თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ო ლ გ ა მ ე ლ ქ ა ძ ე

თავის ტვინიდ სეროტონინერგულ სისტემაზე ამიტრიპტილინის და ტრაზოდონის მოქმედების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო
ხარისხის მოსაპოვებლად

(14.00.25 – ფარმაკოლოგია)

სამეცნიერო ხემლძღვანელი: ***ზ. ზურაბაშვილი***
მედიცინის მეცნიერებათა
დოქტორი, პროფესორი

თბილისი,
2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

თემის აქტუალობა.

კვლევის მიზანი და ამოცანები.

სამეცნიერო სიახლე.

დასაცავად გამოტანილი ძირითადი დებულებები.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1. ამიტრიპტილინის ფარმაკოკინეტიკა.

2. თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემა.

3. მონოამინების ცირკადული ცვალებადობა.

თავი II. გამოკვლევის მასალა და მეთოდები.

თავი III. მიღებული შედეგები.

დაკვირვების I სერია.

დაკვირვების II სერია.

ამიტრიპიტილინის მოქმედების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი.

ტრაზოდონის მოქმედების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი.

ამიტრიპიტილინის და ტრაზოდონის კომბინირებული მოქმედების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი.

თავი IV. მიღებული შედეგების განხილვა.

დასკვნები.

სამეცნიერო-პრაქტიკული რეკომენდაცია.

გამოყენებული ლიტერატურის სია.

თემის აქტუალობა.

ანტიდეპრესანტების მოქმედების ოპტიმიზირებისა და ინდივიდუალიზირების საკითხებისადმი მიძღვნილ ნაშრომებში არასაკმარისადაა გათვალისწინებული იმ ცირკადულად განმეორებადი ცვლილებების მრავალფეროვნება, რომლებიც ადამიანისა და ცხოველების ორგანიზმში ვითარდება გარკვეული, მკაფიოდ განსაზღვრეულ დროის მონაკვეთებში. არ არის გათვალისწინებული ცალკეული ბიოქიმიური პარამეტრების მერყეობის ფიზიოლოგიური კანონზომიერებანი (Н.А. Абдулов, 1984) მედიკამენტების დღე-ღამური მიღების დილისა და საღამოს საათებში და ამ ცვლილებათა კავშირი მკურნალობის შედეგებთან (Н.А.Андреева, В.В.Аснина, С.С. Либерман, 2000; А.Е.Бунин, С.В. Шуригин, С.В.Красильников, 1991; S.A.Anne, J. Burdock, 2001; K.Seyner, 2000).

ცნობილია, რომ მონოამინების დონის ცირკადული (დილა-საღამო), დღეღამური მერყეობა, აგრეთვე, სინაფსური რეცეპტორების აქტივობა და ამ პროცესთან დაკავშირებული ცვლილებები წარმოადგენს ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დინამიკის საფუძველს არა მარტო დღე-ღამის სხვადასხვა მონაკვეთში, არამედ წლის სხვადასხვა დროსაც. მრავალ ავტორთა აზრით (ნ. გონგაძე, გ. თურმანაული, მ. გოგოლაური, 1991; С.Н.Маслов, 1995; E. Dantev, M. Halatis, 1998), ბიოქიმიური პროცესების ცირკადულობა გათვალისწინებული უნდა იყოს ჩასატარებელი მკურნალობის ოპტიმიზირებისა და ინდივიდუალიზირების საქმეში. ჯერ კიდევ Э.Ф. Лавренко-ს (1985) მიერ იყო ნაჩვენები, რომ ცილოვან-აზოტური ცვლა დეპრესიული მდგომარეობების დროს, ძილ-ღვიძილის ცალკეულ მონაკვეთებში საგრძნობლად იცვლება. ფარმაკოკინეტიკის ინდივიდუალურ, ცირკადულ თავისებურებებს დღე-ღამის სხვადასხვა მონაკვეთში, Л.Е. Холодов (1981) მედიკამენტების ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სიჩქარის პოლიმორფულობის მნიშვნელოვან მიზეზად თვლის. "დოზა-ეფექტის" თავისებურებებს დროის სხვადასხვა ინტერვალში ხაზს უსვამენ ნ. გონგაძე, გ. თურმანაული, Ею თ. ჩხაიძე 1997; ა.ზურაბაშვილი, ზ.

ზურაბაშვილი, 2003; А.И.Заганшин, П.Е. Заганшин, 1997; G. Alexander, N.Dun, 2004; G. Burrows, T. Norman, 2001.

ცნს-ის ფუნქციონირებისათვის რითმული პროცესების მნიშვნელობაზე მიუთითებს P. Carlton (2001). უეჭველია ორგანიზმის ბიოქიმიური რეაქციების ცირკადული ცვლილებების მჭიდრო კავშირი გარემოს რითმულ ზემოქმედებასთან. ცირკადული ძვრები თან სდევს განმეორებად, გარეშე ექსტრემალურ ფაქტორებს (დღე-ღამე, წლის სეზონი) და, L.Hollistes-ის (2001) აზრით, წარმოადგენენ ადაპტაციურ რეაქციებს, რომლებიც ყალიბდება გარეშე, რითმულად განმეორებად მოვლენებთან ურთიერთქმედების შედეგად.

ამგვარად, ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის პროცესში, ცალკეული მედიატორებისა და მათი წარმოებულების დონეთა (ინდივიდუალური დოლა-საღამოს) მერყეობის ხასიათის შესწავლა გარკვეულ წარმოდგენას გვაძლევს ტვინის შესაბამისი მორფო-ფუნქციური სისტემების რეალურად არსებულ (დღე-ღამის მკაფიოდ განსაზღვრულ პერიოდში) ფუნქციონალურ მდგომარეობაზე, რასაც, თავის მხრივ განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ჩასატარებელი თერაპიის ოპტიმიზირებისა და ინდივიდუალიზირებისათვის, მედიკამენტოზური ინტოქსიკაციის თავიდან ასაცილებლად (З.А.Зурабашвили, Т.О.Мгеладзе, 1995; J. Maas, 1999).

ამ მიმართულებით არსებული მონაცემები ფრაგმენტული ხასიათისაა და ანტიდეპრესანტების მკურნალობისას, მედიატორულ-რეცეპტორული სისტემების ურთიერთობათა მხოლოდ ცალკეულ ასპექტებს შეეხება. ზემოთ აღნიშნული საკითხები არ არის შესწავლილი ამიტრიპტილინის (ბაზური ანტიდეპრესანტის) ხანგრძლივი დანიშვნის დროსაც. ამ მედიკამენტის მოქმედება კი, პირველ რიგში დაკავშირებულია ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებებთან და ამ ფონზე გვერდითი მოვლენების განვითარებასთან (T. Thompson, M. Moran, A. Nies, 2000).

აღნიშნული ამოცანის განსაკუთრებული მნიშვნელობა დღე-ღამის სხვადასხვა პერიოდში, ტვინის ინდოლალკილამინური და მონოამინური სისტემების ფუნქციონალური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების, აგრეთვე ტიპიური და

ატიპიური ანტიდეპრესანტების დილისა და საღამოს საათებში მიღების ფონზე მედიატორების დონის კომპლექსური შესწავლის საფუძველს იძლევა (З.А.Зурабашвили, 1989; А.Б.Смулевич, 2001; H. James, 1998).

ძნელია ფსიქოტროპული საშუალებების ფარმაკოლოგიური ეფექტების ცირკადული ცვალებადობის მნიშვნელობის გადაჭარბებული შეფასება. მონაცემები, სამკურნალწამლო საშუალებების ზემოქმედების შესახებ ნეირონული რეცეპტორების დღე-ღამურ რითმებზე გასათვალისწინებელია მედიატორებისა და ფსიქოტროპული ნივთიერებების ზემოქმედებაზე ნეირონული პასუხის რეგულაციის, ნეირონული რეცეპტორების ინდუქცია შესასწავლია (A. Kenneth, 2001).

მიუხედავად დეპრესიების ფარმაკოლოგიური შესწავლის არსებული გარკვეული მიღწევებისა და კლინიკურ პრაქტიკაში დანერგილი ანტიდეპრესანტების საკმაოდ დიდი რაოდენობისა, მათი ფარმაკოდინამიკის შესწავლა ჯერ კიდევ გრძელდება. ეს მდგომარეობა იმითაცაა განპირობებული, რომ არსებული საშუალებები გვერდით ეფექტებს მოკლებული არაა.

ანტიდეპრესანტების კლინიკური ეფექტი ძალიან დიდი ლატენტური პერიოდის განმავლობაში ვითარდება. უკანასკნელ წლებში გამოჩნდა პრეპარატები, რომლების მკვეთრად განსხვავდება ტრიციკლური შენაერთებისაგან არა მარტო აგებულების, არამედ ფარმაკოლოგიური სპექტრის მიხედვითაც (ტრაზოდონი), რის გამოც მათ აერთიანებენ ტერმინით “ატიპიური” ანტიდეპრესანტები. განსაკუთრებული პროგრესი აღინიშნება ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმების კვლევაში (J. Kopin, 1999; L.Lasagna, 2001).

ფსიქოტროპული საშუალებების, განსაკუთრებით ანტიდეპრესი-ული პრეპარატების, მოქმედების ბიოლოგიური საფუძვლების კვლევა ზედმიწევნით მნიშვნელოვნად გვესახება არა მარტო მათი ფარმაკოლოგიური ეფექტების გახსნის თვალთახედვით, არამედ ფსიქოპათოლოგიური პროცესების პათოგენეზის ურთულეს პრობლემასა და მკურნალობის ბიოლოგიურ საფუძვლებში ჩაღრმავების მიზნითაც. ფსიქოფარმაკოლოგიის ურთულეს და უმნიშვნელოვანეს პრობლემას წარმოადგენს ქიმიური შენაერთებისა და ტვინის ნეიროდინამიური პროცესების მატარებელთა ურთიერთქმედების არსის გათვითცნობიერება, თუ როგორ ეფუძნება

ფსიქოფარმაკოლოგიური ზემოქმედება ტვინის ბიოქიმიურ სისტემებს შორის არსებულ კავშირებს.

ამჟამად (დღეს-დღეობით), კარგადაა ცნობილი, რომ ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმი დამყარებულია მედიატორების სინთეზისა და უკუჩაჭერის ნეიროქიმიურ პროცესებზე, ზემოქმედებაზე პრე- და პოსტსინაფსურ რეცეპტორებზე.

ტვინის ნეირომედიატორულ სისტემებთან ანტიდეპრესანტების ურთიერთქმედების ფაქტებმა გამოიწვიეს დეპრესიის განვითარების დომინანტური კატექოლამინური და ინდოლამინური ჰიპოთეზის ჩამოყალიბება (R. Kuhn, 2001).

ანტიდეპრესანტების ფარმაკოლოგიის პრობლემის შემდგომი განვითარებისათვის პრინციპული მნიშვნელობისაა ის ფაქტი, რომ ანტიდეპრესანტების რეცეპტორებსა და ნეიროქიმიურ პროცესებზე ზემოქმედების შემსწავლელ გამოკვლევათა უმრავლესობა ჩატარებულია ჯანმრთელი ცხოველებისაგან მიღებულ სუბსტრატებზე. ეს მოდელები გამოსადეგია როგორც კლასიკური, ასევე ატიპიური ანტიდეპრესანტების შესასწავლად, ნივთიერების არა მარტო ერთხელობრივი, არამედ ქრონიკული შეყვანის შემთხვევაშიც.

განსაკუთრებით დიდ ინტერესს აღძრავს ანტიდეპრესანტების სინაფსურ მემბრანებთან ურთიერთობის პრობლემა, ბმის იმიპრამინული, დეზიპრამინული და სხვ. უბნების აღმოჩენა, მათი როლის შესწავლა ნეირომედიატორული სისტემების ფუნქციონირების პროცესებში. რეცეპტორის ფუნქცია დამოკიდებულია მემბრანული ცილების სუპრამოლეკულური ორგანიზაციის იერარქიაზე, რომლებიც სამ ძირითად პროცესში იღებენ მონაწილეობას: ქიმიური სიგნალის დეტექცია, ამ დეტექტორის შეკავშირება (ლიგანდის ბმის ადგილი ან უბანი) გარდამქმნელთან და რეცეპტორის მიმართ ექსტრაუჯრედულად აღმოცენებული ქიმიური სიგნალის გარდაქმნა უჯრედის მეტაბოლურ პასუხად (B. Nilsson, 2000).

ის ფაქტი, რომ პრესინაფსური ტერმინალებში შესაძლებელია ერთზე მეტი მედიატორის არსებობა, ხოლო მედიატორისა და კომედიატორის ინტეგრატიული ზემოქმედება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე განსაზღვრავს როგორც რეცეპტორის საპასუხო რეაქციას, ისე მის მდგომარეობას – ფართო პერსპექტივას უშლის ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმების შესწავლას.

ამასთანავე, ანტიდეპრესანტების მოქმედების შესწავლა ქრონოფარმაკოლოგიური კვლევის კუთხით ან თითქმის არ ჩატარებულა, ან შესრულებულია ერთეული, ფრაგმენტული კვლევების სახით.

ჯერ-ჯერობით ნაკლებშესწავლილია ბაზური ანტიდეპრესანტის – ამიტრიპტილინის – ზემოქმედების საკითხი ტვინის მედიატორული სისტემების (პირველ რიგში, სეროტონინერგული) ფუნქციურ მდგომარეობაზე, საწყის ცირკადულ რიტმზე დამოკიდებულებით თავისუფლად მოძრავ ცხოველებზე, პრეპარატის როგორც მწვავე (ერთჯერადი), ასევე ქრონიკული ზემოქმედებისას.

კვლევის მიზანი და ამოცანები:

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მწვავე ექსპერიმენტის პირობებში დაგვედგინა ამიტრიპტილინის (ნეირომედიატორების ნეირონალური უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორი) და ტრაზოდონის (ნეირომედიატორების ნეირონალური უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორი) გავლენა ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე, ტვინის ინდოლალკილამინური სისტემის სხვადასხვა პერიოდში.

დასახული მიზნის მისაღწევად აუცილებელი იყო ჩაგვეტარებინა შემდეგი გამოკვლევები:

1. ზრდასრულ, 26,0±2,0გ წონის ლაბორატორიულ თაგვებში განგვესაზღვრა და გამოგვეყო ჯგუფი, სისხლში სეროტონინის დონის მკვეთრად გამოხატული ცირკადული მახასიათებლებით;
2. ჩაგვეტარებინა ტვინის სეროტონინერგულ სისტემაზე ამიტრიპტილინის ერთჯერადი ინექციის (1,0%; 2,0 მლ) გავლენის ქრონოფარამკოლოგიური ანალიზი. ამ ამოცანის გადასაწყვეტად პრეპარატი უნდა შეგვეყვანა:
    - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის მომენტში;
    - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის მომენტში;

3. ჩაგვეტარებინა ტვინის სეროტონინერგულ სისტემაზე ტრაზოდონის ერთჯერადი ინექციის (1,0%; 5,0 მლ) გავლენის ქრონოფარამკოლოგიური ანალიზი. ამ ამოცანის გადასაწყვეტად პრეპარატი უნდა შეგვეყვანა:
   - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის მომენტში;
   - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის მომენტში;
4. ჩაგვეტარებინა ტვინის სეროტონინერგულ სისტემაზე ტრაზოდონისა და ამიტრიპტილინის კომბინირებული ზემოქმედების (იმავე დოზებით) ქრონოფარამკოლოგიური ანალიზი. ამ ამოცანის გადასაწყვეტად პრეპარატი უნდა შეგვეყვანა:
   - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის მომენტში;
   - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის მომენტში;

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის შესაფასებლად ვსაზღვრავდით:

- თავისუფალი და შეკავშირებული სეროტონინის დონეს სისხლში;
- 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონეს სისხლის შრატში;
- 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონეს შარდში;
- თავისუფალი ტრიფტოფანის დონეს სისხლის პლაზმაში;
- თავისუფალი თიროზინის დონეს სისხლის პლაზმაში;
- ტრიფტამინის დონეს სისხლის პლაზმაში.

5. იმასთან დაკავშირებით, რომ ცხოველების სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცვალებადობის ცირკადული ციკლი შეადგენდა 16,0±0,6 საათს, ბიოლოგიური სუბსტრატების ანალიზი ჩაგვეტარებინა:
   - ექსპერიმენტის დაწყებამდე;
   - ექსპერიმენტიდან 8 საათის შემდეგ;
   - ექსპერიმენტიდან 16 საათის შემდეგ.

6. ფარმაკოდინამიკური ანალიზის პარალელურად, ზემოთ მითითებული დროის მონაკვეთებში, ჩაგვეტარებინა ანტიდეპრესანტების ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევა:

- *ამიტრიპტილინის აქტიური ფორმები*:

  თავისუფალი ამიტრიპტილინი, ნორტრიპტილინი, cis-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი;

- *ამიტრიპტილინის არააქტიური ფორმები*:

  ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი; ამიტრიპტილინ-N-ოქსიდი; ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი; ტრანს-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი; დეზმეთილ-ნორტრიპტილინი

- *ტრაზოდონის აქტიური ფორმები*:

  თავისუფალი ტრაზოდონი და ცის-10-ჰიდროქსი- ტრაზოდონი.

სადისერტაციო ნაშრომის დაცვაზე გამოსატანი დებულებები:

განსაზღვრულია ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი დერივატების ფარმაკოკინეტიკა ერთჯერადი შეყვანიდან 8 და 16 საათის შემდეგ.

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით ჩატარებულია სისხლში სეროტონინის, სისხლის შრატსა და შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას, ტრიფტოფანის, თიროზინისა და ტრიფტამინის ერთდროული ანალიზი ამიტრიპტილინით, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედებით ერთჯერადი დატვირთვის ფონზე.

