

у тимектомованих тварин не змі-
стерігається зниження загальної
впливів, що проявляється більш
алення. Крім того відзначається
залоз, яка корелює з важкістю

оляють припустити, що встанов-
тусом і корою надниркових залоз
ючі механізми.

ра

атол. физиол. и exper. терапия, 1970,

(Болг.), 1966, V, 2, 69.

им и патол. эндокринной системы, М.,

(Болг.), 1969, 8, 1, 30.

атол. физиол., 1970, 3, 31.

робл. эндокринол., 1970, 5, 90.

робл. гематол. и перелив. крови, 1968,

стероидных гормонов в биол. жидко-

и.

23.

id., 1965, 65, 192.

33, 297.

hol., 1967, XVIII, 6, 627.

30, 4, 519.

Hung., 1968, 15, 1, 1.

Надійшла до редакції
11.I 1972 р.

THE ADRENAL CORTEX FUNCTION

skaya

of Endocrinology and Metabolism, Kiev

у

als was conducted on male guinea pigs
ks. Four-five months after the operation
e and blood obtained from the adrenals
content in peripheral blood plasma as
in vitro do not change. An increased
rved in vitro in the thymectomized ani-
lamination was noted in experimental
id excretion in urine.

ВПЛИВ АНТИДЕПРЕСАНТІВ НА ОБМІН КАТЕХОЛАМІНІВ У ДЕПРЕСИВНИХ ХВОРИХ

Л. С. Ушеренко

Відділ патології вищої нервової діяльності Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ

УДК 616.895.1—085

Відмінності в клінічній картині і патофізіологічній основі депре-
сивних станів потребують диференціального підходу до вибору анти-
депресантів, застосованих з терапевтичною метою. Ця обставина спо-
нукає до проведення спеціальних досліджень для вивчення впливу
тих чи інших антидепресантів не тільки на клінічну картину, але й на
ті патофізіологічні механізми, які лежать в основі патогенезу. Оскіль-
ки порушення симпатико-адrenalової функції мають безпосереднє від-
ношення до даного виду патології, а терапевтичний ефект антидепре-
сантів прийнято зв'язувати з їх активним втручанням в обмін катехо-
ламінів мозку, важливе проведення порівняльного дослідження різних
антидепресантів на обмін катехоламінів при депресивних станах.

У дослідженнях останніх років [2, 3] відзначається, що не один
якийсь ефект, а поєднання кількох і, насамперед, адренопозитивного та
адренонегативного, — важливе для фармакологічного впливу даних пси-
хотропних засобів. За фармакологічною характеристикою трициклічно-
му антидепресанту — триптизолу властивий більш адренонегативний,
ніж адренопозитивний ефект, поєднуючи в собі тимолептичну дію (під-
несення настрою) з вираженим седативним впливом [5]. Новерилу,
представнику нової групи антидепресантів — дибензодіазепінів — та-
кож властива антидепресивна і транквілізуюча дія [8, 10].

Вплив триптизолу і новерилу на обмін катехоламінів (КА) у хворих
в депресивному стані ми вивчали за показниками екскреції адреналіну
(А), норадреналіну (НА), їх попередників (ДОФА, дофаміну — ДА),
і кінцевого продукта метаболізму КА — ванілілмгдальної кис-
лоти (ВМК). КА визначали в одній порції добової сечі флуорометрич-
ним методом в модифікації Матліної та ін. [4], ВМК — методом одно-
направленої хроматографії за Дрессе [9]. Вплив триптизолу на обмін
КА вивчали у 42, а новерилу — у 10 депресивних хворих з різними
формами депресивного синдрому. Одержані дані аналізували як щодо
стійкості терапевтичного ефекту, так і від вихідного рівня КА (табл. 1,
2, 3).

З табл. 1 видно, що триптизолу властивий значний вплив на виді-
лення з сечею КА. На рівні максимальної дози (80—140 мг/добу)
знижується виділення А і НА, посилюється виділення ДА і ВМК.

