

УДК 616.895.1—085

Л. С. Ушеренко, В. Н. Синицкий, Б. А. Запоточный

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ЦЕРЕБРАЛЬНО-СОМАТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ У БОЛЬНЫХ С ДЕПРЕССИВНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

Различия в клинической картине и патофизиологической основе депрессивных состояний требуют дифференцированного подхода к выбору антидепрессивных средств, применяемых с терапевтической целью.

Проведенные нами исследования [6, 7, 8] показали, что в патогенезе депрессивных состояний важную роль играют патологические сдвиги на разных уровнях системы саморегуляции организма.

Применяемые для лечения депрессивных больных антидепрессанты — мелипрамин, амитриптилин, новерил — обладают рядом свойств, присущих разным группам фармакологических препаратов [1]. Они оказывают адренопозитивное, серотонинпозитивное, холинонегативное, противорезерпиновое и слабое транквилизирующее действие. Причем ни один из указанных эффектов, видимо, сам по себе не определяет антидепрессивное действие. Так, по фармакологической характеристике, трициклическому антидепрессанту мелипрамину (имипрамину, тофранилу) присущ преимущественно адренопозитивный эффект, который в сочетании с одновременным усилением серотонинэргических процессов определяет его тимолептическое действие [3].

Для другого представителя этой группы амитриптилина (триптизола) типичен адренолитический эффект, объединяющий в себе тимолептическое действие с выраженным седативным влиянием [3, 13]. Для новерила — представителя группы дибензодиазепинов — также характерно антидепрессивное и транквилизирующее действие [11, 17].

Исходя из указанных фармакологических свойств антидепрессантов и установленных нами ранее особенностей процессов саморегуляции при депрессиях разного генеза [6, 7, 8], представлялось возможным изучить некоторые стороны патогенетического механизма депрессивных состояний, имеющие значение для их дифференциации и выбора антидепрессантов.

С этой целью проводилось комплексное исследование влияния антидепрессантов — мелипрамина, амитриптилина и новерила — на высшую нервную деятельность, биоэлектрическую активность головного мозга, периферический сосудистый и вегетативный тонус и обмен катехоламинов у депрессивных больных.

Методика исследований

Проведено комплексное исследование (ВНД, ЭЭГ и обмена катехоламинов) у 30 депрессивных больных (женщин) в возрасте 20—45 лет. Из них у 22 человек была диагностирована эндогенная (циркулярная) и у 8 — соматогенная (в основном постгриппозная) депрессия. Кроме того, у 36 больных циркулярной и соматогенной депрессией было исследовано только состояние высшей нервной деятельности (до и после приема триптизола). Исследование высшей нервной деятельности проводилось

Влия

до н
тодич
разде
гатель
риме
допус
соотв
пыту
тормо
тельн
ленно
систеэлект
по сн
темен
ного
верлириале
татив
ческонием
фамин
орожн
метод
санто
остал
онную
кратн
прамимелан
дово
коры
балан
сигна
гично
мы ите ж
ской
лены
гичноЭЭГ
асин
важн
ружн
сифиланж
глубо
ваниебольн
изред
дой
нуса
ных

6 — Физ

до и через 30 мин после приема антидепрессанта посредством речедвигательной методики с непосредственными (звук, свет) и последовательно усложняемыми речевыми раздражителями [5]. На основе предварительной инструкции вырабатывались двигательные условные реакции и дифференцировки. При физиологическом анализе экспериментального материала принимали во внимание количество неадекватных реакций, допускаемых испытуемыми в процессе дифференцирования условных раздражителей, соотношение между количеством неадекватных реакций возбудительного (когда испытуемый нажимает на кнопку при действии тормозного условного раздражителя) и тормозного типа (когда испытуемый не нажимает на кнопку при действии положительного условного раздражителя) — так называемый коэффициент В/Т — в определенной мере отражает баланс основных нервных процессов в сфере обеих сигнальных систем.

У всех больных производили монополярную и биполярную регистрацию биоэлектрической активности головного мозга. Отведение биопотенциалов осуществляли по схеме Джаспера. Регистрировали биоэлектрическую активность лобных, височных, теменных и затылочных отделов коры мозга до и в течение 60 мин после однократного внутримышечного введения антидепрессантов — мелипрамина, амитриптилина, новерила. Оценку электроэнцефалограмм осуществляли по Донде.

Параллельно с ЭЭГ исследованиями вели наблюдение за частотой пульса, артериальным давлением периферических сосудов и функциональным состоянием вегетативной нервной системы (по данным пробы Даныни — Ашнера и кожно-гальванического рефлекса).

Испытуемые в период ЭЭГ исследования находились под постоянным наблюдением. Экскрецию катехоламинов (КА) — адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и их предшественника — ДОФА исследовали в одной порции мочи флуорометрическим методом [4], экскрецию ванилилиндиальской кислоты (ВМК) — методом хроматографии [12]. Экскрецию КА после однократной инъекции антидепрессантов исследовали в порционной моче через 3—4 ч после нагрузок (1 порция) и в остальной моче в течение суток (II порция). В аналогичные сроки исследовали порционную мочу без нагрузок (контрольные исследования). Производили расчет в мкг/г креатинина (КА, ДОФА), мкг/мг креатинина (ВМК). Больным вводили 75 мг мелипрамина, 30 мг триптизола, 120 мг новерила.

