

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АМИТРИПТИЛИНА, ФЛУОКСЕТИНА И ТИАНЕПТИНА НА АМПЛИТУДУ ТРАНСКАЛЛОЗАЛЬНОГО ОТВЕТА У КРЫС

Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина, О. К. Мелетова¹

На беспородных белых крысах-самцах установлено, что amitriptilin не оказывает влияния на амплитуду транскаллозального ответа (ТКО), fluoxetine снижает амплитуду ТКО, а tiapentin повышает ее, что свидетельствует о том, что tiapentin облегчает межполушарную передачу, amitriptilin не оказывает такого действия, а fluoxetine, наоборот, ее ухудшает.

Ключевые слова: антидепрессанты, amitriptilin, fluoxetine, tiapentin, транскаллозальный ответ, нейропластичность

ВВЕДЕНИЕ

Мозолистое тело играет важную роль в интегративной деятельности полушарий головного мозга [1, 6], а межполушарная интеграция имеет большое значение для процессов обучения при обработке сенсорной информации, формировании и латерализации (“переносе”) различных условных рефлексов с одной стороны тела на другую. Электрофизиологическим коррелятом межполушарной передачи является транскаллозальный ответ.

Транскаллозальный ответ (ТКО) чувствителен к воздействию различных фармакологических агентов. Наиболее изучены эффекты анксиолитиков, холинергических веществ и ноотропных средств [3, 4, 12, 13].

Целью данного исследования явилось сравнительное изучение влияния классического трициклического антидепрессанта amitriptilina, селективного ингибитора нейронального захвата серотонина fluoxetine (прозак) и стимулятора обратного захвата серотонина tiapentina (коаксил) на амплитуду ТКО для оценки их влияния на когнитивные функции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 180–250 г.

Вызванные потенциалы регистрировали от поверхности сенсомоторной коры. Эту зону коры большого мозга избрали потому, что сенсомоторная интеграция играет важную роль в организации практически всех форм поведения.

Регистрацию ТКО проводили в острых опытах по методике Г. М. Молодавкина [4]. Животных оперировали под эфирным наркозом: проводили трахотомию (интубацию), в яремную вену и внутрибрюшинно вводили катетеры — первый для подачи миорелаксанта, второй — для подачи исследуемого вещества. Далее скальпировали череп и высверливали два симметрич-

ных отверстия над прецентральной областью коры, через которые на поверхность коры устанавливали раздражающий и регистрирующий шариковые хлорсеребряные электроды. Игольчатый электрод, индифферентный регистрирующему, вкалывали в мышечную ткань в области носовых костей. Затем животных переводили на искусственную вентиляцию легких и обездвигивали дитилином (3–5 мг/кг в час в вену небольшими порциями каждые 15–20 мин). Опыты проводили через 2 ч после операции. При таком перерыве между операцией и регистрацией показателей ТКО не зависит от операционных манипуляций и воздействия эфира. Для установления силы раздражения вначале определяли пороговую величину раздражения, вызывающую двухфазный ТКО, затем в опыте использовали силу раздражения на 1–2 В больше пороговой.

Для усиления регистрируемой электрической активности использовали усилители Берг — Фурье анализатора (“OTE Biomedica”, Италия), настроенные на полосу частот в пределах от 0,2 до 500 Гц. Регистрацию и обработку ТКО осуществляли с помощью электрофизиологического комплекса на основе осциллографа PCS500 (фирма “Velleman Instruments”, Голландия). Транскаллозальный ответ получали путем подачи на раздражающий электрод импульсов напряжения (26–29 В, 0,1 мс) с выхода стимулятора MSE-3R (“Nihon Kohden”, Япония). Влияние исследуемых веществ на транскаллозальный ответ оценивали по усредненным вызванным потенциалам. Усреднение производили по 20 реализациям с интервалом между стимулами 5 с. Усредненный вызванный потенциал регистрировали 2–3 раза до введения вещества (для проверки стабильности фона) и через каждые 15 мин в течение 2 ч после введения. Из-за небольшого размера черепа крысы и, соответственно, малого расстояния между стимулирующим и отводящим электродами (приблизительно 3–5 мм), при записи регистрируется очень большой артефакт раздражения, искажающий форму вызванного потенциала. Для того, чтобы уменьшить этот эффект на усредненной записи, стимуляцию производили, меняя полярность раздражения через каждый стимул. Поскольку форма и амплитуда вызванного потенциала практически не зависят от полярности стимуляции, то он продолжал накапливаться и при этой процедуре, в то время как артефакт раздражения менял свою полярность вслед за изменением полярности стимуляции и при накоплении постепенно уменьшался. Благодаря этому приему искажение суммарного потенциала было минимальным.

Подсчитывали средние значения амплитуд ТКО и их стандартные отклонения для каждой группы. Достоверность различий между опытными и контрольной группой проводили с помощью дисперсионного анализа [2].