ნაჩვენებია, რომ ანტიდეპრესანტების ინდივიდუალური თუ კომბინირებული ზემოქმედების გავლენით ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა არაერთგვაროვნად იცვლება.

ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის ერთჯერადი კომბინირებული ზემოქმედებისას, ცვლილებათა ხასიათი დამოკიდებულია სეროტონინერგული სისტემის მდგომარეობაზე ანტიდეპრესანტის შეყვანის დროს.

ანტიდეპრესანტებით ერთხელობრივი ზემოქმედებისას სეროტონინის აკროფაზის საწყის პერიოდში, ტვინის ინდოლამინერგული სისტემის მგრძნობელობა

ბევრად უფრო დაბალია ნეირომედიატორების ნეირონალური უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორის (ამიტრიპტილინის), ვიდრე სეროტონინის ნეირონალური უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორის, ტრაზოდონის მიმართ.

ანტიდეპრესანტებით ერთჯერადი ზემოქმედებისას ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური ფუნქციური აქტივობის პერიოდში ეს დამოკიდებულება იცვლება. ინდოლალკილამინური სისტემის აფინურობა (მგრძნობელობა) ბევრად ურო მაღალია ნეირომედიატორების ნეირონალური უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორის (ამიტრიპტილინის) მიმართ, ვიდრე სეროტონინის ნეირონალური უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორის, ტრაზოდონის მიმართ.

განსხვავება დამოკიდებულია პერიფერიული და ცენტრალური სეროტონინერგული რეცეპტორების მგრძნობელობის ზღურბლზე და, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია ცირკადული ცვლილებების პერიოდთან.

მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა:

ჩატარებულია ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დიფერენცირებული შეფასება ამიტრიპტილინით, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედებით დატვირთვის სხვადასხვა ეტაპებზე.

ექსპერიმენტის პირობებში აღმოჩენილია მონოამინების სინთეზისა და მეტაბოლიზმის ცალკეული ეტაპების დამოკიდებულება სისხლის შრატში ამიტრიპტილინის თუ ტრაზოდონის კონცენტრაციაზე.

პირველადაა ნაჩვენები განსხვავება ანტიდეპრესანტების მოქმედებაში და ამ განსხვავების კავშირი ტვინის ინდოლალკილამინური სისტემის ცირკადული მდგომარეობის მიმდინარე მომენტთან.

ამგვარად, როგორც ინდივიდუალური ფორმით, ისე კომბინაციაში, შესაძლებელი გახდა ამიტრიპტილინისა თუ ტრაზოდონის ინექციის ოპტიმალური დროის განსაზღვრა. ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს თითოეული ანტიდეპრესანტის მონაწილეობა მათი მოქმედების ფარმაკოკინეტიკაში.

კვლევის შედეგების აპრობაცია

კვლევის ფრაგმენტები მოხსენებულია:

1. Regional meeting: "Financing mental and addictive disorders in Central Eastern Europe" (2001); Academy of Economic Studies. Bucharest.
2. Regional meeting: "Mental Health Economics and Psychiatric Practice Central Eastern Europe" (2002); International Center of Menthal Health. Milano, Italy.
3. Закавказский симпозиум по медико-биологическим наукам (2002). Тбилиси.

კვლევათა შედეგები ფართოდ იყო წარმოდგენილი ფსიქიატრიის ინსტიტუტის წლიურ სესიებზე, რესპუბლიკური ქრომატოგრაფიული ცენტრის სისტემატურ სემინარებზე 2001-2004 წლებში.

დისერტაცია რეკომენდირებულია საჯარო დაცვისათვის.

პუბლიკაციები დისერტაციის თემაზე:

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 ნაშრომი.

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა:

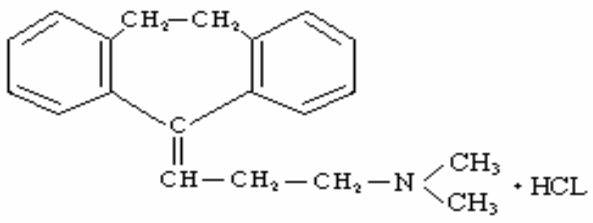
დისერტაცია წარმოდგენილია 138 ნაბეჭდ გვერდზე, მოიცავს შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, საკუთარ მასალასა და კვლევის მეთოდებს, კვლევათა შედეგების ანალიზს, დასკვნებს. დისერტაცია ილუსტრირებულია 20 ცხრილითა და 3 ქრომატოგრამით. გამოყენებული ლიტერატურის სია შეიცავს 151 წყაროს.

თავი I.

ლიტერატურის მიმოხილვა

ამიტრიპტილინი (Amitriptillinum)

5-(3-დიმეთილამინოპროპილიდენი)-10,11-დიჰიდროდიბენზოციკლოგეპტანის ჰიდროქლორიდი



სინონიმები: ამიზოლი, ამინეურინი, ამიროლი, ამიტონი, აპო-ამიტრიპტილინი, საპოტენი, ტრიპტიზოლი, ელიველი, Adepress, adepril, Amineurin, Amiprin, amirol, ***Amitriptiline***, Amizol, Apo-amitriptilin, Atryptal, Daprimen, Elatral, Elavil, Elivel, Enovil, Lantron, Laroxal, Laroxyl, Lentizol, Novotriptyn, Proheptadien, Rendomex, Saroten, Sarotex, Teperin, Triptizol, Triptopol, Triptyl, Trypanol, Triptizol და სხვ.

თეთრი კრისტალური ფხვნილი, კარგად იხსნება წყალში.

ამიტრიპტილინი (Amitriptillinum) წარმოადგენს ბაზურ ანტიდეპრესანტს, მედიატორული მონოამინების ნეირონალური უკუჩაჭერის ინჰიბიტორების ჯგუფიდან. თავისი აგებულებით წარმოადგენს ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტს. განსხვავდება იმიპრამინისაგან იმით, რომ აზოტის ატომი ტრიციკლური სისტემის ცენტრალურ ნაწილში ჩანაცვლებულია ნახშირბადის ატომით.

ამიტრიპტილინი წარმოადგენს ნეირომედიატორების ნეირონალური უკუჩაჭერის ზოგად ინჰიბიტორს. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად (М.Д.Машковский, Н.И. Андреева, А.И.Полежаев, 1983; С.Н.Маслов, 1995) ის ერთდროულად თრგუნავს ნორადრენალინის, დოფამინის, სეროტონინისა და სხვა ნეირომედიატორების უკუჩაჭერას, რაც იწვევს მათ დაგროვებას სინაფსურ ნაპრალში და მათი ფუნქციური აქტივობის ზრდას.

ამას გარდა, ამიტრიპტილინი ხასიათდება მაღალი ქოლინოლითური აქტივობითაც. მაო-ს ინჰიბირებას ის არ იწვევს.

მთელი რიგი ავტორების (Н.И. Андреева, В.В.Аснина, С.С. Либерман, 2000; Т.И.Шубина, В.П. Зайцева, 1988) მონაცემებით, პრეპარატი, მიღების შემდეგ სწრაფად და სრულად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. მისი ბიომისაწვდომობა მერყეობს 30-60% ფარგლებში. C_{max} – 2-7,7 საათია, $T_{1/2}$- 10-26 საათი. პრეპარატი ადვილად

გაივლის ჰემატოენცეფალურ ბარიერს. განიცდის ინტენსიურ ბიოტრანსფორმაციას ღვიძლში ორი აქტიური მეტაბოლიტის – ნორტრიპტილინისა და 10-ოქსიამიტრიპტილინის – წარმოქმნით, რომლებიც თირკმელების საშუალებით გამოიყოფა ორგანიზმიდან.

ამიტრიპტილინს გააჩნია გამოხატული თიმოანალეფსიური მოქმედება, რომელიც შეუღლებულია სწრაფ სედატიურ ეფექტთან. სრულად ხსნის რეზერპინის მადეპრიმირებელ ეფექტს, აძლიერებს სიმპათომიმეტური ნივთიერებების მოქმედებას (Г.Я.Авруцкий, И.Я. Гурович, С.Г.Зайцев, 1996).

კლინიკურ პრაქტიკაში მიღებულია ამიტრიპტილინის დანიშვნა ენდოგენური დეპრესიების დროს. ის განსაკუთრებით ეფექტურია შფოთვით-დეპრესიული მდგომარეობების დროს. პრეპარატი ამცირებს შფოთვის დონეს, აჟიტაციას და დეპრესიის სხვა სიმპტომებს. არ იწვევს ბოდვის, ჰალუცინაციებისა და სხვა პროდუქტიული სიმპტომატიკის გამწვავებას. გამოიყენება, აგრეთვე, ღამის ენურეზის შემთხვევაშიც (А.В.Андрющенко, 1998).

ამიტრიპტილინი ფართოდაა გამოყენებული ფსიქიატრიული და სომატური მედიცინის პრაქტიკაში. ხასიათდება კარგი ამტანობით. თუმცა, ძლიერი ქოლინოლითური ეფექტის გამო, ზოგ შემთხვევაში იწვევს პირის სიმშრალეს, გუგების გაფართოვებას, აკომოდაციის დარღვევას, შარდის გამოყოფის შეკავებას, ყაბზობას, აგრეთვე, ძილიანობას, თავბრუსხვევას, ხელების ტრემორს, პარესტეზიებს, არითმიას, ტაქიკარდიას, ალერგიულ რეაქციებს.

თავდაპირველად გამოითქვა ვარაუდი, რომ ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმში წამყვანი როლი ეკუთვნოდა ნორადრენერგული გადაცემის აქტივაციას. შემდგომში გაირკვა, რომ ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების მოქმედების მთავარ რგოლს წარმოადგენს ზემოქმედება ცენტრალურ სეროტონინერგულ პროცესებზე. ტრიციკლურ ანტოდეპრესანტებს სეროტონინის ნეირონალური უკუჩაჭერის დათრგუნვის უნარი შესწევთ (Н.И. Андреева, М.Д.Машковский, С.М.Головина, В.З.Горкин,1992; D. Abertethy, 1992).

დეპრესიის პათოგენეზში ცენტრალური სეროტონინერგული სინაფსური გადაცემის დეფიციტის მნიშვნელობა ეჭვს არ იწვევს. ამასთან დაკავშირებით,

ფსიქიატრიულ კლინიკაში ინტენსიურად იყენებენ პანტიდეპრესიულ პრეპარატებს, რომელთაც უნარი შესწევთ გამოიწვიონ ცენტრალური სეროტონინერგული პროცესების აქტივაცია. ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების მოქმედების შედეგად სინაფსურ ნაპრალში, მონოამინების ნეირონალური უკუჩაჭერის ბლოკირების გამო, აღინიშნება სეროტონინის დაგროვება.

სეროტონინის უკუჩაჭერის შედარებით ძლიერ ბლოკატორს წარმოადგენს ტრაზოდონი.

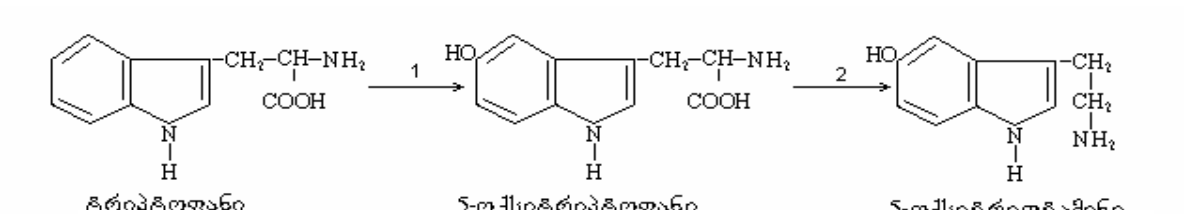
ფარმაკოლოგიური თვისებებითა და ნეიროქიმიური მოქმედებით ტრაზოდონი განსხვავდება ტიპიური ანტიდეპრესანტებისაგან. ტრაზოდონი არ ამცირებს რეზერპინის ეფექტს, ასუსტებს ფენამინის ცენტრალურ და ნორადრენალინის პერიფერიულ მოქმედებას. ამასთან ერთად, ტრაზოდონი აძლიერებს სეროტონონის წინამორბედის – 5-ოქსიტრიპტამინის ეფექტს და შერჩევითად აბლოკირებს სეროტონინის ნეირონალურ უკუჩაჭერას (В.В.Андреева, В.В.Аснина, С.С.Либериан, 2001).

პერორალურად მიღების შემდეგ, სრულად შეიწოვება. C_{max} – 1-2 საათია, $T_{1/2}$- 3-9 საათი. მეტაბოლიზდება ღვიძლში, გამოიყოფა ძირითადად შარდთან ერთად, უპირატესად არააქტიური მეტაბოლიტების სახით.

მიიღება პერორალურად, 0,071 და 0,15გ აბების, ან 1% ხსნარის სახით 5,0მლ-იან ამპულებში.

2. ტვინის სეროტონინერგული სისტემა

ინდოლალკილამინებს შორის, ადამინის ორგანიზმში უდიდესი მნიშვნელობა გააჩნია სეროტონის, ტრიფტამინსა და ზოგიერთ მათ წარმოებულს. ტრიფტოფანიდან სეროტონინის ბიოსინთეზი მიმდინარეობს ნაწლავების ენტეროქრომაფინულ უჯრედებში და ტვინის ქერქქვეშა ცენტრებში ქვემოთმოყვანილი რეაქციების შესაბამისად:



ტრიფტოფანი 5-ოქსიტრიფტოფანი 5-ოქსიტრიფტამინი

5-ოქსიტრიფტოფანის ბიოსინთეზში მნიშვნელოვან როლს არ ღებულობენ ფერმენტები, რომლებიც მონაწილეობენ თიროზინის სინთეზში და ღვიძლის მიკროსომების არასპეციფიური ჰიდროქსილაზა. დადგენილია, რომ ტრიფტამინი არ ექვემდებარება სეროტონინამდე ჰიდროქსილირებას (А.Ю. Буданцев, 1986; E.Daniel, M.Halatis, 1998). რეაქციის კატალიზატორს წარმოადგენს დეკარბოქსილაზა, რომელიც მრავალი ორგანოს ჰომოგენატების ხსნად ფრაქციაში გვხვდება და ხასიათდება ფართო სუბსტრატული სპეციფიურობით. ეს ფერმენტი არა მხოლოდ 5-ოქსიტრიფტოფანის დეკარბოქსილირების კატალიზატორია, არამედ აგრეთვე 3,4-დიოქსიფენილალანინისა და ჰისტიდინისაც.

ამას გარდა, 5-ოქსიტრიფტოფანს შეუძლია ტრანსამინირების რეაქციაში შევიდეს და წარმოქმნას 5-ოქსიინდოლპირუვატი, რომელის შემდგომში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავად გადაიქცევა. სეროტონინის ბიოსინთეზის სიჩქარე ლიმიტირებულია მთელი რიგი ბიოქიმიური რეაქციებით.

ტვინში სეროტონინის შემცველობის დაქვეითება დაკავშირებულია დიეტაში პირიდოქსინის ნაკლებობით. კლინიკაში, ტვინში 5-ოქსიტრიფტოფანის დეკარბოქსილირების პროცესის დარღვევა, როგორც ჩანს პარკინსონიზმის დროს გვხვდება (А.Ю. Буданцев,К.Н.Культас, 1995).

სეროტონინის ბიოსინთეზის სტიმულირების მიზნით ორგანიზმში შეყავთ 5-ოქსიტრიფტოფანი, რომელიც ადვილად აღწევს ტვინში ჰემატო-ენცეფალური ბარიერის გავლით. ამ დროს აღწერილი ორფაზიანი ფიზიოლოგიური ეფექტი (სედატიური მოქმედება, რომელსაც მალევე ცვლის აგზნება), როგორც ჩანს, განპირობებულია სეროტონინის სიჭარბით (დეკარბოქსილაზას არასპეციფიურობის გამო) იმ უბნებში, სადაც ჩვეულებრივ სხვა მონოამინებია ლოკალიზებული.

ინდოლალკილამინების სარეზერვო ფორმების წარმოქმნა ორგანიზმში ძალზე სწრაფად ხდება და, როგორც ჩანს, დიდი რაოდენობითაც. მაგალითად, თაგვების ორგანიზმში შეყვანილი სეროტონინის ნახევარი უკვე რამდენიმე წუთის შემდეგ შეკავშირებული ფორმით აღირიცხება.

სეროტონინის შეკავშირება უჯრედის ბიოქიმიურ კომპონენტებთან, წარმოადგენს რა თავისუფალი ინდოლალკილამინე-ბის ინაქტივაციის შექცევად

უმნიშვნელოვანეს გზას, ამავე დროს მისი ქსოვილოვან რეცეპტორებზე ზემოქმედების აუცილებელი წინაპირობაცაა.

ადამიანის ორგანიზმში სეროტონინი ადვილად გამოთავისუფლდება ქსოვილოვანი რეზერვებიდან, მაგალითად ძილიდან ღვიძილის მდგომარეობაში გადასვლის დროს. ამიტომ, სეროტონინის დონის ცვლილებას ცირკადული ხასიათი აქვს.

ნაწლავების ლორწოვანი გარსში სეროტონინის ქსოვილოვანი რეზერვები თავმოყრილია განსაკუთრებულად ენტეროქრომაფინული უჯრედების გრანულარულ სტრუქტურებში, სადაც ამ ამინს აკავებს ცილასთან შეკავშირებული ატფ. ტვინში სეროტონინი შებოჭილია გრანულებში, რომელთა გამოცალკევება მიტოქონდრიებისა და აცეტილქოლინისა და ქოლინესტერაზას შემცველი სინაფსური ვეზიკულებიდანაა შესაძლებელია. როგორც ჩანს, ფენილალკილამინების მსგავსად, სეროტონინი ქსოვილოვან რეზერვებში იმყოფება ნაწილობრივ არამდგრადი კომპლექსის, ხოლო ნაწილობრივ _ უჯრედის არაიდენტიფიცირებულ კომპონენტებთან შედარებით მდგრადი კავშირების სახით.