Результаты исследований

У депрессивных больных с тревожно-ажитированным и тревожно-меланхолическим синдромом, по сравнению со здоровыми, отмечено довольно значительное снижение аналитико-синтетической функции коры, в особенности в сфере второй сигнальной системы, и сдвиг в баланс основных нервных процессов в сторону торможения в обеих сигнальных системах. У больных с меланхолическим синдромом аналогичные нарушения выявлены лишь в сфере первой сигнальной системы и в меньшей степени во второй (табл. I).

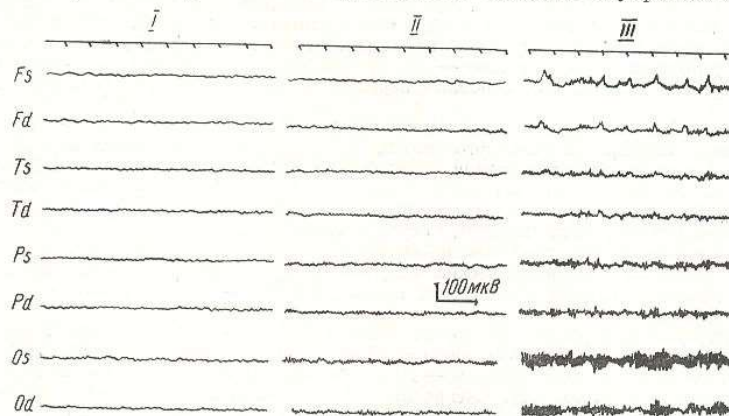
У всех больных до введения антидепрессанта обнаруживаются те же основные типы (см. рисунок) генерализованной биоэлектрической активности коры головного мозга, которые были нами установлены и описаны как характерные для лиц молодого возраста с аналогичной аффективной патологией [6, 7].

У больных с тревожно-ажитированной формой депрессии (I тип ЭЭГ) по всей коре больших полушарий доминирует низкоамплитудная асинхронная активность (ниже 30—35 мкВ), альфа-ритм (так называемая «плоская кривая») отсутствует, в вегетативном статусе обнаруживается гиперсимпатикотония и увеличение экскреции КА, интенсифицирован обмен КА (синтез и распад) в целом. У больных с меланхолией — выраженной психомоторной заторможенностью, аффектом глубокой тоски (III тип ЭЭГ) в коре мозга наблюдается генерализованный гиперсинхронный (80—120 мкВ) альфа-ритм; у некоторых больных, кроме того, в центрально-височных отделах коры мозга изредка возникают билатеральные тета- и дельта-вспышки амплитудой 55—75 мкВ. Отмечается снижение сосудистого и вегетативного тонуса. Уменьшение экскреции НА может сопровождаться у одних больных снижением процесса его синтеза в целом, у других — нарушением

активности ферментных систем на определенных этапах синтеза и распада медиатора.

Больные со II типом ЭЭГ по всем изучаемым показателям занимают как бы промежуточное место.

Мелипрамин в дозе 75 мг однократно вводили внутримышечно 18



Типы ЭЭГ у больных с депрессивным синдромом.

Обозначения: левая и правая лобная, височная, теменная и затылочная области. Римские цифры — тип ЭЭГ. Калибровка: 100 мкВ.

Таблица 1

Влияние антидепрессантов на высшую нервную деятельность у депрессивных больных

Анти-депрессант	Тип ЭЭГ	Количество исследованных	Слуховой анализатор				Зрительный анализатор				Речевые раздражители			Коэффициент В/Т
			Среднее количество неадекватных реакций в одном опыте			Коэффициент В/Т	Среднее количество неадекватных реакций в одном опыте			Коэффициент В/Т	Среднее количество неадекватных реакций в одном опыте			
			В+Т	В	Т		В+Т	В	Т		В+Т	В	Т	
Мелипрамин	I	5	2,2	0,8	1,2	0,7	3,4	2,2	1,2	1,8	1,3	1,0	0,3	3,3
			2,0	0,8	1,2	0,7	2,0	1,2	0,8	1,5	0,9	0,7	0,2	3,5
	II	5	3,4	2,0	1,4	1,4	2,6	1,6	1,0	1,6	1,0	0,7	0,3	2,3
Ново-рил	III	4	3,0	1,5	1,5	1,0	4,4	2,2	2,2	1,0	0,5	0,4	0,1	4,0
			2,5	1,5	1,0	1,5	2,2	1,5	0,7	2,1	0,6	0,5	0,1	5,0
	II	7	2,3	1,4	0,9	1,6	2,0	1,1	0,9	1,2	1,5	0,9	0,6	1,5
Триптизол	не определены	36	2,1	1,3	0,8	1,6	1,6	1,1	0,5	2,2	1,1	0,5	0,6	0,8
			3,8	1,8	2,0	0,9	3,2	1,8	1,4	1,3	1,8	1,1	0,7	1,6
	28	2,5	1,4	1,1	1,3	2,3	1,8	0,5	3,6	1,1	0,6	0,5	1,2	
Здоровые		12	2,3	1,6	0,7	2,3	1,6	1,1	0,5	2,2	0,6	0,5	0,1	5,0

В—реакции, выражающиеся в двигательном эффекте на тормозный условный раздражитель—неадекватные реакции по типу возбуждения. Т—реакции, выражающиеся в тормозном эффекте на положительный условный раздражитель—неадекватные реакции по типу торможения. Верхняя строка—до введения, нижняя—после введения препарата.