Можна гадати, що знижена екскреція НА зумовлена, переважно,
його посиленням розпадом і підвищенням синтезом ДА. Така картина
найбільш типова для хворих, у яких згодом під впливом триптизолу
настала ремісія. У цих хворих наприкінці лікування підвищується рі-
вень НА до норми, екскреція ДОФА істотно не змінюється, виділення

Таблиця 1

Вплив триптизолу на екскрецію КА, ДОФА, ДА і ВМК у депресивних хворих (залежно від терапевтичного ефекту)

Терапевтична ефективність	Кількість хворих	А			НА			ДОФА			ДА			ВМК		
		М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p

Ремісія

До лікування	30	6,3	—	—	46,7	—	—	60,3	—	—	445	—	—	3,06	—	—
На максимальній дозі	30	4,25	$2,05 \pm 0,7$	$<0,01$	22,8	$23,9 \pm 4,54$	$<0,001$	69,6	$9,3 \pm 8,0$	$>0,2$	657	$212 \pm 56,7$	$<0,001$	4,97	$1,91 \pm 0,29$	$<0,001$
Наприкінці лікування	27	3,09	$3,2 \pm 0,76$	$<0,001$	35,7	$11,0 \pm 4,61$	$<0,05$	55,5	$4,8 \pm 6,7$	$>0,5$	589	$144 \pm 55,3$	$<0,01$	4,0	$0,94 \pm 0,21$	$<0,001$

Без поліпшення

До лікування	12	6,19	—	—	42,3	—	—	48,1	—	—	493	—	—	3,59	—	—
На максимальній дозі	12	2,70	$3,49 \pm 2,1$	$>0,1$	17,2	$25,1 \pm 6,13$	$<0,001$	66,5	$18,4 \pm 8,09$	$<0,05$	522	29 ± 104	>1	4,0	$0,41 \pm 0,9$	$>0,5$
Наприкінці лікування	11	3,11	$3,08 \pm 2,06$	$>0,1$	12,1	$30,2 \pm 8,2$	$<0,01$	28,6	$19,5 \pm 7,35$	$<0,02$	479	$14 \pm 69,5$	>1	3,58	$0,01 \pm 6,3$	>1

Примітка: М — середнє арифметичне до лікування, на максимальній дозі, наприкінці лікування; M_1 — середнє значення різниці — до лікування і на максимальній дозі, до лікування і наприкінці лікування; m — середня похибка середнього значення різниці.

Таблиця 2

Вплив триптизолу на екскрецію КА, ДОФА, ДА і ВМК у депресивних хворих (залежно від вихідного рівня НА)

Вихідний рівень НА	Період дослідження	А			НА			ДОФА			ДА			ВМК		
		М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p	М	$M_1 \pm m$	p

Підвищений вихідний рівень НА	1	10,1	—	—	65,7	—	—	69,9	—	—	502	—	—	3,06	—	—
	2	4,04	$6,06 \pm 1,42$	$<0,001$	22,9	$42,8 \pm 5,52$	$<0,001$	58,7	$11,2 \pm 10,5$	$>0,5$	620	118 ± 57	$<0,05$	5,53	$2,47 \pm 0,7$	$<0,01$
	3	4,00	$6,1 \pm 1,3$	$<0,001$	34,2	$31,5 \pm 9,8$	$<0,05$	48,6	$21,3 \pm 5,3$	$<0,001$	599	$97 \pm 43,9$	$<0,05$	4,33	$1,27 \pm 0,44$	$<0,01$
Середній вихідний рівень	1	4,45	—	—	34,5	—	—	57,1	—	—	506	—	—	3,41	—	—
	2	3,57	$0,88 \pm 0,57$	$>0,1$	19,4	$15,1 \pm 3,35$	$<0,001$	70,3	$13,2 \pm 9,5$	$>0,2$	672	166 ± 70	$<0,05$	4,53	$1,12 \pm 0,44$	$<0,02$

кування 27 3,09 $3,2 \pm 0,76$ $<0,001$ 35,7 $11,0 \pm 4,61$ $<0,05$ $55,5 \pm 4,8 \pm 6,7$ $>0,5$ 589 $144 \pm 55,3$ $<0,01$ 4,0 $0,94 \pm 0,21$ $<0,001$

Без поліпшення

До лікування 12 6,19 — — 42,3 — — 48,1 — — 493 — — 3,59 — —
 На максимальній дозі 12 2,70 $3,49 \pm 2,1$ $>0,1$ 17,2 $25,1 \pm 6,13$ $<0,001$ $66,5 \pm 18,4 \pm 8,09$ $<0,05$ 522 29 ± 104 >1 4,0 $0,41 \pm 0,9$ $>0,5$
 Напругі лікування 11 3,11 $3,08 \pm 2,06$ $>0,1$ 12,1 $30,2 \pm 8,2$ $<0,01$ $28,6 \pm 19,5 \pm 7,35$ $<0,02$ 479 $14 \pm 69,5$ >1 3,58 $0,01 \pm 6,3$ >1

Примітка: М — середнє арифметичне до лікування, на максимальній дозі, напругі лікування; М₁ — середнє значення різниці — до лікування і на максимальній дозі, до лікування і напругі лікування; m — середня похибка середнього значення різниці.