¹ Лаборатория психофармакологии (зав. — проф. Т. А. Воронина) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

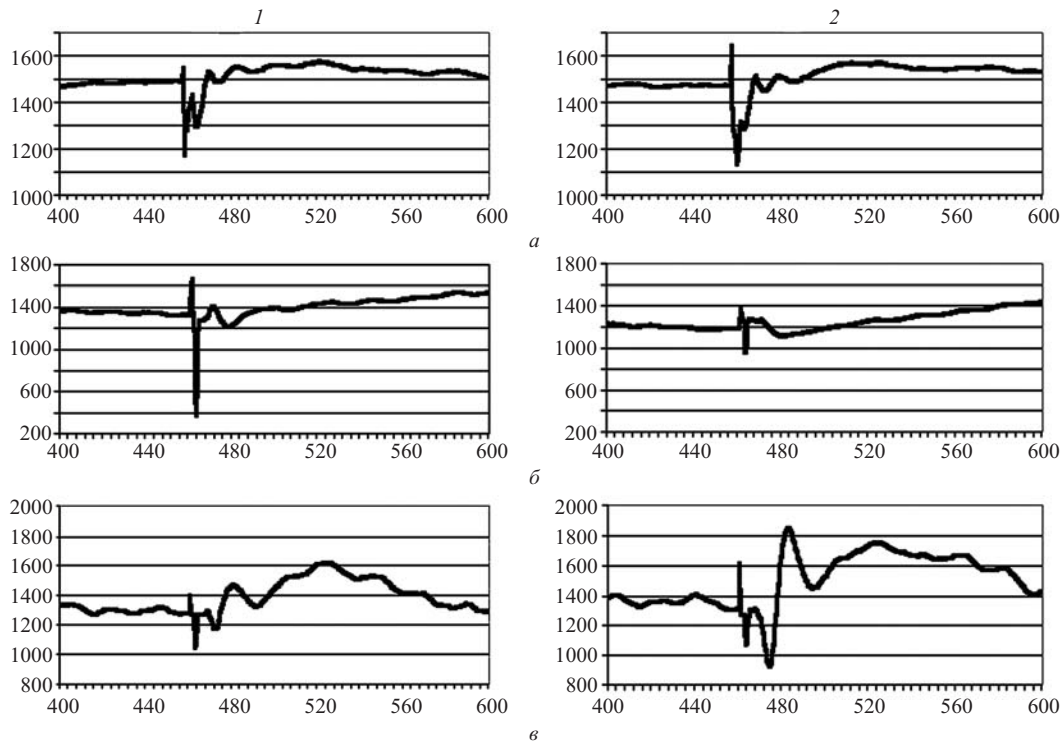


Рис. 1. Влияние amitриптилина (а), флуоксетина (б) и тианептина (е) на амплитуду транскаллозального ответа (ТКО) у крыс.

1 — до введения препаратов (контроль); 2 — через 30 мин после их введения.
По оси ординат — амплитуда ТКО, мкВ; по оси абсцисс — время, мс.

В исследовании использовали amitриптилин (10 мг/кг) — раствор для внутривенного введения, ФГУП “Московский эндокринный завод”, Россия; флуоксетин (20 мг/кг) — капсулы прозак, “Eli Lilly & Company Limited”, Великобритания; тианептин (12,5 мг/кг) — таблетки коаксил, “Servier”, Франция; дистиллированную воду (контроль). Все вещества вводили внутривенно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у контрольных животных ТКО представляет двухфазный электрический потенциал, первая фаза которого — позитивный компонент (P1)

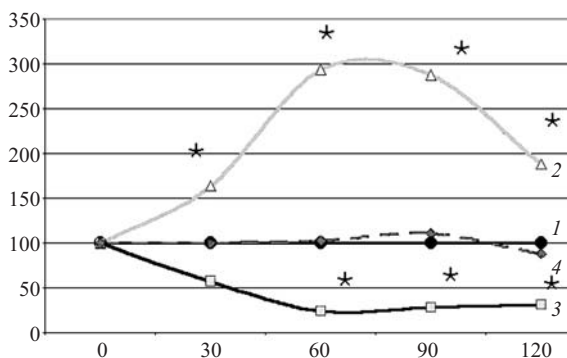


Рис. 2. Сравнение влияния amitриптилина, флуоксетина и тианептина на амплитуду ТКО у крыс.

1 — контроль, 2 — тианептин, 12,5 мг/кг, 3 — флуоксетин, 20 мг/кг, 4 — amitриптилин, 10 мг/кг.

По оси ординат — изменение амплитуды, %; по оси абсцисс — время после введения, мин. * — различие с контролем достоверно при $p < 0,05$.

сразу сменяется второй фазой — негативным компонентом (N1). Общая продолжительность потенциала 50 – 60 мс и более, что соответствует данным литературы [12].

Amitriptylin практически не влиял на амплитуду ТКО по сравнению с контролем (рис. 1, 1а, 2а), т.е. препарат не изменяет процесс передачи возбуждения. Некоторые исследователи обнаруживают ухудшение процессов обучения и памяти у мышей на фоне приема amitриптилина и имипрамина, что может быть связано с антихолинергическими свойствами неизбирательных ингибиторов обратного захвата моноаминов [9].