теза и

зани-

чно 18

да 1

льных

Коэф-
фици-
ент
В/Т

3,3

3,5

2,3

2,0

4,0

5,0

1,5

0,8

1,6

1,2

5,0

дражи-
тормоз-
но типу

депрессивным больным, из них 11 больным в депрессивной фазе МПД и 7 больным соматогенной депрессией.

У всех больных с I типом ЭЭГ, т. е. с низковольтной асинхронной активностью и выраженным эффективным напряжением, мелипрамин во введенной дозе приводил к незначительному ослаблению тормозного процесса преимущественно во второй сигнальной системе и некоторому улучшению функции коркового анализа и синтеза в обеих сигнальных системах (табл. 1), а также появлению либо усилению в коре больших полушарий альфа-активности. Одновременно незначительно изменялось (сдвиг в сторону нормализации) функциональное состояние периферической вегетативной нервной системы, сосудистого тонуса (артериального давления и пульса), экскреции НА и других показателей обмена КА (табл. 2).

Указанная реакция возникала чаще всего в первые 30 мин после введения мелипрамина, была слабо выражена и продолжалась не более 10—20 мин. У некоторых больных мелипрамин вызывал, кроме того, кратковременную тошноту, легкую сонливость.

Наиболее выраженные изменения всех изучаемых показателей отмечались при введении мелипрамина больным с III типом ЭЭГ, что сопровождалось сдвигом в балансе основных нервных процессов в сторону возбуждения и нормализацией функции коркового анализа и синтеза лишь в первой сигнальной системе; во второй же сигнальной системе существенных изменений по этим показателям не отмечено (табл. 1). У большинства больных в ЭЭГ регистрировалось исчезновение гиперсинхронного альфа-ритма и развитие низковольтного (10—20 мкВ) бета-ритма. Процесс десинхронизации альфа-ритма захватывал все отделы коры мозга, кроме височных. В височных областях, одновременно с десинхронизацией в других отделах мозга, возникали билатеральные всплески волн тета-диапазона. У некоторых больных одновременно наблюдалось повышение сосудистого и вегетативного тонуса. Изменений в самочувствии больных, как правило, не наблюдалось (табл. 2). Через 4 ч после введения препарата (I порция мочи) значительно повышалось выделение КА с мочой — НА, А, ДА, их предшественника — ДОФА и уменьшалась экскреция основного метаболита КА — ВМК (табл. 3).

Среди депрессивных больных со II типом ЭЭГ наблюдали оба вида описанной реакции на введение мелипрамина, т. е. либо усиление альфа-ритма, либо его десинхронизация с одновременным появлением тета-колебаний в височных отделах. Функциональное состояние сосудистой и вегетативной системы изменялось незначительно. Не изменялось выделение А, НА, ДОФА, однако увеличивалась экскреция ДА и уменьшалась — ВМК (табл. 3).

Однократное введение мелипрамина ни в одном случае не вызывало заметных клинических изменений в психопатологической картине депрессии, а тем более развития эйфории. Не обнаружены какие-либо особенности воздействия мелипрамина на церебрально-соматические функции больных с депрессивным синдромом разного генеза (депрессивная фаза МПД и соматогенная депрессия).

При введении amitriptylina (триптизола) обнаруживался сдвиг в соотношении основных нервных процессов в сторону возбуждения с одновременным улучшением аналитико-синтетической функции коры в первой сигнальной системе. Во второй сигнальной системе в это время отмечалась некоторая тенденция к усилению торможения или вообще не наблюдалось никакого изменения в балансе основных нервных процессов, хотя анализ основных раздражителей улучшался, что,

вероятно, связано с усилением концентрации возбудительного и тормозного процессов.

В связи с небольшим количеством обследованных больных мы анализировали группу больных в целом (независимо от типа ЭЭГ). У большинства больных после введения антидепрессанта отмечалось замедление и синхронизация альфа-ритма в ЭЭГ с одновременным снижением тонуса вегетативной нервной системы и уменьшением клинических проявлений депрессии (прежде всего тревоги, страха).