Таблиця 2

Вплив триптизолу на екскрецію КА, ДОФА, ДА і ВМК у депресивних хворих (залежно від вихідного рівня НА)

Вихідний рівень НА	Період дослідження	А			НА			ДОФА			ДА			ВМК		
		М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p
Підвищений вихідний рівень НА	1	10,1	—	—	65,7	—	—	69,9	—	—	502	—	—	3,06	—	—
	2	4,04	$6,06 \pm 1,42$	$<0,001$	22,9	$42,8 \pm 5,52$	$<0,001$	58,7	$11,2 \pm 10,5$	$>0,5$	620	118 ± 57	$<0,05$	5,53	$247 \pm 0,7$	$<0,01$
	3	4,00	$6,1 \pm 1,3$	$<0,001$	34,2	$31,5 \pm 9,8$	$<0,05$	48,6	$21,3 \pm 5,3$	$<0,001$	599	$97 \pm 43,9$	$<0,05$	4,33	$1,27 \pm 0,44$	$<0,01$
Середній вихідний рівень НА	1	4,45	—	—	34,5	—	—	57,1	—	—	506	—	—	3,41	—	—
	2	3,57	$0,88 \pm 0,57$	$>0,1$	19,4	$15,1 \pm 3,35$	$<0,001$	70,3	$13,2 \pm 9,5$	$>0,2$	672	166 ± 70	$<0,05$	4,53	$1,12 \pm 0,44$	$<0,02$
	3	2,53	$1,92 \pm 0,59$	$<0,01$	36,6	$2,1 \pm 7,9$	>1	49,9	$7,2 \pm 7,1$	$>0,5$	552	46 ± 89	$>0,1$	4,22	$0,81 \pm 0,32$	$<0,05$
Низький вихідний рівень НА	1	2,3	—	—	13,8	—	—	41,3	—	—	250	—	—	2,9	—	—
	2	3,5	$1,2 \pm 0,77$	$>0,1$	20,3	$6,5 \pm 3,6$	$>0,1$	62,2	$20,9 \pm 8,0$	$<0,05$	481	$231 \pm 96,4$	$<0,05$	3,08	$0,18 \pm 0,37$	$>0,1$
	3	3,60	$1,3 \pm 0,86$	$>0,1$	19,7	$5,9 \pm 8,4$	$>0,5$	52,4	$11,1 \pm 22$	$>0,5$	453	203 ± 100	$<0,05$	3,68	$0,78 \pm 0,67$	$>0,3$

Примітка: 1 — до лікування, 2 — на максимальній дозі триптизолу, 3 — напругі лікування.

Таблиця 3

Вплив новерилу на екскрецію КА, ДОФА, ДА і ВМК у депресивних хворих (без клінічного поліпшення)

Період дослідження	Кількість хворих	А			НА			ДОФА			ДА			ВМК		
		М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p	М	М ₁ ±m	p
До лікування	9	6,42	—	—	37,3	—	—	61,4	—	—	431	—	—	6,26	—	—
На максимальній дозі	8	3,78	$2,64 \pm 1,27$	$<0,05$	11,3	$26 \pm 10,4$	$<0,05$	34,5	$26,9 \pm 7,1$	$<0,01$	350	$81 \pm 35,1$	$<0,05$	3,73	$2,53 \pm 0,72$	$<0,05$
Напругі лікування	9	2,08	$4,33 \pm 1,63$	$<0,05$	9,26	$28 \pm 10,4$	$<0,05$	34,5	$26,9 \pm 9,0$	$<0,01$	267	$164 \pm 65,1$	$<0,05$	2,97	$3,29 \pm 1,03$	$<0,01$

ДА і ВМК незначно знижується. (За нашими даними, результати дослідження КА і ВМК у добовій сечі здорових осіб такі: А — $5,1 \pm 0,488$ мкг; НА — $35,7 \pm 2,17$ мкг; ДОФА — $47,1 \pm 3,1$ мкг; ДА — $356 \pm 40,9$ мкг; ВМК — $2,65 \pm 0,124$ мкг.) Отже, в даному випадку наприкінці лікування зберігається посилення виділення попередника ДА і підвищений розпад КА.