თრომბოციტებს სეროტონინის სარეზერვო ფორმების წარმოქმნის საკმაოდ დიდი შესაძლებლობა გააჩნიათ. თრომბოციტების დაშლისას, გამოთავისუფლდება სარეზერვო სეროტონინის (არა კატექოლამინების) მნიშვნელოვანი მასა. ადამიანის სისხლის შრატში აღმოჩენილია ჯერ კიდევ შეუსწავლელი მაღალმოლეკულური ფაქტორი, რომელიც აუცილებელია თრომბოციტების მიერ სეროტონინის, ორვალენტიანი მეტალების კათიონებთან კომპლექსის სახით, შეკავშირებისთვის.

ფიქრობენ, რომ ამ დროს სეროტონინი გადის უჯრედულ მემბრანაში ლიპიდური კომპონენტისა და კალციუმის იონის შემცველი კომპლექსის სახით (Y. Arnold, A. Murray, 1999).

ინდოლამინების სარეზერვო ფორმების წარმოქმნისა და დაშლის პროცესების დარღვევა, მნიშვნელოვანი როლი უკავია დაავადებათა ცალკეული სიმპტომების პათოგენეზში.

ინდოლალკილამინების სარეზერვო ფორმებზე მოქმედ ქიმიურ პრეპარატებს შორის პირველ ადგილზე იმყოფება რეზერპინი. ნაჩვენებია, რომ რეზერპინი და

რაუვოლფიას სხვა ალკალოიდები ხელს უწყობენ სეროტონინის სარეზერვო ფორმებიდან გამოთავისუფლებას (Т. Биликевич, 1997).

ორგანიზმში შეყვანილი რეზერპინი გამოდევნის სეროტონინს სარეზერვო ფორმებიდან, ქმნის მისი დეზამინირების გაძლიერების პირობას (W. Shenic, 1999).

α-მეთილმეტათიროზინით წინასწარ დამუშავებულ თაგვებში (რაც იწვევს კათექოლამინების ქსოვილოვანი რეზერვების შერჩევით განლევას) რეზერპინის შეყვანა, თავის ტვინის ქსოვილებში სეროტონინის კონცენტრაციის დაქვეითების საშუალებას იძლევა, ჩვეულებრივ, ამ მოვლენის თანამდევი ნორადრენალინისა და დოფამინის შემცველობის შემცირების გარეშე. ამ შემთხვევაში სეროტონინი სედატიურ ზემოქმედებას ახდენს. მონოამინოქსიდაზის ინჰიბიტორები, ასეთი ექსპერიმენტების პირობებში, არ იწვევენ რეზერპინის მოქმედების შექცევას. ეს ფაქტები მიუთითებს ურთიერთკავშირზე რეზერპინის სედატიურ მოქმედებასა და ტვინში სეროტონინის კონცენტრაციის შემცირებას შორის.

ზოგიერთი ამინები _ მაგალითად, ადრენალინი, ნორადრენალი-ნი, ჰისტამინი – გამოდევნიან სეროტონინს ქსოვილოვანი რეზერვებიდან. თირამინი და გუანეტიდინი, ადვილად გამოათავისუფლებენ კატექოლამინებს რეზერვული ფორმებიდან, არ ზემოქმედებენ შეკავშირებული სეროტონინზე, რაც მიუთითებს ქსოვილების ბიოქიმიურ კომპონენტებთან შეკავშირებული ფენილ- და ინდოლალკილამინების განსხვავებულ თვისებებზე. სარეზერვო ფორმებიდან 5-ოქსიინდოლების ენდოგენურ წარმოებულთა გამოთავისუფლება წარმოადგენს α-მეთილ-დოფას მოქმედების ერთ-ერთ გამოხატულებას (А. М. Жарковский, Т.А. Жарковская, 1996; G. Breese, R.Mellerant, 2001).

სარეზერვო ფორმებიდან გამოთავისუფლებული ინდოლალკილ-ამინები სწრაფად განიცდიან ცვლით გარდაქმნებს. ტვინში სეროტონინის ნახევრადდაშლის პერიოდი სულ რამდენიმე წუთს შეადგენს.

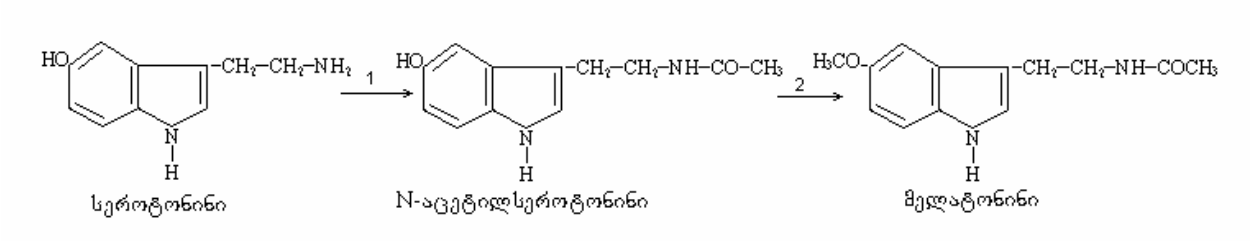
სეროტონინის ფიზიოლოგიური (ბიოქიმიური) გარდაქმნის ძირითად გზას წარმოადგენს ჟანგვითი დეზამინირება, რომლის კატალიზატორი მონოამინოქსიდაზაა. ამ რეაქციის პროდუქტები – მეტად ლაბილური ალდეჰიდები – ადვილად განიცდიან ფერმენტულ დაჟანგვას შესაბამის მჟავებამდე. სეროტონინის

ცვლის საბოლოო პროდუქტს წარმოადგენს 5-ოქსიინდოლძმარმჟავა (J. Arnold, H. Knapp, 1999).

მეთილის ჯგუფების წყაროს წარმოადგენს S-ადენოზილმეთიონინი; ფერმენტის აქტიობას თრგუნავს იმიპრამინი და ამინაზინი.

L-ტრიფტოფანითა და მეთიონინით დატვირთვა, რომლებიც შესაძლებელია განვიხილოთ N-მეთილირებული ინდოლალკალამი-ნების წინამორბედებად, იწვევს ცვლილებებს ქცევაში.

შედარებით ნაკლებადაა შესწავლილი სეროტონინის N-აცეტილაზა – ფერმენტი, რომელიც ოქსიინდოლამინების O-მეთილტრანსფერაზასთან კომბინაციაში წარმოადგენს მეთიონინის (5-მეთოქსი-N-აცეტილტრიპტამინის) ბიოსინთეზის რეაქციის კატალიზატორს.



რეაქციის (S-ადენოზილმეთიონინი, N-აცეტილსეროტონინი – O-მეთილტრანსფერაზა) კატალიზატორი ფერმენტი აღმოჩენილია მხოლოდ ჯალღუზისებური სხეულის (ეპიფიზის) ქსოვილში. ამ ჯირკვალში წარმოებული მელათონინი ხვდება სისხლის მიმოქცევის სისტემაში და მძლავრ ზემოქმედებას ახდენს პერიფერიულ ორგანოებზე (M. David, 2000).

სეროტონინის O-მეთილირება, როგორც ჩანს, არ წარმოადგენს მისი ფიზიოლოგიური ინაქტივაციის გზას; ის არათუ ამცირებს, არამედ პირიქით, აძლიერებს 5-ოქსიტრიფტამინის ცენტრალურ მოქმედებას.

სეროტონინი და 5-ოქსიინდოლძმარმჟავა ორგანიზმში რეაქციაში შედის გლიცინთან ან გლუკურონის მჟავასთან, აგრეთვე გოგირდმჟავასთან. მიჩნეულია, რომ სეროტონინზე შესაძლებელია იმოქმედოს ცერულოპლაზმინმა, ფერმენტულმა

სისტემამ, რომელიც ახდენს ინდოლალკილამინების ჰეტეროციკლური ბირთვის მე-6 მდგომარეობაში და, შესაძლებელია, სხვა ფერმენტების ჰიდროქსილირებას.

მკვლევარების განსაკუთრებული ყურადღება ინდოლალკილამი-ნების ცვლის მოშლისადმი აღძრულია დეპრესიების პათოგენეზის ე.წ. "სეროტონინული ჰიპოთეზით". მიუხედავად იმისა, რომ სისხლში სეროტონინისა და შარდში 5-ოქსიტრიპტოფანის კონცენტრაციების დადგენამ, აგრეთვე ასეთ ავადმყოფებზე 5-ოქსიტრიფტოფანის გავლენის შესწავლამ ეს თეორია არ დაადასტურა, კავშირის არსებობა ტვინში სეროტონინის (და სხვა ბიოგენური ამინების) ცვლის დარღვევასა და დეპრესიებს შორის ეჭვს არ იწვევს (F. Donald, M. Zitrin, 2000).

დიაგნოსტირებისათვის დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა ენიჭება სეროტონინის დეზამინირების სტიმულირებას (5-ოქსიინდოლძმარმჟავას ექსკრეციის მიხედვით). გაურკვეველი რჩება შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას მაღალი შემცველობის (48 მგ-მდე დღე-ღამეში, 2-10 მგ-ს ნაცვლად) მიზეზი და მნიშვნელობა, ე.წ. ჰიპერტოქსიკური, ანუ ფატალური კატატონიის (შიზოფრენიის განსაკუთრებული ფორმის) დროს, რომელიც ავადმყოფთა სწრაფ სიკვდილს იწვევს, აგრეთვე დეპრესიების ცალკეული ფორმებისას (В.М.Морозов,1977; S. Baretty, 2000).

შემდგომ კვლევას მოითხოვს ინდოლალკილამინების N-მეთილირების რეაქციის დარღვევის არსებობისა და შესაძლო მნიშვნელობის საკითხი.

ამჟამად, ინდოლალკალამინების ცვლის პროცესებზე ზემოქმედების მიზნით, ჩვეულებრივ მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორებს იყენებენ. მონიშნული სეროტონინის გამოყენებით ჩატარებულ ცდებში ნაჩვენებია, რომ მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორებს უნარი შესწევთ გაახანგრძლივონ ორგანიზმში შეყვანილი ინდოლალკილამინების ბიოლოგიური ნახევრადდაშლის პერიოდი, გაზარდონ მათი კონცენტრაცია ქსოვილებში. ტრიფტამინის ექსკრეციის განსაზღვრა, იზოკარბოქსიდაზას ან პარგილინის მიღების შემდეგ ნაწლავების ლორწოვანი გარსის ბიოფსირებულ მონაკვეთებში ფერმენტული აქტივობის გაზომვის შედეგები ერთმნიშვნელოვნად ამტკიცებენ, რომ მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორების თერაპიული დოზები ამუხრუჭებენ ამ ფერმენტის აქტივობას ადამიანის ორგანიზმში. ადამიანის ქსოვილების ამინოქსიდაზები განსაკუთრებით მგრძნობიარენი არიან

ინჰიბიტორების ზემოქმედებისადმი. მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები ასევე თრგუნავენ რეზერპინის შეყვანით გამოწვეულ მონოამინების გამოთავისუფლებას ქსოვილოვანი რეზერვებიდან (Н.И.Андреева, В.В. Аснина, С.С. Либерман, 2000).

მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორების მოქმედების ფონზე, ტრიფტოფანით ერთხელობრივი დატვირთვა ან კვების პროდუქტებთან ერთად ტრიფტოფანის ორგანიზმში მოხვედრა ადამიანებში იწვევს ჰიპერრეფლექსიას, ცნობიერების აღრევას და სხვა მოვლენებს, რომლებიც ეთილის ალკოჰოლით თრობის სიმპტომებს მოგვაგონებს. ამ მოვლენათა განვითარების მიზეზად თვლიან ტვინში სეროტონინისა და ტრიფტამინის კონცენტრაციის ზრდას (P. Stork, C. Harbissn, 2000).

შემდგომი კვლევებისათვის დიდ ინტერესს წარმოადგენენ მონოამინოქსიდაზას ინჰიბიტორები, რომლებიც შერჩევითად ზემოქმედებენ სწორედ ინდოლალკილამინების დეზამინირებაზე. ჰარმინი – მონოამინოქსიდაზას მძლავრი ინჰიბიტორი – რომელსაც სმენითი ჰალუცინაციების გამოწვევის უნარი შესწევს, 1000-ჯერ უფრო ძლიერ თრგუნავს სეროტონინის დეზამინირებას, ვიდრე თირამინი. ანალოგიური, თუმცა სხვადასხვა მონოამინების დეზამინირების პროცესზე ნაკლებ მკვეთრად გამოხატული ზემოქმედებით ხასიათდებიან სინთეზური, ციკლური ანტიდეპრესანტები (G. Barrows, 1991).

ანტიდეპრესანტების მნიშვნელოვან ნაწილს გააჩნია სეროტონინული ანტაგონისტების გამოხატული აქტიობა (J. Shildkavt, 2000). მაგრამ, ამას გარდა მრავალი მათგანი ეფექტურად თრგუნავს ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერას ნერვული დაბოლოებების მიერ, ანუ ხელს უწყობს ოქსიტრიფტოფანის მოქმედი კონცენტრაციის ზრდას. ანტიდეპრესანტების ეს თვისებები განსაზღვრავენ თავის ტვინის სეროტონინულ რეცეპტორებზე ამ შენაერთების ქრონიკული ზემოქმედების წინააღმდეგობრივ ხასიათს. მოქმედების ხასიათი დამოკიდებულია ანტიდეპრესანტის კონკრეტულ თვისებებზე, შეყვანის ვადებსა და მასალაზე.

ამიტრიპტილინის ქრონიკული მოხმარებისას, ^{3}H-OT (C_1-რეცეპტორები) სპეციფიური ბმის ადგილების კონცენტრაციის შემცირება ვირთაგვის ტვინის ქერქის მემბრანებში აღინიშნება პრეპარატის შეყვანიდან მხოლოდ ორი კვირის შემდეგ. უკვე მეოთხე კვირისათვის ეს ეფექტი ქრება და მისი განახლება აღინიშნება ექსპერიმენტის

მხოლოდ მეთორმეტე კვირისათვის. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ მედიკამენტის მოქმედების პირველ სტადიაზე აღინიშნება C_1-რეცეპტორების ადაპტაცია. შემდგომში, ოქსიტრიფტოფანის ექსტრაუჯრედული კონცენტრაციის ზრდის გავლენით, ვითარდება ამ რეცეპტორების კომპენსატორული ცვლილება. არ არის გამორიცხული, რომ სწორედ აღნიშნული დინამიკის არსებობა (С.А.Борисенко, Ю.В. Буров, 1996) წარმოადგენს სხვადასხვა ავტორების მონაცემებში არსებული წინააღმდეგობის მიზეზს (B. Thomas, H. Simpson, 2000). ყველაფერი ეს ნიშნავს, რომ ანტიდეპრესანტებს, ხანგრძლივი გამოყენებისას, ძალუძთ C_1-რეცეპტორების თვისებების შეცვლა (М.А.Беленкий, 1993). მთელი რიგი ავტორების მონაცემები მიუთითებს ამ რეცეპტორების მოდულაციის საინტერესო შესაძლებლობაზე არა მათი კონცენტრაციის, არამედ მათი აფინურობის ცვლის ხარჯზე. ნაჩვენებია, რომ ორი კვირის განმავლობაში ამიტრიპტილინის შეყვანა, ^{3}H-OT–ს ადსორბციის იზოთერმაში, სკეტჩერდის კოორდინატებში ტეხილის გაჩენას იწვევს. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, ამიტრიპტილინის ქრონიკული ზემოქმედება იწვევს სეროტონინის C_1-რეცეპტორების ორი განსხვავებული სუბპოპულაციის გაჩენას ვირთაგვას თავის ტვინის ქერქში. პირველ სუბპოპულაციას გააჩნია ნაკლები სიმკვრივე, სამაგიეროდ უფრო მაღალი აფინურობა, ვიდრე საწყისს. მეორე სუბპოპულაცია ნაკლებ განსხვავდება საწყისისაგან კონცენტრაციით, გააჩნია ნაკლები აფინურობა, ვიდრე საკონტროლოს. თუ დავუშვებთ, რომ “მაღალაფინური” C_1-რეცეპტორები არ არიან შეჭიდული ადენილატციკლაზასთან, სავარაუდოა, რომ მათი ფუნქცია მდგომარეობს ჭარბი ოქსიტრიფტოფანის მაღალაფინურ შეკავშირებაში, რამაც უნდა გამოიწვიოს სეროტონინერგული გადაცემის სტაბილიზაცია სინაფსურ ნაპრალში ოქსიტრიფტოფანის მაღალი შემცველობის პირობებში (B.Thomas, H. Simpson, 2000). ვირთაგვებში დეპრესიისმაგვარი მდგომარეობის განვითარებას თან სდევს თავის ტვინში C_1-რეცეპტორების კონცენტრაციის ზრდა. ამ პირობებში, ამიტრიპტილინის შეყვანა აქვეითებს C_1-რეცეპტორების კონცენტრაციას საკონტროლო დონემდე. ერთ-ერთი ვარაუდი, რომელიც ამასთან დაკავშირებით წარმოიშობა იმაში მდგომარებს, რომ ანტიდეპრესანტებს შეუძლიათ C_1-

რეცეპტორების შემცველობის ნორმალიზება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როდესაც მისი კონცენტრაცია აღემატება ნორმალურს.