В порции мочи, собранной в течение суток (на исходном уровне), ДА (диазепам) и метаболита КА — метаболита в моче увеличивалось (в порции мочи — II порция): ВМК с $2,62 \pm 0,2$ до $4,0 \pm 0,2$. Антидепрессант по-прежнему

Влияние мелипрамина на церебрально-соматические функции больных

с депрессивным синдромом раз-

Вид депрессии	Фамилия б-й	Тип ЭЭГ	Исходные данные			Сдвиги	
			АД	Пuls	Сдвиги пульса при глазодвигательном рефлексе (замедление «-», учащение «+»)	ЭЭГ	АД
Циркуляторная	М-я	I	130/90	96	+6	Появление отдельных альфа-волн в затылочных отделах	115/7
	М-а	I	135/90	96	0	Альфа-ритм в затылочных отделах	120/8
	М-к	II	120/75	92	-6	Десинхронизация альфа-ритма, появление тета-волн в височных отделах	130/8
	Г-ц	III	110/72	58	-6	Десинхронизация альфа-ритма, тета-вспышки в височных отделах	128/8
	К-ло	II	120/75	75	0	Десинхронизация альфа-ритма	120/7
	Д-на	I	135/85	96	+6	Альфа-ритм в затылочных отделах	130/8
	Т-а	III	135/90	88	-6	Нерезко выраженная десинхронизация альфа-ритма	130/9
	Н-о	I	130/95	96	0	Нет	130/90
Психогенная	С-й	II	120/75	78	-6	Десинхронизация альфа-ритма, тета-волны в височных отделах	110/7
	М-р	I	120/75	86	-6	Появление и распространение альфа-ритма	110/8
	Г-н	I	125/78	92	+66	Альфа-ритм в затылочных отделах	110/7
	Б-ая	II	110/75	86	0	Усиление альфа-активности	100/65
Гоматогенная	Б-ко	III	110/70	74	0	Сдвиг к десинхронизации альфа-ритма	105/70
	Х-я	III очаг	130/85	72	-6	Замедление альфа-ритма, отдельные медленные колебания	110/75
	Б-х	III	105/65	86	-6	Сдвиг к десинхронизации альфа-ритма	105/70
	Г-ц	II	130/90	98	-6	Нет	130/90
	Н-на	III	110/70	72	-6	Замедление и гиперсинхронизация альфа-ритма	130/90
	Л-я	III очаг	115/75	60	+12	Сдвиг к десинхронизированной активности	100/65
	В-ч	II	110/72	82	0	Синхронизация альфа-ритма	110/72

В порции мочи, собранной через 3—4 ч после введения амитриптилина снижалось выделение НА (особенно выраженное при его высоком исходном уровне), ДА, повышалась экскреция А и метилированного метаболита КА — мета- и норметанефрина. Содержание дофамина и ВМК в моче увеличивалось в последующие часы (остальная часть суточной мочи — II порция): ДА — с 350 ± 28 до 532 ± 40 мкг/г, ($p < 0,05$), ВМК с $2,62 \pm 0,2$ до $4,0 \pm 0,33$ мкг/мг креатинина ($p < 0,02$).

Антидепрессант новерил вводили внутримышечно больным в дозе

Таблица 2

с депрессивным синдромом разного генеза

Сдвиги при введении 75 мг мелипрамина					
ЭЭГ	АД	Пульс	Сдвиги пульса при глаз-сердечном рефлексе (замедление «—», учащение «+»)	Изменения самочувствия	
Появление отдельных альфа-волн в затылочных отделах	115/75	84	+6	Нет	
Альфа-ритм в затыло-но-теменных отделах	120/85	84	0	Сонливость	
Десинхронизация альфа-ритма, появление тета-волн в височных отделах	130/80	98	—6	Легкая сонливость	
Десинхронизация альфа-ритма, тета-вспышки в височных отделах	128/80	62	0	Легкая сонливость	
Десинхронизация альфа-ритма	120/70	76	0	Нет	
Альфа-ритм в затылочных отделах	130/85	90	+6	Нет	
Нерезко выраженная десинхронизация альфа-ритма	130/90	86	—6	Нет	
Нет	130/90б	102	—6	Легкая сонливость	
Десинхронизация альфа-ритма, тета-волны в височных отделах	110/70	72	0	Нет	
Появление и распространение альфа-ритма	110/80	74	—6	Сухость во рту, легкая тошнота	
Альфа-ритм в затылочных отделах	110/75	84	0	Нет	
Усиление альфа-активности	100/65	80	—6	Головная боль, слабость	
Сдвиг к десинхронизации альфа-ритма	105/70	74	—6	Нет	
Замедление альфа-ритма, отдельные медленные колебания	110/75	72	0	Нет	
Сдвиг к десинхронизации альфа-ритма	105/70	86	+6	Нет	
Нет	130/90	104	—6	Легкая сонливость	
Замедление и гиперсинхронизация альфа-ритма	130/90	78	0	Нет	
Сдвиг к десинхронизированной активности	100/65	66	—6	Легкая сонливость, затем значительное уменьшение тревоги, остались вялость, тоска	
Синхронизация альфа-ритма	110/72	82	+6	Нет	

Влияние антидепрессантов на экскрецию КА.