При негативному терапевтичному ефекті, в період лікування на максимальній дозі відзначаються відмінності в порівнянні з хворими першої групи, а саме: при такому ж рівні зниження НА дещо збільшується виділення ДОФА, проте не змінюється виділення ДА і ВМК.

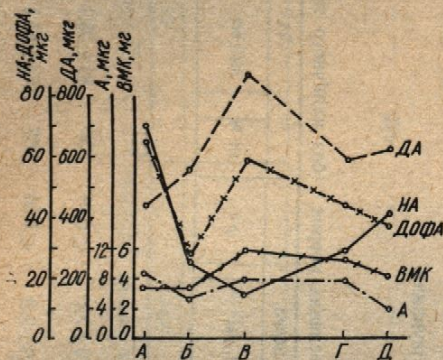


Рис. 1. Вплив триптизолу на обмін катехоламінів у хворій Б-с (підвищений вихідний рівень НА).

А — 13.II 1968 р., до лікування; Б — 20.II 1968 р., початковий етап лікування; В — 29.II 1968 р., максимальна доза; Г — 15.III 1968 р., поліпшення клінічного стану; Д — 22.III 1968 р., ремісія.

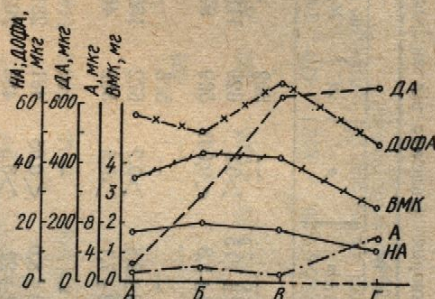


Рис. 2. Вплив триптизолу на обмін КА у хворій Ф-ої (знижений вихідний рівень КА).

А — 30.X 1968 р., до лікування; Б — 14.XI 1968 р., початковий етап лікування; В — 27.XI 1968 р., максимальна доза; Г — 22.I 1969 р., незначне поліпшення клінічного стану.

Можливо, тут здійснюється тільки пригнічення синтезу НА при збереженні такого ж (підвищеного) його розпаду. Наприкінці лікування ще більше знижується виділення НА (майже в три рази нижче норми) при значному зниженні екскреції ДОФА і незмінному рівні ДА і ВМК. Отже, можна гадати, що пригнічення процесів синтезу КА під впливом триптизолу у хворих даної групи несприятливе щодо терапевтичного ефекту.

Вплив триптизолу неоднозначний і при різних формах депресивних станів, тобто він залежить від вихідного рівня КА (табл. 2). При високому вихідному рівні КА (афективні депресивні стани) триптизол виявляє нормалізуючий ефект на виділення КА, причому зниження рівня А і НА корелює зі зниженням афективного напруження. Зміни у співвідношенні між попередниками і КА, а також КА і ВМК ідентичні спостережувані у хворих з позитивним терапевтичним ефектом. У хворих з нормальним вихідним рівнем КА наприкінці лікування посилюється тільки розпад НА, проте на рівні максимальної дози зрушення в обміні КА аналогічне спостережуваному при позитивному терапевтичному ефекті.

Можна припустити, що в терапевтичній дії триптизолу має значення зміна у співвідношенні між НА, ДА і ВМК, а саме, зниження екскреції НА поєднується зі збільшенням ДА і ВМК. Зміна у згаданому напрямку виявляється вже у початковій періоді лікування ще до клінічного ефекту (рис. 1). Саме така картина відзначається у хворих з високим вихідним рівнем КА, що властиве афективній депресії.

При низькому вихідному пресії з вираженою психомоторною змінює екскрецію НА, а при може бути пов'язане зі зниженням ДА збільшується як на максимумі, так і на низькому рівні. Наприклад, триптизол викликає найменший ефект.

Новерил у періоді лікування різко знижував виділення А, але не змінював ефекту (рис. 3).

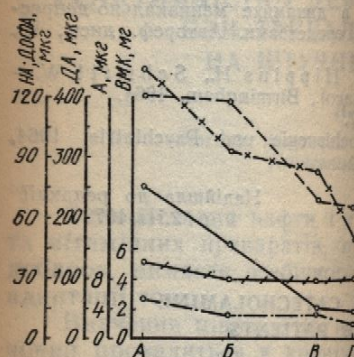


Рис. 3. Вплив новерилу на обмін катехоламінів у хворій Р-к (підвищений вихідний рівень НА).