ფრონტალურ ქერქში ^3H - სპიპერონის სპეციფიური მაღალაფინური ბმის ადგილები, რომლებიც კლასიფიცირდება, როგორც სეროტონინური C_2-რეცეპტორები, როგორც ჩანს უფრო აქტიურადაა ჩართული ანტიდეპრესანტების ქრონიკულ ზემოქმედებაში. ნაჩვენებია, რომ ამიტრიპტილინი, ნორტრიპტილინი (T.Thompson, M. Moran, A. Nies, 2000) ორკვირიანი გამოყენების შემდეგ მნიშვნელოვნად ამცირებს ^3H – სპიპერონის ბმას ვირთაგვას ფრონტალური ქერქისა და ჰიპოკამპის მემბრანებთან. მოცემულ შემთხვევაში აღინიშნება რეცეპტორების რედუქცია და არა მემბრანებში დარჩენილი პრეპარატის გავლენა, ვინაიდან ნეიროლეფსიური პრეპარატი ქლორპრომაზინი, სეროტონინური C_2-რეცეპტორების ძლიერი ანტაგონისტი, ქრონიკული მოხმარებისას იმავე პირობებში არ ცვლის ამ სამიზნეებს. იმის გათვალისწინებით, რომ ამიტრიპტილინი წარმოადგენს სეროტონინური C_2-რეცეპტორების ანტაგონისტს (E. Usbin, 2000), ქრონიკული მოხმარებისას, მან უნდა გამოიწვიოს ამ რეცეპტორების ჰიპერმგრძნობელობა. სავარაუდოა, რომ C_2-რეცეპტორების სინამდვილეში აღნიშნული სუბმგრძნობელობა გამოწვეულია სინაფსურ ნაპრალში ოქსიტრიფტოფანის კონცენტრაციის ქრონიკული ზრდით. თუმცა, ტეტრაბენაზინი, რომელიც ზრდის ექსტრაუჯრედული ოქსიტრიფტოფანის კონცენტრაციას და იწვევს დეპრესიისმაგვარ მდგომარეობას ვირთაგვებში, ზრდის სეროტონინული C_2-რეცეპტორების კონცენტრაციას ფრონტალურ ქერქში, ხოლო ქლორიმიპრამინის ქრონიკული მოხმარება იწვევს ამ მაჩვენებლის ნორმალიზაციას (J. Shieldkraut, 2000). ამგვარად, წარმოდგენა ექსტრაუჯრედული სეროტონინის გადამწყვეტი როლის შესახებ C_2-რეცეპტორების სუბმგრძნობელობის ჩამოყალიბებაში, როგორც ჩანს, ზედმეტად გამარტივებულია. საფუძველსმოკლებული არ არის ვივარაუდოთ C_2-რეცეპტორების სინაფსგარე ლოკალიზაცია (E. Wichelson, 2000). ამას გარდა, Raphe-ს თერმული დაზიანება, რაც (А.Ю. Буданцев, 1986) იწვევს ოქსიტრიფტამინისა და იმიპრამინული რეცეპტორების თანაბარ შემცირებას ქერქში, არ აისახება C_2-რეცეპტორების სიმკვრივეზე ამიტრიპტილინის გავლენაზე.

არსებული მონაცემები საშუალებას იძლევა დავასკვნათ, რომ ანტიდეპრესანტების ქრონიკულმა გამოყენებამ შესაძლებელია გამოიწვიოს სეროტონინული C_1 და C_2-რეცეპტორების სუბმგრძნობელობა. თუმცა საკითხი ამ ცვლილებათა მექანიზმების, ისევე როგორც ამ ტიპის მოდულაციის უნივერსალობის შესახებ ანტიდეპრესანტების ქრონიკული ზემოქმედებისას ღიად რჩება (А. В. Еременко, Н.А. Авдулов, С.А. Шолохов, 1996; А.Д.Зурабашвили, 1988; G. Siggins, 1998).

ანტიდეპრესანტების, პრე- და პოსტსინაფსურ სეროტონინერგუ-ლი მედიაციის მექანიზმებზე, მოქმედებისადმი მიძღვნილი ნაშრომების რაოდენობა ძალიან დიდია.

დეტალურადაა განხილული სხვადასხვა ანტიდეპრესანტების მოქმედება ცენტრალურ სეროტონინერგულ პროცესებზე, აგრეთვე კავშირი ტვინის სეროტონინერგული სისტემების აქტივობასა და დეპრესიებს შორის. Aაშკარაა, რომ ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტების შედეგების მრავალშრიანობა და კლინიკური გამოკვლევების წინააღმდეგობრივი მონაცემები მრავალი ფაქტორითაა განპირობებული. ამთგან მთავარია – ანტიდეპრესანტების ქრონიკული და მწვავე მოქმედების განსხვავებული ეფექტები და ფაქტების ამ ორი ჯგუფის შეპირისპირების დაუშვებლობა; სხვადასხვა ტიპის სეროტონინული რეცეპტორების არსებობა, ტვინის სტრუქტურებში განსხვავებული ლოკალიზაციით და ანტიდეპრესანტების ზემოქმედებით მათი მახასიათებლების სხვადასხვაგვარი ცვლილება; ანტიდეპრესანტების, დოზაზე და ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე დამოკიდებული, არაერთმნიშვნელოვანი ზემოქმედება (Ю.В.Гольдблат, И.П. Лапини, 1996) სეროტონინერგული რეცეპტორების პრე- და პოსტსინაფსურ პროცესებზე; რთული მედიატორთაშორისი ურთიერთობა (H.Alexsander, M.Perell, 2001), ოქსიტრიფტოფანის მექანიზმების გაშუალებული ცვლილება მოდულატორებისა და კომედიატორების ხარჯზე.

მიჩნეულია, რომ თრომბოციტის მემბრანაში ოქსიტრიფტოფანის ტრანსპორტი, ცენტრალურ სინაფსებში მედიატორის გადატანის იდენტურია. დეპრესიულ პაციენტებში სეროტონინის გადატანის აქტიობა (V_{max}), მნიშვნელოვნადაა დაქვეითებული, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. თრომბოციტების მემბრანის ტრანსმიტერთა აფინურობა (K_m) არ განსხვავდება ჯანმრთელ და ავადმყოფ

ადამიანებში (G. Ashropt, 2000). ამოტრიპტილინის სამკურნალო კურსის (4 კვირა) გავლენით, ოქსიტრიფტოფანის ტრანსპორტის მაჩვენებელი (V_{max}) არ შეიცვალა, ხოლო ტრანსმიტერის აქტიობა სარწმუნოდ გაიზარდა (K_m მკურნალობამდე უდრიდა 0,60±0,09 მკმ, ხოლო მკურნალობის შემდეგ შეადგინა 2,65±0,64). დადგენილია მაღალი კორელაციური დამოკიდებულება პლაზმაში ამიტრიპტილინის კორელაციასა და K_m-ის ცვლილებას შორის. არ არსებობს კორელაცია ამიტრიპტილინისან მისი მეტაბოლიტის ნორტრიპტილინის კონცენტრაციასა და V_{max} დონეს შორის (S. Barrety, 2000; G Corona, B.Bonferony, 1996). არ არის დადგენილი კორელაცია კლინიკური ეფექტის გამოხატულობასა და სეროტონინის სატრანსპორტო სისტემას შორის.

ტრაზოდონს სხვა თვისებები გააჩნია: ის სარწმუნოდ ზრდის ოქსიტრიფტოფანის ტრანსპორტს თრომბოციტების მემბრანებში, ანუ ამ პროცესზე "მანორმალიზებელი" გავლენა აქვს. ეს გამოკვლევები, უთუოდ, ასახავენ სეროტრონინის პერიფერიული ტრანსპორტის პროცესებს და აქედან შეუძლებელია დასკვნების გამოტანა ცენტრალურ სეროტონინერგულ სისტემებში განვითარებული ანალოგიური პროცესების შესახებ. თუმცა, ნეიროქიმიური კვლევების გამოცდილება საშუალებას იძლევა მაღალი ალბათობით ვივარაუდოთ სეროტონინის უკუჩაჭერის პროცესების ერთმიმართული ცვლილებები ცენტრალურ და პერიფერიულ სატრანსპორტო სისტემებში (H. Dennis, J. David, 2000).

გამოკვლევათა დიდი ნაწილი მიუთითებს, რომ არ არსებობს კორელაცია სეროტონინის უკუჩაჭერის პროცესებზე ციკლური ანტიდეპრესანტების მაინჰიბირებელ გავლენასა და მათ თერაპიულ ეფექტს შორის. ამიტომ, ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმების შესწავლისას ძირითად ყურადღებას პრე- და პოსტსინაფსურ პროცესებზე გავლენას აღარ აქცევენ. ოქსიტრიფტოფანის აგონისტებზე ანტიდეპრესანტების მოქმედების ეფექტების შეფასებისას (М.С.Витгергауз, 1986) გამოვლენილია, რომ მთელი რიგი ანტიდპრესანტებისა (იმიპრამინი, ამიტრიპტილინი, ტრაზოდონი) ანტისეროტონინურ ზემოქმედებას ავლენენ.

ანტოდეპრესანტების უმრავლესობა, მწვავე ზემოქმედებისას თრგუნავენ სეროტონინის სინთეზის წინამორბედისა (5-ოქსიტრიფტოფანის) და სეროტონინური პოსტსინაფსური რეცეპტორების სხვა აგონისტების მოქმედებას.

არსებითია, რომ ანტისეროტონინური ეფექტი (პოსტსინაფსური რეცეპტორების ბლოკირება) გამოვლინდება ანტიდეპრესანტების მნიშვნელოვნად მცირე დოზების (კონცენტრაციების) შემთხვევაში, ვიდრე მათი მაინჰიბირებელი გავლენა უკუჩაჭერის პროცესზე.

ქრონიკული შეყვანისას (4 კვირა) ანტიდეპრესანტები ავლენენ სეროტონინური რეცეპტორების აგონისტების ეფექტის პოტენცირებას. ამიტრიპტილინი (А. Вольтера, Н. Брунелли, Х. Рананьи, 1996) მნიშვნელოვნად აძლიერებს 5-მეტოქსი - N, N-დიმეთილტრიფტამინის ეფექტს. ეს ფაქტები სეროტონინური რეცეპტორების მგრძნობელობის ცვლილებაზე მიუთითებენ. ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორები (В. В. Горкинб 1989), რომლებიც მწვავე ზემოქმედებისას ახდენენ პოსტსინაფსური რეცეპტორების აქტივაციასთან დაკავშირებული მოვლენების პოტენცირებას, ამ უკანასკნელთა ქრონიკული მოხმარებისას მსგავს ეფექტებს არ ავლენენ.

ოქსიტრიფტოფანის რეცეპტორების პოსტსინაფსურ აქტივაციაზე ანტიდეპრესანტების ქრონიკული ზემოქმედების გამაძლიერებელი ეფექტი გამოვლინდება ანტიდეპრესანტების შეყვანის შეწყვეტიდან 24-48 საათის შემდეგ. თუ ტესტირება ტარდება ამიტრიპტილინის უკანასკნელი დოზის ინექციიდან 1-18 საათის შემდეგ, გამოვლინდება ანტიდეპრესანტის მოქმედების მხოლოდ მაბლოკირებელი ეფექტი. შესაბამისად, სეროტონინერგული რეცეპტორების რეაქტიულობის გაძლიერება ანტიდეპრესანტების ქრონიკული შეყვანის შეწყვეტის შემდეგ, შესაძლებელია ინიღბებოდეს ამ რეცეპტორებზე ანტიდეპრესანტის პირდაპირი მაბლოკირებელი ეფექტით. კლინიკის პირობებში, როდესაც ანტიდეპრესანტი ინიშნება წყვეტილად, ინტერვალებით, რომლებიც უზრუნველყოფენ პრეპარატის სტაბილურ კონცენტრაციას, ანტიდეპრესანტის სეროტონინური რეცეპტორების მაბლოკირებელი ეფექტი შეიძლება ჭარბობდეს.

ოქსიტრიპტოფანის რეცეპტორების ჰიპერმგრძნობელობის გამოვლინება დამოკიდებულია პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის დაქვეითების გრადიენტზე.

რადიოლიგანდური ბმის მეთოდი საშუალებას იძლევა შეფასდეს ციკლური და ატიპიური ანტიდეპრესანტების აფინურობა C_1 და C_2 სეროტონინურ რეცეპტორებთან. ზოგადად, ანტიდეპრესანტები უფრო ადვილად უკავშირდებიან C_2 რეცეპტორებს, ვიდრე C_1-ს. თუმცა ოქსიტრიფტოფანის რეცეპტორებისადმი აფინურობის ზოგადი დონე მაღალი არ არის, ამიტრიპტილინის გამოკლებით (И.А.Гольдовская, 1997).

არ არის გამოვლენილი კორელაცია სხვადასხვა ანტიდეპრესანტების სეროტონინულ რეცეპტორებთან აფინურობასა და მათ კლინიკურ ეფექტს შორის. კორელაციურმა მატრიცებმა ანტიდეპრესანტების დიდი სერიისათვის, "ანტისეროტონინური" ტესტების რიგში მათი აქტიურობის მიხედვით (^{3}H- LSD, ^{3}H–OT შეკავშირების ინჰიბირება, d-LSD და 5–OT განპირობებული "შერხევების" ინჰიბირება, OT-ით გამოწვეული, იზოლირებული საშვილოსნოს შეკუმშვათა დათრგუნვა, ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის დათრგუნვა) უმაღლესი კორელაცია გამოავლინეს ანტიდეპრესანტების პოსტსინაფსური ეფექტების მიხედვით. არ აღინიშნება კორელაცია უკუჩაჭერის პრესინაფსურ მექანიზმებზე მოქმედებასთან.

სეროტონინური რეცეპტორების აქტივაციის გამოვლინებები დაკავშირებულია C_2 რეცეპტორებთან. ანტიდეპრესანტების სხვადასხვა ტიპები ქრონიკული მოხმარებისას იწვევენ სეროტონინური რეცეპტორების ადაპტიურ ცვლილებებს. ანტიდეპრესანტების უმრავლესობა იწვევს C_2 (მაგრამ, არა C_1) რეცეპტორების რაოდენობის შემცირებას, რაც ასოცირდება C_2 სუბმგრძნობელობის განვითარებასთან. თუმცა, ქცევითი ტესტები და ელექტროფიზიოლოგიური დაკვირვებები მიუთითებენ სეროტონინური რეცეპტორების ჰიპერმგრძნობელობის განვითარებაზე ანტიდეპრესანტების ქრონიკული გამოყენების შემთხვევაში: აღინიშნება აგონისტების რეაქციათა პოტენცირება, ძლიერდება ამიგდალასა და ჰიპოკამპის ცალკეული ნეირონების რეაქცია სეროტონინის იონოფორეზულ აპლიკაციაზე.

ამ ფაქტების ფუნქციური მნიშვნელობა ბუნდოვანია, ვინაიდან არსებობს ცენტრალური სეროტონინური რეცეპტორების სამი ტიპი. ელექტროფიზიოლოგიური მონაცემების მიხედვით, ერთი ტიპი განეკუთვნება შემაკავებელ პოსტსინაფსურ

რეცეპტორებს. სწორედ ამ რეცეპტორების მგრძნობელობა იზრდება სეროტონინის იონოფორეზული აპლიკაციისადმი ციკლური ანტიდეპრესანტების ქრონიკული გამოყენების შემთვევაში. თუმცა, ადაპტაციური ცვლილებები რეგიონალურია და გამოვლინდება ამიგდალაში, ჰიპოკამპის პირამიდულ ნეირონებში, მაგრამ არა ქერქში. სეროტონინული რეცეპტორების მეორე ტიპი მამოდულირებელი გავლენით ხასიათდება: ზრდის პოსტსინაფსური ნეირონების აგზნებადობას. ამ რეცეპტორების აქტივაციის გამაადვილებელი გავლენა სახის ნერვის მოტონეირონებზე ძლიერდება ციკლური ანტიდეპრესანტების ქრონიკული შეყვანისას. სეროტონინული რეცეპტორების მესამე ტიპი აკონტროლებს მოქმედების პოტენციალის გენერაციას ნეირონების სხეულებში, კერძოდ raphe-ს ბირთვებში. ეს რეცეპტორები განლაგებულია სეროტონინშემცველი ნეირონების სხეულებზე. ამ რეცეპტორების აქტივობა, ციკლური და ატიპიური ანტიდეპრესანტების ქრონიკული შეყვანისას არ იცვლებოდა (С.Н. Мосолов, 1998).

ანტიდეპრესანტების ქრონიკული გამოყენებისას ცენტრალურ სეროტონინერგულ სისტემებში განვითარებული ადაპტური ცვლილებები, ზოგადო ფორმით შეიძლება განიმარტოს როგორც რეცეპტორების სუბმგრძნობელობის განვითარება, როგორც ნეირომედიაციის სტაბილიზაცია და რედუქცია (F. Bloom, 2001). შეუძლებელია ოქსიტრიფტოფანის მედიაციაზე ანტიდეპრესანტების გავლენის ერთმნიშვნელოვანი კვალიფიცირება, მათი, ამ ურთულეს სისტემის რომელიმე ერთ-ერთ რგოლზე, გავლენის პოზიციიდან.

დიდი სხვაობა მონაცემებში სხვადასხვა ანტიდეპრესანტების პრე- და პოსტსინაფსურ პროცესებზე ზემოქმედების შესახებ, ურთიერთგამომრიცხავი განმარტებები ანტიდეპრესანტების სეროტონინერგული მედიაციის პროცესებზე უშუალო ზემოქმედების პოზიციიდან - ახალი ჰიპოთეზების აღმოცენების მიზეზი გახდა (G.Ashcropt, D.Ecclestion, L.Murray, 1992). სეროტონინერგულ ტერმინალებში, ოქსიტრიპტოფანის გარდა, სხვა, პეპტიდური ბუნების, მოდულატორების ან კო-ტრანსმიტერების არსებობის შესახებ მონაცემების საფუძველზე გამოითქვა ჰიპოთეზა, რომ ანტიდეპრესანტებს სეროტონინშემცველ ტერმინალებში შეუძლიათ კომედიატორებისათვის განსაკუთრებული, პრესინაფსური რეცეპტორების

გააქტივება. ეს გავლენას ახდენს მედიატორის (მოდულატორის) გამოთავისუფლების დონესა და მის აქტივობაზე სეროტონინული რეცეპტორების უბანში, რაც თავის მხრივ წარმოადგენს C_2-რეცეპტორების რაოდენობის რეგულირების მიზეზს.