Антидепрессант	Тип ЭЭГ	Количество больных	А			НА		
			до введения	после введения	<i>p</i>	до введения	после введения	<i>p</i>
Мелипрамин	I	5	8,94±0,80	4,65±0,53	<0,02	57,3±6,50	47,5±5,10	>0,1
	II	6	4,30±0,45	5,60±0,60	>0,5	40,3±4,40	48,4±5,0	>0,1
	III	7	3,20±0,46	7,20±0,60	<0,05	30,5±5,20	60,4±8,0	<0,02
Амитриптилин	—	5	5,65±0,71	9,32±1,0	<0,05	34,2±4,50	17,4±2,7	<0,02
Новерил	—	7	4,10±0,35	4,80±0,5	>0,1	21,8±3,5	30,5±4,4	>0,5

ДОФА и В

до введения
104,0±14,0
65,0±8,0
43,8±7,0
51,8±7,0
45,2±5,0

120 мг. У шести из семи обследованных больных отмечался II тип ЭЭГ. После однократного введения препарата наступал сдвиг в соотношении основных нервных процессов в сторону торможения лишь во второй сигнальной системе; в первой сигнальной системе в это время отмечено некоторое изменение в сторону возбуждения (зрительный анализатор). Анализ как непосредственных, так и речевых условных раздражителей несколько улучшался. Новерил оказывал двухфазное действие на биоэлектрическую активность мозга — в первые 10—20 мин наблюдалась, хотя и кратковременная, но достаточно интенсивная реакция генерализованной десинхронизации альфа-ритма во всех отделах коры мозга, кроме височных, в которых отмечались отдельные диффузные дельта-волны (табл. 4).

В период десинхронизации биотоков больные испытывали своеобразное чувство подъема, просветления и ощущения, напоминающие алкогольное опьянение, иногда головную боль, головокружение, сухость во рту. В дальнейшем по мере развития процесса синхронизации и гиперсинхронизации альфа-волн в ЭЭГ появлялось чувство успокоения, а затем сонливость; одновременно в ряде случаев исчезала тревога, страх, тоска и другие проявления патологической аффективности. Каких-либо четких закономерных изменений в функциональном состоянии периферической сосудистой и вегетативной нервной системы обнаружить не удалось.

Через 3—4 ч после введения новерила (I порция мочи) выделение КА (А и НА) в ВМК мало изменялось, кроме значительного снижения экскреции ДА и ДОФА (табл. 3). Уровень НА и ВМК снижался в более поздние сроки (II порция мочи): НА — с $36,6 \pm 4,2$ до $20,8 \pm 3,7$ мкг/г креатинина ($p < 0,05$), ВМК — с $4,0 \pm 0,28$ до $2,72 \pm 0,2$ мг/г креатинина ($p < 0,02$).

Обсуждение результатов исследований

Проведенные исследования показали, что антидепрессанты — мелипрамин, амитриптилин, новерил оказывают выраженное влияние на центрально-соматические процессы у депрессивных больных, что сказывается в изменениях ВНД, биоэлектрической активности головного мозга, самочувствия больных, обмене КА и в меньшей мере в сдвигах сосудистого и вегетативного тонуса.

Влияние это различно и зависит от характера депрессивного синдрома. Наиболее общей закономерностью в действии мелипрамина и триптизола на высшую нервную деятельность является сдвиг к нормализации баланса основных нервных процессов и аналитико-синтети-

ческой
наблю
трипти
В мен
дает не
тричес
тонуса
у боль
дает п
апатич
десинх
КА, Д
У
ными
зывает
ность
обмен
Н
вало
действ
объяс
в резу
оконч
синтез
опуст
тиваци
возмо
кацию
нием
подтвер
психос
влиян
высоки
обеспа
реакти
гой ст
водит
лорто
лите

Таблица 3

ДОФА и ВМК у депрессивных больных

р	ДОФА			ДА			ВМК		
	до введения	после введения	р	до введения	после введения	р	до введения	после введения	р
>0,1	104,0±14,5	99,6±10,5	>1	374±35	320±28	>1	3,60±0,52	3,30±0,20	>0,1
>0,1	65,0±8,50	59,5±6,1	>1	326±25	548±60	<0,02	3,94±0,3	2,99±0,22	<0,05
<0,02	43,8±7,00	80,1±9,2	<0,05	284±30	468±42	<0,05	3,47±0,25	2,52±0,23	<0,05
<0,02	51,8±7,20	73,5±9,0	>0,5	411±40	215±25	<0,01	3,09±0,40	3,38±0,45	>0,1
>0,5	45,2±5,0	27,5±3,4	<0,05	445±42	280±30	<0,05	3,20±0,35	3,12±0,30	>0,1

ческой функции коры. Эта нормализация под влиянием мелипрамина наблюдается у больных с меланхолическим синдромом, а под влиянием триптизола — у больных с тревожно-ажитированной депрессией. В меньшей мере это касается новерила, который, по-видимому, обладает небольшой тимолептической активностью. В отношении биоэлектрической активности головного мозга, сосудистого и вегетативного тонуса, а также обмена катехоламинов наиболее активен мелипрамин у больных с III типом ЭЭГ, в клинической картине которых преобладает психомоторная заторможенность с аффектом тоски, вялостью и апатией. При этом наблюдается развитие генерализованного процесса десинхронизации альфа-ритма, значительное повышение выделения КА, ДОФА, и одновременное снижение ВМК.