А — 27.I 1969 р., до лікування; Б — 1969 р., початковий етап лікування; В — 26.II 1969 р., максимальна доза; Г — 1969 р. і Д — 24.III 1969 р., без поліпшення клінічного стану.

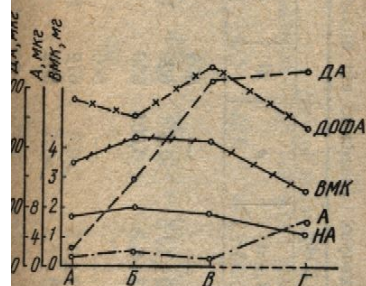
вийшла з стану приступу) в екскреції КА, їх попередники виявлялись загальне пригнічення екскреції КА проявляється в

Отже, можна бачити істотну різницю на обмін КА у депресивних станах до їх різної терапевтичної акції.

Наші раніше проведені дослідження свідчать про те, що триптизол — циклічний антидепресант — має позитивний ефект при їх низькому вихідному рівні КА. При високому вихідному рівні КА їх рівень у сечі, а в клінічній картині або сприяє переходу в противісний стан, або сприяє переходу в противісний стан, або сприяє переходу в противісний стан, або сприяє переходу в противісний стан.

Отже, показники екскреції катехоламінів, що дозволяє більш об'єктивно оцінювати ефективність лікування депресивного синдрому.

ефекті, в період лікування на
ності в порівнянні з хворими
ні зниження НА дещо збільшу-
ється виділення ДА і ВМК.

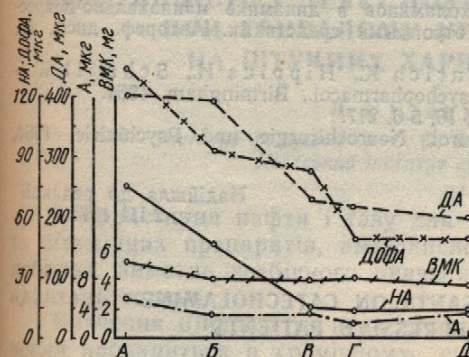


— 30.X 1968 р., до лікування; Б — 14.XI 1968 р., початковий етап лікування; В — 14.XI 1968 р., максимальна доза; Г — 22.I 1969 р., незначне поліпшення клінічного стану.

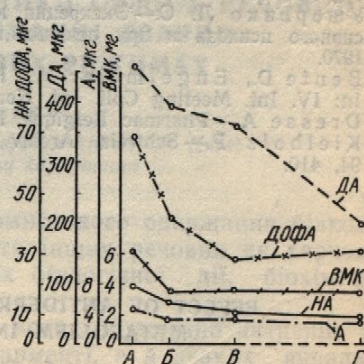
ри різних формах депресивних рівня КА (табл. 2). При ви депресивні стани) триптизол ня КА, причому зниження рів- тивного напруження. Зміни у а також КА і ВМК ідентичні им терапевтичним ефектом. КА наприкінці лікування по- рівні максимальної дози зру- куваному при позитивному те-

ній дії триптизолу має значення і ВМК, а саме, зниження експресії ВМК. Зміна у згаданому періоді лікування ще до клініки відзначається у хворих з важкою афективної депресії.

Новерил у періоді лікування на максимальній дозі (480—600 мг) різко знижував виділення А, НА, ДОФА, ДА і ВМК (табл. 3). Відсутність лікувального ефекту (з десяти обслідуваних хворих тільки одна



А — 27.I 1969 р., до лікування; Б — 10.II 1969 р., початковий етап лікування; В — 26.II 1969 р., максимальна доза; Г — 5.III 1969 р. і Д — 24.III 1969 р., без поліпшення клінічного стану.



А — 9.II 1969 р., до лікування; Б — 15.II 1969 р., початковий етап лікування; В — 26.II 1969 р., максимальна доза, Г — 24.III 1969 р., без поліпшення клінічного стану.

Отже, можна бачити істотні відмінності в дії триптизолу і новерилу на обмін КА у депресивних хворих, що очевидно, має відношення до їх різної терапевтичної активності.

Наші раніше проведені дослідження [6, 7] показали, що інший трициклічний антидепресант — меліпрамін значно стимулює виділення КА при їх низькому вихідному рівні і водночас зменшує виділення ВМК. При високому вихідному рівні КА меліпрамін ще сильніше підвищує їх рівень у сечі, а в клінічній картині посилює афективне напруження або сприяє переходу в протилежну фазу. Тому можна гадати, що меліпрамін показаний при низькому вихідному рівні КА (депресія з чітко вираженою психомоторною загальмованістю). Триптизол же найбільш показаний при високому вихідному рівні КА (афективні депресивні стани). Новерил виявився найменш ефективним з досліджених нами антидепресантів, на що вказують і інші автори [1].