უჯრედშიდა პასუხის ცვლილებისათვის (ადენილატციკლაზა - ცამფ), აუცილებელი არაა მედიატორის გამოყოფასთან, რეცეპტორზე მის განმეორებით გავლენასა და მგრძნობელობის შეცვლასთან დაკავშირებული ზემოქმედება. ადენილატციკლაზური სისტემის მგრძნობელობის დაქვეითება შესაძლებელია ისეთი კომედიატორის (მოდულატორის) ზემოქმედების შედეგი იყოს, რომლის ეფექტიც არ არის დაკავშირებული სპეციფიურ (ამ სისტემისათვის) რეცეპტორთან. ამიტრიპტილინის ქრონიკული შეყვანა თრგუნავს ოქსიტრიფტოფანდამოკიდებული ადენილატციკლაზას აქტიობას ჰიპოკამპში, მაგრამ ამასთან ერთად არ იცვლება ^{3}H–OT-ს შეკავშირების მახასიათებლები (S. Classia, 2000). ცნობილია, რომ სუბსტანცია P (10^{-8}M) ამცირებს აფინურობას და ზრდის ^{3}H–OT-ს ბმის უბნების რაოდენობას ზურგის ტვინის მემბრანებში, ამცირებს C_2-რეცეპტორების აფინურობას, ხელს უშლის ^{3}H–OT-ს შეკავშირების აფინურობის ცვლილებას.

ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის მოლეკულურ სისტემაში პოსტულირდება მარეგულირებელი მონაკვეთი, რომელიც შეუღლებულია ტრანსმიტერის ოქსიტრიპტოფანის შემაკავშირებელ უბანთან, რომელიც აქტივირდება ენდოგენური რეგულატორით და შესაძლებელია ამიტრიპტილინის ბმის უბანს წარმოადგენდეს. ანტიდეპრესანტების ზემოქმედებამ ფოსფოლიპიდების მეთილირების პროცესებზე შესაძლებელია არსებითად შეცვალოს უჯრედშიდა პასუხი OT-რეცეპტორების აქტივაციისას, მემრანის სიბლანტისა და ადენილატციკლაზას აქტივაციის პირობების ცვლილების გამო.

მართებული მსჯელობა სეროტონინერგულ მედიაციაზე ანტიდეპრესანტების ზემოქმედების შესახებ შესაძლებელია ცხოველებში დეპრესიისმაგვარი მდგომარეობების მოდელებზე ანტიდეპრესანტების ქრონიკული ეფექტის შესწავლისას. ცხოველებში დეპრესიის მოდელირებისას (E. Bunney, A. Georgiu, 2000) მნიშვნელოვნად იზრდება ^{3}H–OT–ს ბმის უბნების რაოდენობა. ამიტრიპტილინის

ხანგრძლივი ადმინისტრაცია აწესრიგებს ქცევას და ამცირებს ^{3}H–OT–ს ბმის უბნების გაზრდილ რაოდენობას.

ვინაიდან მოდელურ დეპრესიულ ცხოველებში არა მარტო გაზრდილია ოქსიტრიფტოფანის რეცეპტორების რაოდენობა, არამედ, ამავე დროს, შემცირებულია ტვინში ოქსიტრიფტოფანისა და 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას შემცველობა, ეს ადაპტური რეცეპტორული ცვლილებები (ჰიპერმგრძნობელობა) შესაძლებელია ოქსიტრიფტოფანის ხანგრძლივი დეფიციტის (გამოთავისუფლების შემცირება) შედეგი იყოს. დასაშვებია, რომ დეპრესიულ ავადმყოფებში გამოთავისუფლდება ნაკლები სეროტონინი, რაც საბოლოო ჯამში იწვევს პოსტსინაფსური რეცეპტორის ჰიპერმგრძნობელობას, რაც თავის მხრივ კომპენსირდება მედიატორის შედარებითი დეფიციტით.

სტრესული ზემოქმედება, რომელიც თან სდევს ოქსიტრიფტოფანის გამოთავისუფლების გაძლიერებას, იწვევს სეროტონინერგული სისტემის გადაჭარბებულ გააქტივებას, რაც დეპრესიაში გამოიხატება. ექსპერიმენტული მონაცემები ცხადყოფენ, რომ ცხოველებში დეპრესიისმაგვარი გამოვლინებების აღკვეთისათვის ანტიდეპრესანტების ანტისეროტონინერგულ ზემოქმედებას არსებითი მნიშვნელობა გააჩნია. თუმცა ეს დაკვირვებები შეეხება ანტიდეპრესანტების მხოლოდ მწვავე ეფექტებს (З. А. Зурабашвили, Р.М. Месхи, 1995).

დადგენილია მაღალი კორელაცია მთელი რიგი ფარმაკოლოგიური ნივთიერებების C_1-რეცეპტორებისადმი და სეროტონინმგრძნობიარე ადენილატციკლაზასადმი აფინურობას შორის, რაც უფლებას გვაძლევს ვივარაუდოთ ამ რეცეპტორების კავშირი ადენილატციკლაზურ სისტემასთან. დასაშვებია შუამდებარე, პროსტაგლანდინური რგოლის არსებობა ოქსიტრიფტოფანის ბმის უბნებსა და ადენილატციკლაზას შორის (М. Корда, С. Конка, Г. Биджие, 1996). C_1 და C_2 ბმის უბნების თვისებები, ორი ტიპის სეროტონინული რეცეპტორების ფარმაკოლოგიური მახასიათებლების მსგავსია. ნივთიერებებს, რომლებიც ფარმაკოლოგიურ კვლევებში ხასიათდება, როგორც სეროტონინული რეცეპტორების უშუალო (პირდაპირი) ანტაგონისტები, ახასიათებს მაღალი აფინურობა ბმის C_2

უბნებთან, ხოლო ნივთიერებები, რომლებსაც განსაზღვრავენ, როგორც სეროტონინის აგონისტებს, ხასიათდებიან უფრო მაღალი აფინურიბით ბმის C_1 უბნებნებთან.

თავის ტვინსა და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში გამოვლენილია ციკლური ანტიდეპრესანტების ^{3}H-იმიპრამინისა (^{3}H-იმი) და ^{3}H-დეზმეთილიმიპრამინის (^{3}H-დმ), აგრეთვე ატიპიური ანტიდეპრესანტების - ^{3}H-ნორზიმელიდინისა და ^{3}H-მიანსერინის მაღალაფინური სპეციფიური ბმის უბნები. მათი კვლევა, ამ პრეპარატების მოქმედების მექანიზმების ღრმა შეცნობის საშუალებას გვაძლევს (Ю. К. Купчинкас, Б. И. Вясиляускас, В. В. Кемпинскас, 1992). 1979 წელს გამოქვეყნდა მონაცემები, რომ ^{3}H-იმის უნარი აქვს მაღალაფინური და სტერეოსპეციფიური კავშირი დაამყაროს ცხოველთა ტვინის ჰომოგენატის მემბრანებთან. ეს ბმა შექცევადია და გაჯერებას ექვედებარება. ინკუბაციის ტემპერატურის ზრდა იწვევს სპეციფიური ბმის შემცირებას, მემბრანების Ca^{2+}-დამოკიდებული პროტეაზების გააქტივების ხარჯზე. ^{3}H-იმის ადსორბციის იზოთერმების შესწავლამ გამოავლინა K_D-სთან ბმის უბნები. ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის უბნების შემადგენლობა იყო 0,36-დან 0,06 პკმოლ/მგ ცილა ჰიპოთალამუსისა და ნათხემის მემბრანებისათვის, შესაბამისად (G. Corona, B. Bonferooy, 1996), 0,5 პკმოლ/მგ ცილა მთლიანი ტვინის ჰომოგენატის მემბრანებისათვის. ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის დამახასიათებელ თავისებურებას, რომელიც მის სატრანსპოტო სისტემის მუშაობაში მონაწილეობაზე მიუთითებს, წარმოადგენს Na^+-დამოკიდებულება. თავის და ზურგის ტვინის სტრუქტურების გარდა, ^{3}H-იმის სპეციფიური შეკავშირება გამოვლენილია ადამიანისა და ცხოველთა თრომბოციტებში, თაგვების ელენთის ლიმფოციტებში. გლიაში ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის არსებობის საკითხი ჯერჯერობით ღიად რჩება. აღმოჩენილია ამ ლიგანდის ბმის უბნების უმნიშვნელო რაოდენობა ცხენის ტვინის გლიურ ფრაქციებში. ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის უბნების მნიშვნელოვანი რაოდენობაა გამოვლენილი ადამიანის ტვინის გლიურ ქსოვილში (Г. Я. Кивман, 1991).

^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის უბნების სიმკვრივის არათანაბარი განაწილება ტვინის სხვადასხვა უბნებში კარგად კორელირებს მათში ოქსიტრიფტამინის შემცველობასთან (r=0,82), ნაკლებად ნორადრენალინის შემცველობასთან (r=0,58), მაშინ როდესაც კორელაცია დოფამინის შემცველობასთან პრაქტიკულად არ

არსებობს. თუ გავითვალისწინებთ, რომ ტვინის სხვადასხვა უბნებში ოქსიტრიფტამინისა და ნორადრენალინის შემცველობას შორის მნიშვნელოვანი კორელაცია არსებობს (r=0,65), მაშინ ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის სიმკვრივის უკეთესი თანხვედრა ოქსიტრიფტოფანის კონცენტრაციასთან, ადასტურებს ამ მონაკვეთების უპირატეს ლოკალიზაციას ტვინის ამ მედიატორით მდიდარ უბნებში (М. Райтерн, М. Марин, Г. Маура, 1996; J. Donald, 2001).

უფრო ზუსტი ინფორმაცია ^{3}H-იმის სამიზნეების ფუნქციისა და უჯრედული ლოკალიზაციის შესახებ მიღებულია ამ უბნებისადმი სხვადასხვა ანტიდეპრესანტების შეფარდებითი აფინურობის გაანალიზებისას, მათ უნართან დათრგუნონ სინაპტოსომების მიერ სხვადასხვა მედიატორების უკუჩაჭერის პროცესი. ნაჩვებენებია, რომ ანტიდეპრესანტების უნარი გამოდევნონ ^{3}H-იმი მისი სპეციფიური ბმის უბნებიდან კორელირებს (r=0,97) მათი, როგორც ოქსიტრიპტამინის, მაგრამ არა ნორადრენალინისა და დოფამინის, უკუჩაჭერის ინჰიბიტორების აქტიობასთან.

ვირთაგვის შუა ტვინის ოქსიტრიფტამინ-შემცველი ნეირონების ელექტროლიტური დაზიანება (J. Davis, H. Erickson, 2001) იწვევს სინაპტოსომებში ოქსიტრიფტამინის შემცველობისა და ჰიპოთალამუსის სინაფსური მემბრანების მიერ ^{3}H-იმის შეკავშირების პარალელურ შემცირებას. სინაპტოსომების ინკუბაცია ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის შეუქცევად ბლოკატორთან 2,8-დინიტროიმიპრამინთან, იწვევდა ^{3}H-იმის, მაგრამ არა ნორადრენალინისა და დოფამინის დაგროვების სიჩქარის დოზაზე-დამოკიდებულ შემცირებას. ახალშობილ ვირთაგვებში 5,7-დიჰიდროოქსიტრიპტამინის შეყვანა იწვევდა ჰიპოკამპში ოქსიტრიფტამინისა და ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის უბნების კონცენტრაციის შემცირებას (30-40%-ით), მაშინ როდესაც შუა ტვინში ეს მაჩვენებლები ამავე ხარისხით იზრდებოდა.

ამ მონაცემების ერთობლიობა მიუთითებს როგორც ოქსიტრიფტოფან-შემცველ ნერვულ დაბოლოებებზე სპეციფიური ბმის უბნების ლოკალიზაციაზე, ასევე ამ უბნების, როგორც მოცემული მედიატორის უკუჩაჭერის რეგულატორის, ფუნქციაზე. ასეთი რეგულაციის მექანიზმების შესახებ დღეს-დღეობით ცოტაა ცნობილი. დადგენილია, რომ იმიპრამინი წარმოადგენს ნერვული დაბოლოებების მიერ

ოქსიტრიფტამინის უკუჩაჭერის არაკონკურენტულ ინჰიბიტორს, მაშინ როდესაც ოქსიტრიფტამინის თავის მხრივ ასევე არაკონკურენტულად თრგუნავს ^{3}H-იმის სპეციფიურ ბმას (M. David, 2000). ამის საფუძველზე ვარაუდობენ, რომ ^{3}H-იმის სპეციფიური ბმის უბნები წარმოადგენენ მონაკვეთებს, სადაც ხორციელდება სინაპტოსომების მიერ ოქსიტრიფტამინის უკუჩაჭერის ალოსტერული რეგულაცია.

ატიპიური ანტიდეპრესანტი ტრაზოდონი, ისევე როგორც მისი აქტიური მეტაბოლიტები, წარმოადგენს ოქსიტრიპტოფანის უკუჩაჭერის სელექტიურ ბლოკატორს. ციკლური ანტიდეპრესანტებისაგან განსხვავებით, ტრაზოდონი კონკურენტულად თრგუნავს ოქსიტრიფტამინის უკუჩაჭერას, რაც საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ ურთიერთკავშირი შესაბამისი სატრანსპორტო სისტემების ოქსიტრიფტოფან-გამომცნობ უბნებთან (B.Chombion, 2000).

გამოქვეყნებული მონაცემები მოწმობენ ვირთაგვის თავის ტვინში ^{3}H-ტრაზოდონის სპეციფიური ბმის არსებობის შესახებ, K_D=10 ნმ და კონცენტრაცია (B_{max}) – 16 პკმოლი/გ. ამ უბნების მაქსიმალური სიმკვრივე ნანახია ჰიპოკამპში, მინიმალური _ ნათხემში. მიღებულია მაღალი კორელაცია ტვინის სხვადასხვა უბების ანათლებში ^{14}C-OT დაგროვების უნარსა და ^{3}H-ტრაზოდონის სპეციფიური ბმის უბნების სიმკვრივეს შორის, მაშინ როდესაც კორელაცია ანათლებში ნორადრენალინის დაგროვებასთან არ არის გამოვლენილი. როგორც ცნობილია, ტრაზოდონი ხასიათდება აფინურობით α-1 და α-2 ადრენორეცეპტორების, ასევე ჰისტამინური, დოფამინური და იმიპრამინული რეცეპტორების მიმართ (Wong et al., 1983, აგრეთვე იხ. ნახ.6), თუმცა ეს აფინურიბა ორი ხარისხით ნაკლებია ვიდრე ^{3}H-ტრაზოდონის სპეციფიური ბმის უბნებში. ეს ნიშნავს, რომ მოცემული ანტიდეპრესანტის გამოვლენილი მაღალაფინური სპეციფიური ბმის უბნები წარმოადგენენ მის სპეციფიურ სამიზნეებს, რომლებიც განსხვავდებიან სხვა რეცეპტორებისაგან (A. Coleman, 1996).

ტრიციკლურ ანტიდეპრესანტებს, ისევე როგორც ნეიროლეფსიურ პრეპარატებს (ამიტრიპტილინს, ნორტრიპტილინს, ჰალოპერიდოლს, ქლორპრომაზინს) ახასიათებთ მაღალი აფინურობა სეროტონინულ C_2-რეცეპტორებთან. ^{3}H-სპიპერონის, ვირთაგვას ტვინის ფრონტალური ქერქის

მემბრანებთან რეცეპტორული ბმის K_o, ამ შენაერთებისათვის შეადგენს 10^{-8}მ, მაშინ როდესაც იმიპრამინისა და დიზმეთილიმიპრამინისათვის – დაახლოვებით 10^{-7}მ, ხოლო იპრინდოლისა და ტრაზოდონისათვის – დაახლოვებით 10^{-6}მ. მნიშვნელოვნად მცირე აფინურობას ამჟღავნებენ სხვადასხვა ანტიდეპრესანტები სეროტონინური C_1-რეცეპტორების მიმართ. ასე მაგალითად, T.Conguy (2000) მონაცემებით, მხოლოდ ამიტრიპტილინს, დოქსეპინს, მიანსერინს და ტრაზოდონს გააჩნიათ ^{3}H-ოქსიტრიპტოფანის ფრონტალური ქერქის მემბრანებთან რეცეპტორული ბმის $K_o=10^{-6}$მ, მაშინ როდესაც სხვა ანტიდეპრესანტებს, იმიპრამინისა და ზიმელიდინის ჩათვლით, K_o დაახლოვებით 10^{-5}მ. თაგვების მთლიანი ტვინის სინაფსური მემბრანების გამოყენებისას მიღებულია K_o-ს უფრო დაბალი მაჩვენებლები, რომლებიც მერყეობენ 10^{-7} - 10^{-5} მ შორის. მიუხედავად ამ განსხვავებისა, დამტკიცდა ტრაზოდონის მაღალი აფინურობა და სხვა ანტიდეპრესანტების აფინურობის ფართო დიაპაზონი სეროტონინული C_1-რეცეპტორების მიმართ. ზოგადად, ანტიდეპრესანტების, სეროტონინული რეცეპტორების მიმართ, აფინურობა კორელირებს მათ ფარმაკოლოგიურ აქტივობასთან. პრაქტიკულად ყველა გამოკვლეული ანტიდეპრესანტის შემთხვევაში აღნიშნული შესამჩნევი აფინურობა ამ სამიზნეების მიმართ მიუთითებს "სეროტონინერგული" კომპონენტის მნიშვნელობაზე ამ შენაერთთა მოქმედების მექანიზმში.

ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, აგრეთვე ტრაზოდონი 10^{-4}მ კონცენტრაციით, თრგუნავენ დოფამინდამოკიდებულ ადენილატციკლაზას ვირთაგვების ტვინის ზოლიან სხეულში (D.Cheney, 2000), ავლენენ რა D_2-რეცეპტორების აგონისტების თვისებებს. იგივე შენაერთები კონცენტრაციით 10^{-6}მ, 50%-ით აქვეითებენ ^{3}H-დოფამინისა და ^{3}H-სპიპერონის სპეციფიურ სეკავშირებას, რაც მეტყველებს მათ ურთიერთკავშირზე D_2 და D_3-რეცეპტორებთან. მეორეს მხრივ, სეროტონინის უკუჩაჭერის ბლოკატორი ტრაზოდონი, გავლენას არ ახდენს დოფამინდამოკიდებულ ადენილატციკლაზაზე, სუსტად თრგუნავს ^{3}H-დოფამინის შეკავშირებას, მაგრამ ისეთივე აფინურობას ავლენს ^{3}H-სპიპერონის ბმისადმი, როგორც ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები. სხვა სიტყვებით, ეს შენაერთები გავლენას არ ახდენენ D_3-რეცეპტორებზე, ხოლო მათი ურთიერთობა D_2-

რეცეპტორებთან, რომელიც გავლენას არ ახდენს ადენილატციკლაზას აქტივობაზე, ნიშნავს, რომ ოქსიტრიპტოფანის უკუჩაჭერის ბლოკატორები წარმოადგენენ D_2-რეცეპტორების ანტაგონისტებს.

გამოკვლეული ანტიდეპრესანტები პრაქტიკულად არ ავლენენ აფინურობას ოპიატური რეცეპტორებისადმი (^{3}H-ნალოქსონი), ბენზოდიაზეპინური რეცეპტორებისადმი (^{3}H-დიაზეპამი და ^{3}H-ფლუნიტრაზეპამი), გაემ-რეცეპტორებისადმი. შესაბამისად, აღნიშნული სამიზნეები არ წარმოადგენენ ანტიდეპრესანტების პირველადი ზემოქმედების უბნებს (G. Chournad, 1998).

როგორც ზემოთმოყვანილი მონაცემები ცხადყოფენ, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტებისათვის შეგვიძლია გამოვყოთ საერთო სამიზნეები. ესენია: იმიპრამინული, დეზმეთილიმიპრამინული, ჰისტამინური, α-2 ადრენალური და სეროტონინული C_2-რეცეპტორები. როგორც ჩანს, სწორედ ამ რეცეპტორების მეშვეობით ხორციელდება მოცემული პრეპარატების ანტიდეპრესიული და სედატიური მოქმედება (М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, В. А. Головин, 1991). აშკარაა, მათი თერაპიული მოქმედების ლატენტობა მიუთითებს, რომ ზემოთჩამოთვლილი რეცეპტორები წარმოადგენენ მხოლოდ გამშვებ წერტილებს, ხოლო ანტიდეპრესანტების მოქმედების მექანიზმი დაფარული რჩება. კიდევ უფრო საინტერესოდ გვესახება ზოგიერთი ატიპიური ანტიდეპრესანტის (ტრაზოდონი) მოქმედების მექანიზმი.

გააჩნია რა რეცეპტორული აფინურობის შედარებით ღარიბი სპექტრი, ეს პრეპარატი საკმაოდ ეფექტურია. უფრო მეტიც, ის იძლევა ბევრად უფრო სწრაფ ფარმაკოლოგიურ ეფექტს, ვიდრე ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები (Э. И. Минскер, 1992).

მონაცემები ოქსიტრიფტოფანური რეცეპტორების მგრძნობელობის ცვლილების შესახებ ანტიდეპრესანტების შეყვანის საპასუხოდ არაერთგვაროვანია (С.Н.Мосослов, 1999). განსხვავება სხვადასხვა მკვლევართა მონაცემებს შორის განპირობებულია სეროტონინური რეცეპტორების არაერთგვარივნებით და მათი არათანაბარი განაწილებით ტვინის ცალკეულ სტრუქტურებში. იმისდა მიხედვით,

თუ ტვინის რომელი უბნიდანაა მიღებული მემბრანების პრეპარატები, არსებითად იცვლება C_1 და C_2 რეცეპტორების წარმომადგენლობა.

ლიგანდის სახით ^3H-ოქსიტრიპტოფანის გამოყენებისას (რაც ბმის C_1 უბნების იდენტიფიცირების საშუალებას იძლევა), დადგენილია რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება ამიტრიპტილინის, სამი კვირის განმავლობაში შეყვანის შემდეგ. ადაპტაციური ცვლილებები აღინიშნება ზოლიან სხეულში (60%), ნაკლებად გამოხატული (33%) – ფრონტალურ ქერქში. ტრაზოდონმა, იგივე პირობებში, ბმის უბნების რაოდენობა შეცვალა მხოლოდ ფრონტალურ ქერქში. რიგი ავტორების (J.Feiger, J. Cohen, 2000; E. Gosta, M.Guidotti, 1999) მონაცემებით, ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის განმეორებითი შეყვანისას აღინიშნება ^3H-ოქსიტრიპტოფანის ბმის ცვლილება. ანტიდეპრესანტების ხანგრძლივი გამოყენებისას ^3H-ოქსიტრიპტოფანის შეკავშირების დინამიკის ანალიზმა (L. Hollister, 2001) გამოავლინა, რომ ციკლური და ატიპიური ანტიდეპრესანტები (ტრაზოდონი) ტვინის ქერქის დორსალურ უბნებში იწვევენ C_1-რეცეპტორების დისოციაციას, მაღალ- და დაბალაფინური კომპონენტების გამოყოფით, რაც იუთითებს მხოლოდ ნაწილი C_1-რეცეპტორების სელექტიურ სუბმგრძნობელობაზე. C_1-რეცეპტორების მდგომარეობის (^3H-სპიპერონის ან ^3H-მიანსერინის ბმის მიხედვით) შეფასებისას ნაჩვენებია ბმის უბნების შემცირება თავის ტვინის ქერქის ჰომოგენატების მემბრანებში იმიპრამინის, ამიტრიპტილინის, ზიმელიდინის და იპრინდოლის ქრონიკული შეყვანისას.

ამგვარად, C_1 და C_2-რეცეპტორების ადაპტაციური ცვლილებები ანტიდეპრესანტების ქრონიკული გამოყენებისას არაერთგვაროვანია ტვინის სხვადასხვა ზონებსა და სხვადასხვა ანტიდეპრესანტებისათვის. ანტიდეპრესანტების ქრონიკული გამოყენებისას, C_2-რეცეპტორების რაოდენობის შემცირება აიხსნება მედიატორის ინტრასინაფსური კონცენტრაციის ზრდით, სეროტონინის უკუჩაჭერის ბლოკირების ხარჯზე, რაც განსაზღვრავს რეცეპტორის დესენსიტიზაციის ფენომენს. თუმცა, როგორც ამიტრიპტილინი (ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის აქტიური ინჰიბიტორი), ისე დეზიპრამინი (ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის სუსტი ინჰიბიტორი) ქრონიკული ადმინისტრირებისას (3 კვირა) თანაბრად (31-45%) აქვეითებენ ^3H-სპიპერონის და ^3H-მიანსერინის სპეციფიურ შეკავშირებას, ხოლო

სეროტონინის უკუჩაჭერის სპეციფიური ინჰიბიტორი (ტრაზოდონი) ქრონიკული შეყვანისას არ ცვლის C_2-რეცეპტორების ბმის მახასიათებლებს. ამგვარად, სეროტონინის სინაფსური კონცენტრაციის ზრდა, თავისთავად, არ იწვევს C_2-რეცეპტორების მოდიფიკაციას.

როგორც ჩანს, C_2-რეცეპტორების მნიშვნელოვან ნაწილს პოსტსინაფსური ლიკალიზაცია ახასითებთ და, ამგვარად, ანტიდეპრესანტების პოსტსინაფსურ ეფექტებს მეტი მნიშვნელობა აქვთ, ვიდრე მათ მარეგულირებელ ზემოქმედებას პრესინაფსურ მექანიზმებზე.

C_2-რეცეპტორების სუბმგრძნობელობა შეიძლება გამოიწვიოს ტრაზოდონმა, რომელიც ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის სელექტიურ ბლოკატორად ითვლება. ვარაუდობენ, რომ მოცემულ შემთხვევაში ფენოქსიბენზამინის დამატება, რაც აჩქარებს C_2-რეცეპტორების სუბმგრძნობელობის განვითარებას, განაპირობებს ოქსიტრიფტოფანის უკუჩაჭერის შემდგომ დათრგუნვას, რაც თავის მხრივ ტრაზოდონის მოქმედების პოტენცირებას იწვევს (M.Kuhar, 1998). მაგრამ, ტრაზოდონი, ამას გარდა ხასოათდება ძალიან მაღალი აფინურობით დოფამინური D_2-რეცეპტორებისადმი. ამას გარდა, ფენოქსიბენზამინი წარმოადგენს მეტად არასპეციფიურ აგენტს, რომელსაც ძალუძს ნორადრენალინის უკუჩაჭერის დათრგუნვა, აგრეთვე ოპიატური და დოფამინური რეცეპტორების შეუქცევადი ბლოკირება.

2. მონოამინების ცირკადული ცვალებადობა

შედარებით ნელ ცვლად ფაქტორს, რომელიც გავლენას ახდენს უჯრედის რეაქციაზე მედიატორის ზემოქმედების საპასუხოდ, პირველ რიგში მიეკუთვნება რეცეპტორთა რაოდენობრივი შემცველობის ცირკადული ცვლილებები, რაც ამა თუ იმ ხარისხით არსებობს რეცეპტორულ სისტემებში. უნდა აღინიშნოს, რომ ორგანოებში ეს ცვლილებები შეიძლება სხვადასხვა მიმართულებითY მიმდინარეობდეს და, პირველ რიგში, ტვინის სხვადასხვა უბნებში (სტრუქტურებში). β-ადრენორეცეპტორების კონცენტრაცია 30 დღის ასაკის ვირთაგვების გულში ორჯერ მცირდებოდა 10-15 დღის განმავლობაში, ამავე პერიოდში β-ადრენორეცეპტორების

კონცენტრაცია ფილტვებში 70%-ით იზრდებოდა (H. Lefkowitz, 2000). სეროტონინერგული რეცეპტორების შემცველობა ადამიანის ტვინის ქერქში ასაკთან ერთად მცირდება (V. Golland, R. Force, 2000)

მეტად საინტერესოა რიგი ნეირონალური რეცეპტორების კონცენტრაციის ცირკადული ცვლილებები. დღე-ღამური ფლუქტუაცია აღწერილია ამიტრიპტილინის სპეციფიური ბმის უბნებისათვის, სტრიატუმში სპიროპერიდოლის სპეციფიური ბმის უბნებისათვის, აგრეთვე, α-ადრენორეცეპტორების, β-ადრენორეცეპტორების, ოპიატური და მუსკარინული ნიკოტინური რეცეპტორებისათვის (K. Frederick, B. Goodwin, 2000). რეცეპტორთა კონცენტრაციის ცვლილება არ წარმოადგენს დღისა და ღამის მონაცვლეობის შედეგს, ვინაიდან ეს ფენომენი აღენიშნებათ იმ ცხოველებსაც რომლებსაც სრულ სიბნელეში ინახავდნენ. ამასთან ერთად, ნათელი პერიოდის გახანგრძლივება აისახება სტრიატუმში სპიროპერიდოლის სპეციფიური ბმის დონის შემცირებაში (K.Kaiser, 1994). რეცეპტორის კონცენტრაციის მერყეობა ხშირად აღწევს 40-50%. α-ადრენორეცეპტორების, β-ადრენორეცეპტორების და ოპიატური რეცეპტორების მაქსიმალური ფუნქციური აქტივობა ვირთაგვას სტრიატუმში ღამის პერიოდში აღინიშნება. მუსკარინული რეცეპტორისათვის აღინიშნება ბმის უბნების კონცენტრაციათა ორი მაქსიმუმი, რომლებიც ვირთაგვას წინა ტვინში შეესაბამება დილის 10 საათსა და ღამის 2 საათს, 7-დან 19 საათამდე ნათელი პერიოდის შემთხვევაში (M. Lager, 1999). ნეირონალური რეცეპტორების კონცენტრაციათა დღე-ღამური მერყეობა ტვინის სხვადასხვა უბნებში არათანაბარია. მაგალითად, ამიტრიპტილინის ბმის უბნების კონცენტრაციის ცვლილების შესწავლისას (K.Martini, H.Hirschfeld, 2001), სუპრაოპტიკურ ბირთვში აქტივობის მაქსიმუმი (135% მინიმალური დონისაგან) დააფიქსირეს დილის 5 საათზე; კუდიან ბირთვში და მედიალურ პრეოპტიკურ ზონაში კონცენტრაციის პიკი ოდნავ უფრო ადრე აღინიშნებოდა; ქერქში შესაძლებელია ამიტრიპტილინის ბმის უბნების აქტივობის ორი მაქსიმუმის დადგენა – დღეღამის ნათელი და ბნელი პერიოდების დასაწყისში, ხოლო ჰიპოკამპსა და სეპტუმში კონცენტრაციების სარწმუნო ცვლილება არ აღინიშნება. კონცენტრაციათა სარწმუნო დღე-ღამური ცვლილება რეცეპტორთა

ყველა ტიპისათვის არ არის დამახასიათებელი. მაგალითად, ბენზოდიაზეპინების ბმის უბნების კონცენტრაციათა ცვლილება ვირთაგვას ტვინში, დღე-ღამის განმავლობაში არ აღემატებოდა 19%-ს, რაც თავისთავად არ გამორიცხავს კონცენტრაციათა ცვლილების არსებობას ცალკეულ სტრუქტურებში (W. Potter, 1994; L.Renaud, 2000).

ნეირონული რეცეპტორების კონცენტრაციათა დღე-ღამური ცვლილება მგრძნობიარეა მედიკამენტოზური თერაპიისადმი. ვირთაგვებში, ამიტრიპტილინის ქრონიკული ზემოქმედების გავლენით აღინიშნება სტრიატუმში სპიროპერიდოლის სპეციფიური ბმის უბნების შემცირება (2-ჯერ) და დროში გადანაცვლება (ოთხი საათით წინ) (K.Moore, H.Kelly, 1999). ვირთაგვებში ტრაზოდონის ერთჯერადი შეყვანა არ იწვევს ცვლილებას წინა ტვინში, α- და β-ადრენორეცეპტორებისა და სეროტონინური რეცეპტორების დღე-ღამურ რითმში. რიგი ნეირონების ნეირონული რეცეპტორების კონცენტრაციათა დღე-ღამური ცირკადული რითმების ცვლილება აღინიშნებოდა მხოლოდ ქრონიკული შეყვანის ფონზე.

რეცეპტორების ინდუქცია ან კონცენტრაციის ცვლილება (საკმაოდ ხანგრძლივი) სამკურნალო პრეპარატების შეყვანისას, ერთის მხრივ შესაძლებელია ტოლერანტობის ან ზემგრძნობელობის მიზეზი გახდეს (S. Montgomery, 2000; G. Siggins, 1998), ხოლო მეორეს მხრივ, დაკავშირებული იყოს თერაპიული ზემოქმედების მექანიზმებთან. როგორც წესი, რეცეპტორის ანტაგონისტის ხანგრძლივი გამოყენება იწვევს ლიგანდისათვის მისაწვდომი ბმის უბნების კონცენტრაციის მატებას. მაგალითად, ჰალოპერიდოლის ქრონიკული შეყვანისას, ვირთაგვას სტრიატუმში აღინიშნება სპიროპერიდოლის სპეციფიური ბმის უბნების კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი (30-50%) ზრდა. საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ეს ეფექტი არ გამოვლინდება ცხოველებში ლითიუმის პარალელური შეყვანის ფონზე. ანალოგიურად, ცხოველებში ნალოქსონის შეყვანა იწვევს ოპიატური რეცეპტორების კონცენტრაციის ზრდას (J.Maas, 1995; T.Thompson, 1999). მეორეს მხრივ, მედიატორის უკუჩაჭერისა და დაშლის აგონისტების ან ინჰიბიტორების ხანგრძლივი ადმინისტრირება იწვევს ბმის უბნების კონცენტრაციის დაქვეითებას. მაგალითად, ანტიდეპრესანტების – სეროტონინის ან ნორადრენალინის უკუჩაჭერის

ინჰიბიტორების – ქრონიკული შეყვანა იწვევს, შესაბამისად, სეროტონინული ან ნორადრენალინური რეცეპტორების კონცენტრაციის შემცირებას (E. Usbin, 2000). მაინდუცირებელი ეფექტი საკმაოდ სპეციფიურია, ვინაიდან მუსკარინული რეცეპტორების კონცენტრაცია ამ დროს არ იცვლება (L. Stein, 2000). ტრაზოდონის ქრონიკული შეყვანა ასევე იწვევს β-ადრენორეცეპტორების შემცველობის შემცირებას (W. Shenic, 1999). ზემოთ განხილულთან ერთად, აღინიშნება მაინდუცირებელი ეფექტები, რომლებიც სქემაში ვერ თავსდება: ანტაგონისტი – დაქვეითება; აგონისტი – ზრდა. მაგალითად, მორფიუმის ქრონიკული შეყვანისას, სტრიატუმში აღინიშნება ^{3}H-დიჰიდროქსიმორფინის სპეციფიური ბმის უბნების კონცენტრაციის ზრდა და ^{3}H-სპიროპერიდოლის სპეციფიური ბმის უბნების კონცენტრაციის შემცირება.