У больных с выраженным аффективным напряжением и анксиозными явлениями в клинической картине (I тип ЭЭГ) мелипрамин оказывает нормализующее влияние на корковую биоэлектрическую активность (появление альфа-ритма), однако, незначительно изменяет обмен КА.

Ни в одном случае однократное введение мелипрамина не вызвало исчезновения депрессии или развития эйфории. Антидепрессивное действие мелипрамина, связанное с повышением экскреции НА [14], объясняют тормозным его воздействием на мембраны нервных клеток, в результате чего уменьшается реабсорбция НА адренергическими окончаниями после реакции с адренорецепторами. Стимуляция биосинтеза КА после введения мелипрамина может явиться результатом опустошения адренергических гранул и осуществляется на стадии активации ДОФА — декарбоксилазы; следует, по-видимому, учитывать и возможность стимуляции синтеза НА мелипразином [13]. Интенсификацию синтеза НА в наших исследованиях можно объяснить повышением уровня ДА после введения препарата. Увеличение экскреции НА подтверждает точку зрения ряда исследователей [3], полагающих, что психотонический компонент антидепрессивного эффекта обусловлен влиянием НА на гипоталамус. Таким образом, можно полагать, что высокая степень функциональной активности эрготропной системы обеспечивается в данном случае не только сенсibilизацией адренореактивных структур к НА [16], но и стимуляцией биосинтеза; с другой стороны, торможение реабсорбции НА нервными окончаниями приводит к его увеличенной инактивации под действием КОМТ (катехолортометилтрансферазы), в связи с чем снижается интенсивность окислительного дезаминирования и уменьшается выделение ВМК [15]. Эти

Таблица 4

Влияние новерила и триптизола на церебрально-соматические функции больных в депрессивной фазе МДП

Анти- депрес- сант	Фамилия б-й	Исходные данные				Сдвиги при введении 120 мг новерила и 30 мг триптизола				Изменения самочувствия
		Тип ЭЭГ	АД	Пulse	Сдвиги пульса при глаз- носердечном рефлексе (замедление «-», ускорение «+»)	ЭЭГ	АД	Пulse	Сдвиги пульса при глаз- носердечном рефлексе (замедление «-», ускорение «+»)	
Нове- рил	Р-к	II	115/60	74	+6	Вначале кратковременная де- синхронизация, затем генерали- зованная синхронизация альфа- ритма	110/75	80	+6	Чувство «опьянения», затем сон- ливость, тревога исчезла
	Г-н	II	170/100	125	-25	Гиперсинхронизация альфа-рит- ма	210/140	144	-25	Головная боль, сухость во рту, уменьшение тоски
	А-о	II	110/75	90	-12	Вначале выраженная десинхро- низация, затем генерализован- ная синхронизация альфа-волн, отдельные медленные колеба- ния	100/75	78	-6	Головокружение, затем легкая сонливость
	К-и	II	120/80	90	0	Вначале выраженная десинхро- низация, затем гиперсинхрони- зация и замедление альфа-рит- ма	100/75	78	-6	Чувство подъема, просветле- ния, «легкого опьянения, затем сонливость, тоска почти исчез- ла
	П-а	III	140/90	126	-6	Вначале десинхронизация, за- тем гиперсинхронизация альфа- ритма	125/85	90	-6	Вначале в виде приступов «оз- ноб», внутреннее дрожание, за- тем сонливость, тревога умень- шилась, страх исчез
Трип- тизол	Р-к	II	110/80	78	0	Вначале десинхронизация, затем синхронизация альфа-ритма, от- дельные медленные колебания	120/85	84	0	Сонливость, тревога и тоска исчезли, «на душе спокойно»
	Т-х	II	125/75	72	-6	Вначале генерализованная де- синхронизация, затем синхро- низация альфа-ритма	140/95	60	+6	Легкая сонливость, тревога и тоска остались
	П-о	I	140/80	86	+6	Замедление и синхронизация альфа-ритма	150/90	92	+6	Исчезновение тревоги, умень- шение тоски, успокоение, сон- ливость
	П-к	III	125/70	78	-6	Синхронизация альфа-ритма	110/80	66	-12	Исчез страх и тревога, ощу- щение внутреннего успокоения
	В-р	II	120/56	90	0	Появление диффузной низко- вольной медленной активности	130/90	72	-18	Сонливость, тревога исчезла, бред преследования потускнел
Г-а	III	120/75	78	-12						

данн
исхо
что
зато
ния
тель
уров
цией
депр
состо
пода
на у
сива
осно
трип
стве
рону
ВМ
димо
расп
чайн
амнт
вень
ном
угне
пока
ния
ции
ного
разви
внач
(чем
тель
посл
знач
на 3
синх
и ВМ
дит с
нерг
ленн
оказ
орга
руж
[10].
он о
указ
верил
очев
В
дейст
состо

данные, а также отсутствие изменений в обмене КА при высоком исходном уровне НА у больных с I типом ЭЭГ позволяет предположить, что мелипрамин показан при депрессиях с выраженной психомоторной заторможенностью (III тип ЭЭГ).