Отже, дозволяє екскреції КА можуть бути досить тонким індикатором, що дозволяє більш об'єктивно орієнтуватися у виборі антидепресивних препаратів при лікуванні депресивних хворих з різними формами депресивного синдрому.

Література

1. Видренко А. Е.— В сб.: Дифференцированное применение психотропных средств в психиатрии и неврологии. Диагностика и лечение инсультов, Львов, 1971, 135.
2. Лапин И. П.— Журн. Всес. хим. об-ва, 1964, 9, 4, 438.
3. Лапин И. П.— В сб.: Труды Ленинград. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, Л., 1966, 34, 31.
4. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э.— В сб.: Методы биохимии гормонов и медиаторов, М., 1966, 60.
5. Соколова Б. В., Шаманина В. М., Курашов Л. С.— В сб.: Терапия депрессий. Клинич. применение и фармаколог. характеристика триптизола, М., 1970, 14.
6. Ушеренко Л. С.— Врачебное дело, 1970, 6, 109.
7. Ушеренко Л. С.— Экскреция катехоламинов в динамике маниакально-депрессивного психоза и при лечении психотропными средствами. Автореф. дисс., К., 1970.
8. Bente D., Engelmeier M., Heinrich K., Hippius H., Schmitt W.— In: IV. Int. Meeting Coll. Int. Neuropsychopharmacol., Birmingham, 1964.
9. Dresse A.— Pharmac. Belgique, 1958, 16, 5-6, 217.
10. Kielholz P.— Schweiz. Archiv Neurol. Neurochirurgie und Psychiatrie, 1964, 94, 410.

Надійшла до редакції
2.III 1972 г.

EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON CATECHOLAMINE METABOLISM IN DEPRESSIVE PATIENTS

L. S. Usherenko

Department of Pathology of Higher Nervous Activity, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

Effect of antidepressants-tryptisole and noveril—on CA metabolism in depressive patients was studied. Tryptisole with a positive therapeutic effect decreases excretion of CA, increases excretion of dopamin (DA) and vanillyl mandelic acid (VMA). By the end of treatment the CA level in urine is normalized while excretion of DA and VMA remains increased. The effect of triptisole depends on the initial level of CA. When the initial level is high the dynamics of CA metabolism during treatment is identical to that observed in patients with an expressed therapeutic effect.

The decrease in CA excretion correlates with a fall of affective tension. That is why triptisole is recommended most of all at a high initial level of CA, which corresponds to agitated melancholic states and other forms of a depressive syndrome with expressed affective tension in a clinical picture.

It is not recommended at depressions with sharp prevalence of inhibitory symptoms when CA excretion is decreased. Noveril proved to be the least efficient of the antidepressants studied. It produces a general inhibiting effect on CA metabolism.

РЕАКТИВНІСТЬ І ДЕЯКІ ПРИ ТРИВАЛОМУ НА ШТУЧНИЙ

Л.
Інститут фізіології і
Київський

Використання нафти і газу та вітамінних препаратів, амінних добавок, вимагає всебічної адаптації тощо.

Вивчення цінності та нешкочивин провадиться в хронічному протягом усього життя тварини на трапляє на труднощі, що в них збалансованих контрольних нормальні прояви життєвого і рівняльним вихідним критерієм активних речовин.

Ми провадили порівняльну рійністю білка, жиру та вуглеводів зміни, які можуть детермінувати процеси усього організму в них поживних сумішах.

Метод

Вивчення впливів тривалого за показниками росту і розвитку антитілі і фагоцитарної активності і структури окремих органів. Дослідження складалось на основі білка, соєвого казеїном розроблений Інститутом харчових (3,5 г), питних дріжджів (11 г), калорійності цього раціону за вуглеводами — 54,0%.

Розроблений нами раціон складається з 0,2 г рибацького жиру, 14 г казеїну, 0,2 г молока введемо до складу раціону цент калорійності за білком 17,9, а за вуглеводами 54,0%.

Вказані поживні суміші згодом щодня в дозі, відповідно добовій нормі. Біологічна цінність білків поживних сумішей [17] на підставі даних ретельного вивчення приросту, які являються фізичними резервами в організмі ростучих тварин чотирьох тижнів.