієвої депресії лівої або правої півкулі антидепресивна активність флуоксетину проявляється переважною дією на праву півкулю, пірліндол здійснює однаковий вплив на обидві півкулі головного мозку.

Отже, на основі отриманих експериментальних даних можна припустити, що за клінічних умов призначення флуоксетину буде більш ефективним у пацієнтів з локалізацією патологічного вогнища в правій півкулі, а пірліндолу – у хворих з амбівалентною участю в патології обох мозкових гемісфер.

Ключові слова: флуоксетин, пірліндол, калієва депресія півкуль головного мозку, антидепресантна активність

Л. А. Громов, К. А. Черноштан, Е. Д. Мовчан, Л. С. Тарнавская, А. К. Ярош
Доминирующее участие полушарий головного мозга в антидепрессивных эффектах флуоксетина и пирлиндол

Цель исследования – определить доминантное действие антидепрессантов флуоксетина и пирлиндол на левое и правое полушария головного мозга.

Определение антидепрессивной активности исследуемых препаратов проводили при временной инактивации одного из полушарий с помощью метода калиевой депрессии. Латентный период до первой иммобилизации от начала подвешивания, общее количество эпизодов иммобилизации и их суммарную продолжительность регистрировали в тесте «подвешивание за хвост».

Установлено, что в экспериментальных условиях обратимой калиевой депрессии левого или правого полушария антидепрессивная активность флуоксетина проявляется подавляющим воздействием на правое полушарие, пирлиндол осуществляет одинаково эффективное воздействие на оба полушария головного мозга.

Таким образом, на основе полученных экспериментальных данных можно предположить, что в клинических условиях назначение флуоксетина будет более эффективным у пациентов с локализацией патологического очага в правом полушарии, а пирлиндол – у больных с амбівалентним участієм в патології обоєх мозкових гемісфер.

Ключевые слова: флуоксетин, пирлиндол, калиевая депрессия полушарий головного мозга, антидепрессантная активность

L. O. Gromov, K. O. Chernoshtan, O. D. Movchan, L. S. Tarnavska, O. K. Yarosh
The dominant participation of the cerebral hemispheres in the antidepressant effect of fluoxetine and pirlindole

The aim of the research was to determine the dominant action of antidepressants fluoxetine and pirlindole on the left and right hemispheres of the brain.

Temporary inactivation of one of the hemispheres were carried out using the method of potassium depression. The latent period of onset of the first episode of immobilization, the total number of immobilization episodes and their total duration were recorded using «tail suspension test».

It was found that the antidepressant action of fluoxetine under experimental conditions of reverse potassium depression of the left or right hemispheres manifested mainly on the right hemisphere. Pirlindole showed equally effective influence on both hemispheres of the brain.

In conclusion, based on the experimental data, it can suggest that prescription of fluoxetine in the clinical setting will be more effective in patients with a pathological focus in the right hemisphere. Pirlindole can be recommended to prescribe to patients with ambivalent part icipation in pathology of both brain hemispheres.

Key words: fluoxetine, pirlindole, potassium depression of the brain hemispheres, antidepressant action

Надійшла: 15.07.2015 р.

Контактна особа: Ярош Олександр Кузьмич, доктор медичних наук, професор, відділ нейрофармакології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Ежена Потье, м. Київ, 03680. Тел.: +38 0 44 456 03 23. Електронна пошта: yarosh44@mail.ru