Этот вывод подтверждается проведенными нами ранее исследованиями, в которых депрессивные больные получали мелипрамин длительное время с терапевтической целью [9]. При высоком исходном уровне НА тимолептический эффект может быть достигнут стимуляцией также и центральных серотонинергических структур [3]. Для антидепрессивного действия амитриптилина при лечении депрессивных состояний существенным является, как полагают ряд исследователей, подавление активности нейтральной системы отрицательных эмоций на уровне миндалевидного комплекса, активность которого при депрессивном синдроме, по данным литературы, повышается. Это действие основано, очевидно, на серотонинсенсibiliзирующем эффекте амитриптилина. В таком случае, изменения в обмене КА могут быть следствием сдвига баланса активности эрго- и трофотропной систем в сторону преобладания последней. Изменения в соотношении НА, ДА и ВМК при однократном введении амитриптилина способствуют, по-видимому, нормализации синтеза НА при сохранении его повышенного распада. Указанная направленность в изменении обмена КА чрезвычайно напоминает сдвиги, наблюдаемые при длительном применении амитриптилина у больных с I типом ЭЭГ (повышенный исходный уровень НА) с положительным терапевтическим эффектом. При сниженном исходном уровне НА у больных (III тип ЭЭГ) амитриптилин угнетает синтез КА. Поэтому можно считать, что амитриптилин более показан при депрессивных состояниях у больных с анксиозными явлениями и аффективным напряжением (I тип ЭЭГ). Уменьшение экскреции НА и А коррелировало у таких больных со снижением аффективного напряжения и тонуса симпатической нервной системы [10].

Антидепрессант новерил при однократном введении приводит к развитию (углублению) торможения. И, хотя на ЭЭГ отмечалась вначале кратковременная активация биоэлектрической активности (чему соответствовал мало измененный уровень НА в моче, но значительное снижение выделения ДОФА и ДА — в порции мочи через 4 ч после введения препарата), в дальнейшем развивался сдвиг в сторону значительного снижения функционального тонуса корковых структур — на ЭЭГ регистрировался генерализованный синхронный или гиперсинхронный альфа-ритм, отмечалось также уменьшение экскреции НА и ВМК (во II порции мочи). Можно полагать, что при этом происходит общее угнетение обмена КА, в результате чего блокируются адренергические функции на периферии в целом. Следовательно, представленные данные указывают, что новерил при однократном введении оказывает угнетающее действие на церебрально-соматические функции организма.

Такая же направленность сдвигов в изменении обмена КА обнаруживается при длительном лечении новерилом депрессивных больных [10]. Таким образом, из всех исследованных нами антидепрессантов он оказался наименее эффективным. Представленные нами данные указывают на различие в действии мелипрамина, амитриптилина и новерила на состояние ВНД, обмен КА у депрессивных больных, что, очевидно, и объясняет их разную терапевтическую активность.

Важно также отметить, что антидепрессанты в своем центральном действии, по нашим данным, прежде всего изменяют функциональное состояние мезодиэнцефальных ретикулярных структур мозгового ство-

Исчез страх и тревога, ощущение внутреннего успокоения
Сонливость, тревога исчезла, бред преследования потускнел

— 6 — 18

90 72

120/65 130/90

Синхронизация альфа-ритма
Появление диффузной пиксвольной медленной активности

0 — 12

90 78

120/56 120/75

II III

В-р Г-а

ла. Именно этим, очевидно, следует объяснить закономерные сдвиги биоэлектрической активности (синхронизация, десинхронизация), направленность изменения НП (повышение — понижение) в зависимости от исходного состояния высшей нервной деятельности, ЭЭГ, клинического статуса и уровня КА.

Изменение функционального тонуса корковых нейрональных систем в связи со снижением или повышением восходящих активизирующих воздействий вызывает у больных успокоение, сонливость или, напротив, ощущение «просветления» в голове, чувство подъема, легкого опьянения. Тимолептический эффект наступает обычно позже стимулирующего или седативного действия, проявляясь слабее и далеко не у всех больных.

Наиболее выражен клинический эффект при однократном введении новерила, при инъекции мелипрамина он вообще не наблюдался. Можно полагать, что патологический аффект прямо не связан с функциональным состоянием (возбуждением или торможением) ретикулярных образований мозгового ствола. Воздействие (стимулирующее или седативное) на андренергические структуры мезодиаэнцефальной ретикулярной формации, видимо, является лишь одной из сторон центрального механизма действия антидепрессантов и само по себе тимоаналептическим эффектом при эндогенной (циркулярной) и соматогенной депрессии не обладает. Лишь вторичное вовлечение других образований (возможно, лимбических) либо прямое действие на них антидепрессантов может определить клинический успех в виде исчезновения аффективного состояния.

Таким образом, проведенные исследования указывают на многообразный характер центрального действия антидепрессантов, что определяется патологическим механизмом самого депрессивного состояния, его психопатологической структуры, и особенностями гомеостатических функций организма больного.