ციკლური მონაცვლეობისას და ფარმაკოლოგიური ინდუქციის ფონზე აღმოცენებული, რეცეპტორთა კონცენტრაციების ცვლილებების მოლეკულური მექანიზმების საფუძველს შეიძლება წარმოადგენდეს: სინთეზისა და დაშლის სიჩქარის ცვლილება, აგრეთვე დაფარული (მანამდე ლიგანდისათვის მიუწვდომელი) რეცეპტორების გაჩენა ან აქტიური რეცეპტორების დაფარულ ფორმაში გადასვლა. ახალი რეცეპტორების სინთეზის სიჩქარეს სწავლობდნენ ვირთაგვას გულისა და ფილტვების β-ადრენორეცეპტორებისათვის (ნ. გონგაძე, გ. თურმანაული, 1996; E. Wichelson, E. Fakahany, 1992). ნაჩვენებია, რომ ახალი რეცეპტორების წარმოქმნა (არსებული რეცეპტორების დიდი რაოდენობის შეუქცევადი ბლოკირების შემდეგ), ახალგაზრდა ცხოველებში მიმდინარეობს ორ-სამჯერ უფრო სწრაფად, ვიდრე ხანდაზმულებში. 30 დღის ვირთაგვების გულში β-ადრენორეცეპტორების კონცენტრაცია რეცეპტორთა პულის 80%-ის შეუქცევადი ბლოკადის შემდეგ საკონტროლო დონეს (20 ფმოლ/მგ ცილა) აღწევს 8 დღის განმავლობაში, რეცეპტორის სინთეზმა ამ მდგომარეობაში შეადგინა 1,5-2 ფმოლ/მგ ცილა დღეღამეში. 30 დღის ვირთაგვების ფილტვებში β-ადრენორეცეპტორების პულის 9%-ის შეუქცევადი ბლოკადის შემდეგ, მათი კონცენტრაცია საკონტროლო დონეს (450 ფმოლ/მგ ცილა) 30 დღის განმავლობაში აღწევს. რეცეპტორთა სინთეზის სიჩქარე ამ დროს შეადგენს 10-13 ფმოლ/მგ ცილა დღეღამეში (L.Stein, 2000). ამგვარად, რეცეპტორთა კონცენტრაციის ზრდა ინდუქციური ურთიერთმოქმედებისას შესაძლებელია ახალი

რეცეპტორების სინთეზით იყოს განპირობებული. ამავე დროს, განხილული მონაცემი ცხადყოფს, რომ მაინდუცირებელი პასუხის განვითარების სიჩქარე იმ შემთხვევაში, თუ ის ახალი რეცეპტორების სინთეზთან არის დაკავშირებული, დამოკიდებულია ცხოველის ასაკზე (H. Solomon, A. Greenberg, 2000), ხოლო ტვინის შესწავლისას, ტვინის უბანზეც. აღსანიშნავია, რომ აღწერილია რეცეპტორების სინთეზის ბევრად უფრო მაღალი სიჩქარეები. ასე მაგალითად, ადამიანის ფილტვის ქსოვილი კულტურაში ადრენორეცეპტორების 80%-ის შეუქცევადი ბლოკადის შემდეგ, მათი კონცენტრაცია საწყის დონეს 25-30 საათის შემდეგ უბრუნდება (J. Shildkaut, 2000), რის საფუძველზეც შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ რეცეპტორთა სინთეზს შესაძლებელია არსებითი მნიშვნელობა ჰქონდეს მათი კონცენტრაციის დღეღამურ ციკლურ ცვლილებაში (E. Willy, 2000).

რეცეპტორთა დაშლის სიჩქარე შესაძლებელია ასევე საკმაოდ მაღალი იყოს. ციკლოჰექსიმიდის ზემოქმედებით ცილის სინთეზის სრული შეჩერების შემდეგ, პროლაქტინური რეცეპტორების შემცველობა ბოცვერის სარძევე ჯირკვლის კულტურაში 60%-ით ქვეითდება ექვსი საათის განმავლობაში. საწყის დონეზე დაბრუნება, ციკლოჰექსამიდის მოცილების შემდეგ, 18-24 საათში ხდება (J.Zubin, 2000).

ეს მონაცემები ადასტურებენ, რომ რეცეპტორების დაშლა, შესაძლებელია, მათი კონცენტრაციის ცირკადული ცვლილებების ერთ-ერთ მექანიზმს წარმოადგენდეს. რეცეპტორთა კონცენტარციის ცვლილების მეორე შესაძლო მექანიმზმს წარმოადგენს რეცეპტორთა გადასვლა ლიგანდისათვის მისაწვდომი მდგომარეობიდან მიუწვდომელ (არააქტიურ) მდგომარეობაში. ასე მაგალითად, β-ადრენორეცეპტორებს ბაყაყის ერითროციტებში, აგონისტებთან შეკავშირებისას, უნარი აქვთ უჯრედის მემბრანიდან უჯრედშიდა სივრცეში გადაინაცვლონ, რაც მიუწვდომელს ხდის მათ მედიატორთან ბმისათვის. რეცეპტორების კონცენტრაცია მემბრანაზე ამ შემთხვევაში ქვეითდება (B. Wang, 2000). ცნობილია, რომ პეპტიდური ჰორმონების მრავალი რეცეპტორი ლიგანდთან ურთიერთობისას, ლატერალური დიფუზიის გზით, წარმოქმნის გროვებს (კლასტერებს) უჯრედულ მემბრანაზე. შესაძლებელია, რომ

ცირკადული ცვლილებები, სიგნალის უჯრედის შიგნით გადაცემასთან ერთად წარმოადგენდნენ გტამშვებ ეტაპს მათ დეგრადაციაში (S. Kanbl, 1999).

სხვა, ამჟამად ცნობილი მექანიზმები, რომლებიც იწვევენ რეცეპტორის გადასვლას ლიგანდისათვის მისაწვდომი მდგმარეობიდან მიუწვდომელში და პირიქით, წარმოადგენენ სწრაფი რეაგირების მექანიზმებს და მიმდინარეობენ რეცეპტორული კომპლექსების დონეზე. სწრაფი რეაგირების მექანიზმები არ არიან დაკავშირებული ორგანიზმის ცირკადულ (დღე-ღამურ, სეზონურ) პროცესებთან (J. Shildkraut, 2000; M. William, 2001).

რეცეპტორული აქტივობის რეგულაცია (K. Fuxe, A. Agnati, M. Goldshtein, 2000; A. Herbert, A.Jakson, 1999; R. Nicoll, 2000) შემდეგ პროცესებზეა დამოკიდებული: ა) ლიგანდისათვის რეცეპტორის მისაწვდომობის ცვლილება; ბ) რეცეპტორის აფინურობის ცვლილება; გ) რეცეპტორის ეფექტორთან შეკავშირების ეფექტურობის ცვლა.

უჯრედის რეცეპტორული შესავლების ეფექტურობის რეგულაცია ხორციელდება მაკრომოლეკულური რეცეპტორული კომპლექსების დონეზე. ასეთი კომპლექსების არსებობა (Г. Пепец, Ф.Касамента, Ф.Педага, 1996, G.GreenH.Weinstein, 2001; M. Lader, 1999) საშუალებას იძლევა ვივარაუდოთ, რომ პოსტსინაფსური რეცეპტორის მნიშვნელობა მხოლოდ ინფორმაციის მიღებითა და მისი უჯრედის შიგნით გადაცემით არ შემოიფარგლება, არამედ მის გადამუშავებაშიც მონაწილეობს. აღსანიშნავია, რომ მოდულატორული სისტემა ერთდროულად მოქმედებს როგორც პრე-, ისე პოსტსინაფსურ დონეზე. ასე მაგალითად, იმიპრამინს (J. Young, A.Coleman, M.Label, 2000) პოსტსინაფსური სეროტონინური C_1 რეცეპტორები გადაყავს მაღალაფინურ მდგომარეობაში, რაც შეუძლებელს ხდის მათ მიერ ადენილატციკლაზას გააქტივებას (R. Kuhn, 1998).

ამასთან ერთად, ამიტრიპტილინი წარმოადგენს პრესინაფსში სეროტონინის უკუჩაჭერის ინჰიბიტორს. ამას გარდა, აღმოჩნილია ენდოგენური ნივთიერება, რომელიც წარმოადგენს ^{3}H-ამიტრიპტილინის სპეციფიური ბმის ინჰიბიტორს (M. Lader, 2002; A. Nicberwiesel, 1994). ამგვარად, ეს მოდულაცია მოიცავს სეროტონინური

გადაცემის როგორც პრე-, ასევე პოსტსინაფსურ ეტაპებს (W. Potter, 2000; L. Robert, H. Fleiss, E. Endicatt, 2000; H. Solomon, A. Greenberg, 2000).

ამგვარად, ზემოთ მოყვანილი მონაცემები ციკლური ანტიდეპრესანტების ფარმაკოკინეტიკისა და ფარმაკოდინამიკის შესახებ გვაძლევენ მხოლოდ ზოგად წარმოდგენას ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ბაზური ციკლური ანტიდეპრესანტის – ამიტრიპტილინის – ფარმაკოდინამიკის სხვადასხვა ეტაპზე.

გაურკვეველია ნეირომედიატორთა უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორის – ამიტრიპტილინის (აკავებს ნორადრენალინს, დოფამინს, სეროტონინს) და სეროტონინის უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორის – ტრაზოდონის (შერჩევითად მოქმედებს სეროტონინერგულ C_2 რეცეპტორებზე) წილობრივი მონაწილეობა დეპრესიების ფარმაკოთერაპიის პროცესში.

გამოკვლევები ამ ასპექტში დეტალურ წარმოდგენას შეგვიქმნის ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის შეწოვის, აკუმულირების, სტაბილიზაციისა და ელიმინაციის ფარმაკოკინეტიკური პროცესების მიმდინარეობაზე მათი დამოუკიდებელი და კომბინირებული გამოყენებისას.

მიღებული მონაცემები ფსიქიატრსა და ნევროპათოლოგს დახმარებას გაუწევს გადაწყვიტონ უარყოფითი პრეპარატორული პათომორფოზის პრობლემა, აგრეთვე აამაღლონ პრეპარატების დოზირების ადექვატურობა, რომელთა დღეღამური დოზა და დღე-ღამური განაწილება უნდა შეესაბამებოდეს ორგანიზმის ქრონოფარმაკოკინეტიკურ თავისებურებებს.

თავი II.

გამოკვლევის მასალა და მეთოდები

მასალა:

კვლევები ჩატარებულია 140 ზრდასრულ, ლაბორატორიულ მამრ თაგვზე, სხეულის წონა 26,0±2,0გ და წარმოდგენილია დაკვირვებათა ოთხი სერიით.

დაკვირვებათა პირველ სერიაში, 140 თაგვს შორის შევარჩიეთ ინდივიდები ტვინის ინდოლალკილამინური სისტემის მკაფიოდ გამოხატული ცირკადული მახასიათებლებით (ჯამში 90 თაგვი).

ამ მიზნით, თითოეული თაგვის ოდნავ შემთბარი კუდიდან, ოთხ-ოთხ საათიანი ინტერვალით ხუთჯერ ვიღებდით სისხლს (მოკვეთის ხერხით) და მაღალეფექტური ქრომატოგრაფიის მეთოდით ვსაზღვრავდით თავისუფალი და შეკავშირებული სეროტონინის სუმარულ დონეს სისხლში.

ჩატარებული ანალიზის შედეგად ჩამოყალიბდა ცხოველთა ჯგუფი ტვინის ინდოლალკილამინური სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილების 16,0±0,30 საათიანი რითმით.

დაკვირვებათა მეორე სერიაში (30 თაგვი), თითოეული ცხოველი ღებულობდა 1,0% ამიტრიპტილინის 2,0 მლ-ს, კუნთში ერთჯერადი ინექციის სახით (ეგრეთ წოდებული, ფარმაკოლოგიური დატვირთვა ამიტრიპტილინით). ანტიდეპრესანტი შეგვყავდა ცირკადული მერყეობის საწყის და საშუალო სტადიაზე, ანუ სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციის დროს.

იმასთან დაკავშირებით, რომ ჩვენს მიერ შერჩეულ ჯგუფში, თაგვების ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების რითმი შეადგენდა 16,0±0,3 საათს, 5 თაგვს ვკლავდით პრეპარატის შეყვანისთანავე, 5 თაგვს – პრეპარატის შეყვანიდან 8 საათის შემდეგ, ხოლო კიდევ ხუთ თაგვს – პრეპარატის შეყვანიდან 16 საათის შემდეგ.

დაკვირვებათა მესამე სერიაში (30 თაგვი) თითოეული ცხოველი ღებულობდა 1,0% ტრაზოდონის 5,0 მლ-ს, კუნთში ერთჯერადი ინექციის სახით (ეგრეთ წოდებული ფარმაკოლოგიური დატვირთვა ტრაზოდონით). ანტიდეპრესანტი შეგვყავდა სეროტონინის ცირკადული მერყეობის საწყის და საშუალო სტადიაზე, ანუ სისხლში მისი მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციის დროს.

იმასთან დაკავშირებით, ჩვენს მიერ შერჩეულ ჯგუფში, თაგვების ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების რითმი შეადგენდა 16,0±0,3 საათს, 5 თაგვს ვკლავდით პრეპარატის შეყვანისთანავე (ფონური მაჩვენებლების აღრიცხვის მიზნით), 5 თაგვს – პრეპარატის

შეყვანიდან 8 საათის შემდეგ, ხოლო კიდევ ხუთ თაგვს – პრეპარატის შეყვანიდან 16 საათის შემდეგ.

დაკვირვებათა მეოთხე სერიაში (30 თაგვი) თითოეული ცხოველი ღებულობდა 1,0% ამიტრიპტილინის 2,0 მლ-ს და 1,0% ტრაზოდონის 5,0 მლ-ს, კუნთში ერთჯერადი ინექციის სახით (ეგრეთ წოდებული კომბინირებული ფარმაკოლოგიური დატვირთვა). პრეპარატები შეგვყავდა სეროტონინის ცირკადული მერყეობის საწყის და საშუალო სტადიაზე, ანუ სისხლში მისი მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციის დროს.

იმასთან დაკავშირებით, რომ ჩვენს მიერ შერჩეულ ჯგუფში, თაგვების ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების ციკლი შეადგენდა 16,0±0,3 საათს, 5 თაგვს ვკლავდით პრეპარატების შეყვანისთანავე (ფონური მაჩვენებლის სახით), 5 თაგვს – პრეპარატების შეყვანიდან 8 საათის შემდეგ, ხოლო კიდევ ხუთ თაგვს – ანტიდეპრესანტების კომბინირებული შეყვანიდან 16 საათის შემდეგ.

ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი კომბინირებული ზემოქმედების გავლენის ფარმაკოდინამიკური ანალიზის პარალელურად, შევისწავლეთ ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის ფარმაკოკინეტიკაც.

განვსაზღვრეთ ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის აქტიური ფორმები (თავისუფალი ამიტრიპტილინი; ნორტრიპტილინი; ცის-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი; თავისუფალი ტრაზოდონი და ცის-10- ჰიდროქსი-ტრაზოდონი).

ამიტრიპტილინის არააქტიური ფორმებიდან განვსაზღვრეთ: ტრანს- -10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი; ამიტრიპტილინ-N-ოქსიდი; ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი; ტრანს-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი; დეზმეთილ-ნორტრიპტილინი.

ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობას ვაფასებდით შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით:

- სეროტონინის დონე სისხლში;

- 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე სისხლის შრატსა და შარდში (შარდს ვიღებდით დაკლული თაგვების საშარდე ბუშტიდან შპრიცის საშუალებით);
- თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე სისხლის შრატში;
- თავისუფალი თიროზინის დონე სისხლის შრატში;
- ტრიფტამინის დონე სისხლის შრატში.

მიღებული მასალა დამუშავებულია ვარიაციულ-სტატისტიკური ანალიზის მეთოდით, ექსპერიმენტული კვლევების მართვის სისტემა "ნეპტუნის" ფარგლებში (კიევი, გამოთვლათა ტექნიკა, 1996წ.) (А.Я. Брейтман, А.А. Голубов, Ю.С. Коган, 1996).

კვლევის მეთოდები:

პრეპარატების ექსტრაქცია ჩატარებულია ზ. ზურაბაშვილის მიერ აღწერილი მეთოდიკის შესაბამისად (1996).

ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის აქტიური და არააქტიური ფორმების ანალიზი ჩატარებულია J. Kraak, P. Bijster (1995) მეთოდური რეკომენდაციების შესაბამისად. სისხლის შრატის კონკურენტული ამინომჟავების (ტრიფტოფანი, თიროზინი) ანალიზი ჩატარებულია H. Horke, M. Weiner-ის (1994) მეთოდით; ტრიფტამინის N-ტრიფტორაცეტილ წარმოებულების მეთილის ეთერების რაოდენობრივ განსაზღვრას ვატარებდით - Y. Wagner, H. Wagner-ის (1999) რეკომენდაციების შესაბამისად. სისხლიდან სეროტონინის ექსტრაქციას და მის ქრომატოგრაფიულ იდენტიფიკაციას ვატარებდით - Y.Wagner–ის მეთოდიკით (1999). 5-ოქსიინდოლძმარ-მჟავას ანალიზს სისხლის შრატსა და შარდში ვატარებდით - B. Williams-ის (1999) მიერ მოწოდებული მეთოდიკით.

კვლევის მეთოდების აღწერა

ჟანგვითი დეზამინირების შედეგად სეროტონინი გადაიქცევა 5-ოქსიინდოლ-აცეტალდეჰიდად, რომლისგანაც შემდგომში წარმოიქმნება 5-ოქსიინდოლძმარმჟავა. ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში 5-

ოქსიინდოლაცეტალდეჰიდს, ისევე როგორც სხვა ბიოგენურ ალდეჰიდებს მიაკუთვნებდნენ ბიოლოგიურად არააქტიურ შუალედურ პროდუქტებს. თუმცა, ბოლო დროს ეს შენაერთი სულ უფრო მეტ ყურადღებას იპყრობს გარკვეული ბიოლოგიური აქტიობის გამო.