В отличие от amitриптилина флуоксетин снижал амплитуду ТКО у крыс по сравнению с контролем (рис. 1, 1б, 2б), т.е. препарат ослабляет процесс передачи возбуждения, и можно предположить, что оказывает негативное влияние на память. Наиболее ярко выраженный эффект флуоксетина был отмечен через 60 мин после введения препарата. С течением времени наблюдалась тенденция к восстановлению амплитуды ТКО под воздействием флуоксетина (рис. 2). Полученные результаты коррелируют с данными некоторых исследователей, обнаруживших отрицательное влияние флуоксетина на память и процессы обучения [7, 8].

Тианептин значительно увеличивал амплитуду ТКО у крыс по сравнению с контролем (рис. 1, 1в, 2в). Этот эффект достигал максимума через 60 мин после введения препарата, затем наблюдалась тенденция к снижению активности, связанная, скорее всего, с уменьше-

нием концентрации тианептина (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат положительно влияет на межполушарную передачу, и позволяют предположить его позитивное влияние на процессы памяти, что также находит отражение в работах исследователей, обнаруживших улучшение когнитивных функций и памяти под воздействием тианептина [5, 11].

Предполагается, что эндогенный серотонин, влияя на обратный захват и 5-HT₁₋₇ рецепторы, модулирует процессы обучения и играет существенную роль в процессах памяти [11]. Полученные нами данные подтверждают это предположение и позволяют полагать, что в реализации эффектов изученных антидепрессантов на ТКО принимает участие серотонинергическая система.

Флуоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, повышает содержание серотонина в синаптической щели, уменьшает амплитуду ТКО и ухудшает память. Тианептин — стимулятор обратного захвата серотонина, снижает содержание серотонина в синаптической щели, повышает амплитуду ТКО и улучшает обучение и память. Таким образом, можно полагать, что эндогенный серотонин способствует ухудшению проведения возбуждения и отрицательно влияет на процессы обучения и памяти.

С другой стороны, установлено, что под влиянием стресса происходит нарушение проведения возбуждения, изменение восстановления процессов в синаптической щели (длительное потенцирование или длительная депрессия), изменение числа синаптических связей (связано с нейротрофическими факторами), снижение нейрональной реконфигурации, что нарушает процессы обучения и памяти, формирование эмоций [14].

Показано, что тианептин обладает нейропротекторным действием, улучшая нейропластичность и увеличивая образование нейротрофических факторов [10]. Можно предположить, что положительное влияние тианептина на амплитуду ТКО и память определяется

его положительным влиянием на процессы синаптической передачи.

ВЫВОДЫ

1. Амитриптилин (10 мг/кг) не влияет на амплитуду транскаллозального ответа (ТКО), флуоксетин (20 мг/кг) снижает амплитуду ТКО, а тианептин (12,5 мг/кг) значительно увеличивает амплитуду ТКО у крыс по сравнению с контролем.

2. Тианептин улучшает межполушарную передачу, амитриптилин не оказывает такого действия, а флуоксетин, наоборот, ухудшает межполушарную передачу.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Бианки, Е. В. Филиппова, *Физиология поведения: нейробиологические закономерности*, Наука, Ленинград (1987).
2. В. П. Боровиков, И. П. Боровиков, *Statistica, Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*, Филин, Москва (1997).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
4. Г. М. Молодавкин, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, Москва (1998).
5. D. M. Diamond, A. Campbell, C. R. Park, et al., *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**(5), 491 – 5 (2004).
6. I. Hasegawa, T. Fukushima, T. Ihara, et al., *Science*, № 281, 814 – 817 (1998).
7. S. C. Huang, S. J. Tsai, and J. C. Chang, *Int. J. Psychiatry Med.*, **34**(2), 197 – 200 (2004).
8. J.D. Joss, R. M. Burton, and S. A. Keller, *Ann. Pharmacother.*, **37**(12), 1800 – 3 (2003).
9. S. Kumar and S. K. Kulkarni, *Indian. J. Exp. Biol.*, **34**(5), 431 – 5 (1996).
10. B. S. McEwen and S. Chattarji, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**(5), 497 – 502 (2004).
11. A. Meneses, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **26**(3), 309 – 319 (2002).
12. S. Okuyama and H. Aihara, *Neuropharmacology*, **27**(1), 67 – 72 (1988).
13. U. Schindler, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, № 13, 99 – 115 (1989).
14. M. Spedding and P. Lestage, *Med. Sci.*, **21**(1), 104 – 9 (2005).

Поступила 10.02.06

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF AMITRIPTYLINE, FLUOXETINE, AND TIANEPTINE ON THE AMPLITUDE OF TRANSCALLOSAL EVOKED POTENTIALS

G. M. Molodavkin, T. A. Voronina, and O. K. Meletova

Laboratory of Psychopharmacology, Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315, Russia

The influence of amitriptyline, fluoxetine and tianeptine upon transcallosal responses has been studied in male albino rats. It is established that amitriptyline does not influence, fluoxetine reduces, and tianeptine increases the amplitude of evoked potentials. These data show evidence that tianeptine facilitates, fluoxetine impairs, and amitriptyline does not affect the interhemispheric transmission.