Следовательно, указанные показатели могут быть в определенной степени индикатором, позволяющим более объективно ориентироваться в выборе антидепрессивных препаратов при лечении больных с разными формами депрессивного синдрома.

Литература

1. Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 246.
2. Алликметс Л. Х. О роли миндалевидного комплекса в действии антидепрессантов. — В кн.: Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. Мат-лы симпозиума, Л., с. 85—88.
3. Калинин И. П., Алликметс Л. Г. Гипотеза о возможной роли миндалевидного комплекса и гипоталамуса в действии антидепрессантов. Современ. психотроп. средства. Мат-лы симпозиума, посвящен. 80-летию психиатрической клиники им. Корсакова. Л., 1967, в. 2, с. 113—116.
4. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в одной порции суточной мочи. — В кн.: Методы клинич. биохимии гормонов и медиаторов, М., 1965, с. 25—29.
5. Рушкевич Е. А. Расстройства сложных форм высшей нервной деятельности у психически больных. К., Наукова думка, 1966. — 160 с.
6. Сеницкий В. М., Ушеренко Л. С. Зрушення біоелектричної активності, судинно-вегетативного тону та обміну біогенних амінів при циркулярній депресії. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1975, № 6, с. 775—782.
7. Сеницкий В. М., Ушеренко Л. С. Характеристика біоелектричної активності, судинно-вегетативного тону і обміну біогенних амінів при психогенній депресії. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1976, № 1, с. 47—55.
8. Сеницкий В. М., Ушеренко Л. С. Особливості змін біоелектричної активності головного мозку, судинного і вегетативного тону та обміну біогенних амінів. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1975, № 4, с. 457—464.

Effect

9. Y
ms
ba
10. Y
pn
11. Be
di
(A
12. Dr
Be
13. Ne
cal
19
14. Pa
15. Ro
sion
16. Sig
4. S
17. Stal
gen
(H
Лабор
деп
им. А

En
noveryl-
the char
rome wil
in the fir
se of th
states w
inhibition
rical pro
phrine is
in both
inhibits

Labo
Activity,
Acad

9. Ушеренко Л. С., Экскреция катехоламинов в динамике маниакально-депрессивного психоза (МДП) и при лечении психотропными средствами: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — К., 1971. — 25 с.
10. Ушеренко Л. С. Вплив антидепресантів на обмін катехоламінів у депресивних хворих. Фізіол. журн. АН УРСР, 1973, № 2, с. 205—210.
11. Bente D., Engelmeier M. P., Heinrich K., Hippus H., Schmitt W. The place of a new dibenzodiazepine derivate in the drug treatment of depressive illnesses. — Drug. Res. (Arzneim. — Forsch.), 1964, 14, p. 538—540.
12. Dresse A. Study of the 3-methoxy-4 hydroxymandelic acid in the urine. — Pharmac. Belgique, 1961, 16, N 5—6, p. 217—221.
13. Neff N. H., Costa E. Effect of tricyclic antidepressants and chlorpromazine on brain catecholamine synthesis. — In: Internat. Symposium on antidepressants drugs. Milan, 1966, Excepta Medica, 1967, p. 28—33.
14. Pare C. M. Treatment of depression. — Lancet, 1965, 18, N 7915, p. 5—10.
15. Rosenblatt S., Chanley J. D. Difference in the metabolism of norepinephrine in depressions. — Arch. gen. Psychiat., 1965, 13, N 6, p. 495—499.
16. Sigg E. B. Pharmacological studies with tofranil. — Canad. Psychiat. Assoc. J., 1959, 4, Suppl 1, p. 75—81.
17. Stille G., Lauener H., Eichenberger E. Ein pharmakologischer vergleich klinisch gebräuchlicher Antidepressiva unter besonderer Berücksichtigung von Noveril (HF—1927 Wander). — Schweiz. med. Wschr., 1965, 95, N 11, S. 366—372.

Лаборатория патологии высшей нервной
деятельности Института физиологии
им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
23.XII 1977 г.

L. S. Usherenko, V. N. Sinitsky, B. A. Zapotochny

EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON CEREBRAL-SOMATIC PROCESSES IN PATIENTS WITH DEPRESSIVE STATES

Summary

Effect of a single administration of antidepressants — melipramine, amitriptyline, noveryl — on cerebro-somatic functions of depressive patients is different and depends on the character of depressive syndrome. Melipramine is most efficient at melancholic syndrome with psychomotor inhibition. It evokes in patients a shift towards excitation, mainly, in the first signaling system, desynchronization of the cortical bioelectric activity, increase of the norepinephrine isolation and stimulation of its biosynthesis. At depressive states with affective stress and anxious phenomena amitriptyline is most effective, favouring inhibition relaxation in the first signaling system, delay and synchronization of bioelectrical processes with single decrease of the vascular-vegetative tone, reduction of norepinephrine isolation and normalization of its synthesis. Noveryl intensifies inhibition process in both signaling systems, evokes two-phase shifts in brain bioelectrical activity and inhibits catecholamine exchange on the whole.

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