არსებობს მონაცემები ამ პარამეტრის ნორმალიზაციის შესახებ სპონტანური თუ მკურნალობით გამოწვეული რემისიის დროს.

იმისდა მიუხედავად, რომ ცალკეულ შემთხვევებში ეს შედეგები არ დადასტურებულა, ^{3}H-იმიპრამინის სპეციფიური ბმის უბნები თრომბოციტებში მკვლევართა განსაკუთრებული დაინტერესების საგანს წარმოადგენს, როგორც ტვინში ანალოგიური სამიზნეების მდგომარეობის ამსახველი მოდელი.

ადამიანის თრომბოციტები, წარმოადგენენ ყველაზე მოხერხებულ ობიექტს ^{3}H-იმიპრამინის სპეციფიური ბმის უბნების სოლუბილიზაციისათვის. 1%-იანი დიგიტონინის გამოყენებით, შესაძლებელი გახდა ხსნარში ^{3}H-იმიპრამინის შემბოჭველი ცილის პრაქტიკულად მთლიანად გადმოყვანა, აფინურობისა და ფარმაკოლოგიური თვისებების არსებითი ცვლილებების გარეშე.

ტექნიკური უზრუნველყოფა:

გამოკვლევები ტარდებოდა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფზე “Millipor Waters” (აშშ), რომელიც აღჭურვილია ელექტროქიმიური და სპექტროფლუორესცენტული დეტექტორებით (Waters-460, Electrochemical Detector, Model 420 AC, Fluorescence Detector) ავტომატური ინჟექტორით (WISP, Model 710) და პიკების ფართოზოლიანი ინტეგრატორ-ანალიზატორით (Data Modul 730).

ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმების ექსტრაქციის პროცედურა

შრატიდან პრეპარატების ექსტრაქციას ვატარებდით W. Cressman, Y. Bianchine, V. Sletnick, P.Yohnson-ის (1974) მიერ მოწოდებული მეთოდიკის თანახმად.

სისხლის ალიკვოტურ რაოდენობას (1,0 მლ) ვათავსებდით 10 მლ-იან შუშის, ცენტრიფუგის სინჯარაში და შევამჟავებდით 3,5 მლ 0,1NHCl-ით. შემდეგ ვუმატებდით

2,0 მლ დიეთილის ეთერს, ვურევდით და ვანჯღრევდით შეიკერზე (LS-600, Waters, USA) 15 წუთის განმავლობაში. შემდეგ ვაცენტრიფუგირებდით 15 წუთის განმავლობაში (2500 ბრ/წთ). ვაცილებდით ეთერის ფენას. პროცედურას ვიმეორებდით.

ამის შემდეგ ნარჩენს ვუმატებდით NaOH (Sigma, 505-8, FW 40, 2003) და თანდათანობით (წვეთებად) ვამატებდით 2,5 მლ ქლოროფორმს. ნარევს ვანჯღრევდით 10 წუთის განმავლობაში შეიკერზე (LS-600) და შემდეგ ვაცენტრიფუგირებდით 15 წუთის განმავლობაში. ქლოროფორმის ფენას გადმოვასხამდით და ვახდენდით სინჯარის სილანიზირებას. პროცედურას ვიმეორებდით. ქლოროფორმის გადმოსხმულ ულუფებს ვაერთიანებდით. ნარჩენს ვუმატებდით 4,0 მლ სუფთა ქლოროფორმს, ვანჯღრევდით 10 წუთის განმავლობაში და ვაცენტრიფუგირებდით 15 წუთის განმავლობაში (2500 ბრ/წთ).

ქლოროფორმის ფენას გავწოვდით და ვუერთებდით დანარჩენ მოცულობას. მიღებულ ნარევს ვაშრობდით როტორულ ამაორთქლებელზე 30^0C-ზე. გამშრალ ნარჩენს ვხსნიდით 1,0 მლ ქლოროფორმში. ქრომატოგრაფში შევქონდა ხსნარის 1,0 მკლ.

ამგვარად, პროცესი მიმდინარეობდა ნერნსტის კანონის შესაბამისად, რომლის მიხედვითაც ერთჯერადი ექსტრაქცია გამხსნელის დიდ რაოდენობაში, ნაკლებეფექტურია, ვიდრე მრავალჯერადი – გამხსნელის მცირე ულუფებით. მინის ჭურჭლის კედლებზე დალექვის თავიდან ასაცილებლად, მთელ ჭურჭელს გამოყენებამდე ვფარავდით დიმეთილქლორსილანის 1,1,1,- ტრიქლორეთანში 2,0%-იანი ხსნარით.

ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმის, (მეტაბოლიტების) ანალიზი

Y.Grommer-ის მეთოდური რეკომენდაციების შესაბამისად ვიყენებდით მეტალის სვეტს (2,0მმ x 30,0 სმ), რომელიც შევსებული იყო BonbopaK C_{18} (N=5000 ფირფიტა) შებრუნებული ფაზით. ელუენტი: აცეტონიტრილი, მეთანოლი,

ყინულოვანი ძმარმჟავა (65:23:2). ნაკადის სიჩქარე 2,0 მლ/მიკ. მგრძნობელობა: ადსორბციის 0,2 ერთ. მთელს შკალაზე. შთანთქმის მაქსიმუმი λ=280 ნმ.

სისხლის პლაზმის კონკურენტულ ამინომჟავათა (ტროპტოფანი, თირეზინი) ანალიზი

ერთდროულად თითო ან რამდენიმე ამინო- და კარბოქსილის ჯგუფების შემცველი შენაერთების ანალიზი, ძირითადად, ტარდებოდა გაზურ-სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით (R. Consden, M. Radnaey, A. Corfon, A. Marlin, 1999).

ამინოჯგუფის მდებარეობისაგან (α, β ან γ) დამოკიდებულებით ქრომატოგრაფიული ანალიზი პრინციპულად განსხვავებულია.

რაოდენობრივად α-ამინომჟავები შეიძლება დავადგინოთ აზოტმჟავით დეზამინირებით, ვან-სლაისის მეთოდით, კარბოქსილის ჯგუფის ტიტრირებით ამინოჯგუფის ფორმალდეჰიდით შებოჭვის შემდეგ, ტიტრირებით პროპილის სპირტის 95%-იანი ხსნარით, ნინჰიდრინით დაჟანგვისას გამოყოფილი ნახშირორჟანგის რაოდენობის მიხედვით, კოლორიმეტრულად, კომპლექსური შენაერთების სახით, და ა.შ.

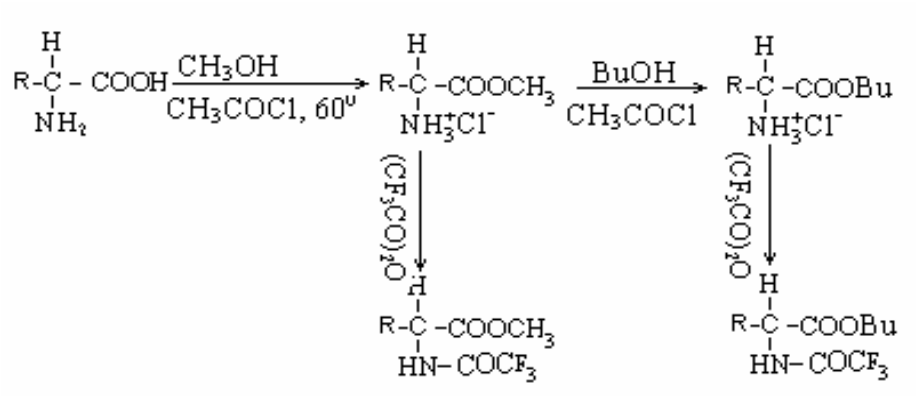
უკანასკნელ ათწლეულში ინტენსიურად ვითარდებოდა ამინომჟავების ანალიზის ქრომატოგრაფიული მეთოდის სხვადასხვა ვარიანტები. ვინაიდან ამინომჟავები წარმოადგენენ არამდგარად ან მცირედ აქროლად ნივთიერებებს, აუცილებელია ქრომატოგრაფირების წინ მათი წარმოებულებად გარდაქმნა.

ამინომჟავების ქრომატოგრაფიული ანალიზის, ამჟამად ცნობილი მეთოდები, პირობითად შეიძლება ორ დიდ ჯგუფად დავყოთ:

1. ამინომჟავების აქროლად წარმოებულებად გარდაქმნა, ძირითადი ამინო- და კარბოქსიჯგუფების დაცვის გზით;
2. ამინომჟავების აქროლად წარმოებულებად გარდაქმნა, ამინო და კარბოქსიჯგუფების მოცილებით ან მათი სხვა ფუნქციურ ჯგუფებში გადაყვანის გზით. კარბოქსილის ჯგუფების დაცვა ხორციელდება მათი ეთერიფიკაციით, ხოლო ამინოჯგუფებისა – აცილირებით, ან ფტორაცილირებით.

დასახული ამოცანის გადასაჭრელად, ჩვენ გადავწყვიტეთ A.H. Gordon-ის (1999) მეთოდის გამოყენება, რომლის საფუძველს წარმოადგენს პლაზმის ან სუპერნატანტის ამინომჟავების ფტორაცილირების პროცესი, მათი მეთილის ეთერების შემდგომი ქრომატოგრაფირების გზით.

ამინომჟავების N-ტრიფტორაცეტილწარმოებულების მეთილის ეთერების რაოდენობრივ მიღებას ვატარებდით H. Archarya-ს (1994) გაწერის მიხედვით. საინტერესოდ მიგვაჩნია მოვიყვანოთ ბიოქიმიური პროცესების თანამიმდევრული სქემა:



ამინომჟავების N-ტრიფტორაცეტილწარმოებულების, ამგვარად მიღებულ მეთილის ეთერებს რაოდენობრივად ვხსნიდით აცეტონში და ანალიზისათვის ვიყენებდით.

რაოდენობრივი და თვისობრივი იდენტიფიკაცია გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდით, დაფუძნებულია შემდეგი მახასიათებლების შედარებაზე: მოცულობისა და შებოჭვის დროის შესწორებული სიდიდეები. ამინომჟავების, მათი აქროლადი წარმოებულების სახით, რაოდენობრივ განსაზღვრაზე დაყრდნობით, ჩვენ გამოვიყენეთ შიდა სტანდარტის მეთოდი და ვაგებდით კალიბრაციულ გრაფიკებს, რომლებიც ასახავდნენ განსასაზღვრი ნივთიერების პიკების ფართების შეფარდებას მათ კონცენტრაციასთან.

სისხლიდან სეროტონინის ექსტრაქცია

სისხლის 1,0 მლ-ს ვამჟავებდით 6N HCl-ის დამატებით, pH – 1,0. ამის შემდეგ ვატარებდით სამჯერად ექსტრაქციას ეთილაცეტატით, ნერნსტის მიხედვით შემდეგი თანამიმდევრობით: 6,0 მლ; 3,0 მლ; 3,0 მლ. ექსტრაქტებს ვაერთიანებდით და

ვაშრობდით აზოტის ნაკადში. მშრალ ნარჩენს ვხსნიდით ქლოროფორმში და დაუყოვნებლივ ვატარებდით ქრომატოგრაფირებას (H. Bloemendol, 1999).

ქრომატოგრაფირების პროცედურები

გამოყენებული იყო მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდი, მობილური ფაზის გრადუალური მიწოდებით, რომელიც შედგებოდა KH_9PO_4, pH 2,5 (ფაზა A) და აცეტონიტრილისაგან (ფაზა B). A ფაზის, 45 წუთის განმავლობაში, სწორხაზოვანი ქრომატოგრაფირების შემდეგ, ვრთავდით B ფაზას. B ფაზას ჩართვის ბიჯი შეადგენდა 0,1 მლ/წთ-ს (В. Б. Юдович, С.Ф. Ахундов, Ю. М. Сапожников, 1994).

გრადიენტული ქრომატოგრაფირება გრძელდებოდა A და B ფაზების შეფარდებამდე 1:2. მობილური ფაზის ნაკადის სიჩქარე შეადგენდა 1,0 მლ/წთ-ში. დეტექტირება ჩატარებულია ელექტროქიმიური დეტექტორის + 1,00 ვ (Waters, Electrochemical Detector 460) დახმარებით. სვეტი: N BonbopaK C_{18}, ზომა 30,0x0,2მმ. შედეგების ანალიზი და თითოეული კომპონენტის მოლეკულური მასის გაანგარიშება ტარდებოდა შებოჭვის შესწორებული დროის პროგრამით (პროგრამა 14, Waters, 2002), Data Modul, Waters 496 მოდელზე (В.В. Куркина, А.А. Русинов, Н.А. Сагаев, 1996).

თავი III.

მიღებული შედეგები

ამიტრიპტილინის ფარმაკოკინეტიკა

დაკვირვების I სერია.

I. გამოკვლევების პირველ ნაწილში, ჩვენ ვსაზღვრავდით ამიტრიპტილინის აქტიური და პასიური ფორმების კონცენტრაციას სისხლსა და შარდში. ანალიზი ჩატარებულია პრეპარატის ერთჯერადი კუნთშიდა ინექციიდან 4 და 8 საათის შემდეგ. მიღებული მონაცემების შედარებას ვახდენდით კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების ასპექტში.

ამიტრიპტილინის ფარმაკოკინეტიკა

ცხრილი 1

ამიტრიპტილინისა და მისი აქტიური მეტაბოლიტების დონე სისხლში კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 2,0მლ) 4 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)			
	M	±σ	±m
ამიტრიპტილინი	45,0	4,2	1,0
ნორტრიპტილინი	54,1	3,4	0,9
cis-10-ჰიდროქსი ამიტრიპტილინი	10,4	1,0	0,2

1,0%-იანი ამიტრიპტილინის 2,0-მლ-ის კუნთშიდა ინექციიდან 4,0 საათის შემდეგ (ცხრ. 1) მისი აქტიური ფორმების კონცენტრაცია სისხლში შემდეგი აღმოჩნდა: ამიტრიპტილინის შეუცვლელი ფორმის დონე უდრიდა 45,0±4,2ნგ/მლ-ს; ნორტრიპტილინის, ამიტრიპტილინის ძირითადი მეტაბოლიტის შემცველობა – 54,1±3,4ნგ/მლ-ს; ხოლო დაჟანგული აქტიური ფორმის, cis-10-ჰიდროქსი ამიტრიპტილინის რაოდენობა არ აღემატებოდა 10,4±1,0ნგ/მლ-ს (ნახატი. 1).

ამგვარად, პრეპარატის კუნთშიდა ინექციიდან უკვე 4 საათის შემდეგ მისი დაჟანგული, მაგრამ თერაპიულად აქტიური ფორმების რაოდენობა ბევრად აღემატებოდა ექსპერიმენტული თაგვების სისხლში ამიტრიპტილინის შეუცვლელი ფორმების შემცველობას.

მეორე ცხრილში მოყვანილია მონაცემები ამიტრიპტილინის დაჟანგული, თერაპიულად არააქტიური ფორმების ფარმაკოკინეტიკის შესახებ, პრეპარატის კუნთშიდა ინექციიდან 4 საათის შემდეგ.

ცხრილი 2

ამიტრიპტილინის არააქტიური მეტაბოლიტების დონე სისხლში კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 2,0მლ) 4 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)			
	M	±σ	±m
დეზ-მეთილნორტრიპტილინი	40,2	3,1	1,0
trans-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი	36,4	2,9	0,9
trans-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი	16,1	1,6	0,4
ამიტრიპტილინ –N-ოქსიდი	11,6	0,9	0,2
cis-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი	10,2	1,0	0,1

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ამ ჯგუფის ძირითად მეტაბოლიტს წარმოადგენს დიმეთილ-ნორტრიპტილინი, რომლის დონე სისხლში აღწევდა 40,2±3,1ნგ/მლ-ს. ამგვარად, ნორტრიპტილინის ძირითადი ნაწილი ამიტრიპტილინის კუნთშიდა ინექციიდან 4,0 საათის შემდეგ მის დაჟანგულ ფორმაში გადადის (ნახატი 2).

მომდევნო ეტაპზე, თეთრი თაგვების სისხლის შრატში იდენტიფიცირდებოდა დაჟანგული ამიტრიპტილინისა და ნორტრიპტილინის ძირითადად ტრანს- და ცის–ფორმები.

უპირველეს ყოვლისა უნდა მივუთითოთ ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინსა და ტრანს-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინზე, რომელთა კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში შეადგენდა 36,4±2,9 ნგ/მლ-ს და 16,1±1,6ნგ/მლ-ს, შესაბამისად. ამიტრიპტილინისა და ნორტრიპტილინის აღნიშნული ფორმების გარდა, იდენტიფიცირებულია ამიტრიპტილინ-N-ოქსიდი (11,6±0,9ნგ/მლ) და ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი (10,2±1,0ნგ/მლ).

ჩატარებულ გამოკვლევებში მიღებული მონაცემების თანახმად, ამიტრიპტილინის კუნთშიდა ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ მისი შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმების რაოდენობა მკვეთრად კლებულობს.

მესამე ცხრილში მოყვანილია ამიტრიპტილინისა და მისი აქტიური

მეტაბოლიტების კონცენტრაცია თეთრი თაგვების სისხლში პრეპარატის კუნთშიდა

შეყვანიდან 8,0 საათის შემდეგ.

ცხრილი 3

ამიტრიპტილინისა და მისი კლინიკურად აქტიური მეტაბოლიტების დონე სისხლში კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 2,0მლ) 8 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)				
	M	±σ	±m	P
ამიტრიპტილინი	20,1	3,4	0,2	<0,001
ნორტრიპტილინი	31,2	6,0	0,1	<0,01
ცის-10-ჰიდროქსი ამიტრიპტილინი	11,0	2,2	0,9	>0,5

მესამე ცხრილის შესაბამისად, ამიტრიპტილინის კუნთშიდა ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ, მისი შეუცვლელი ფორმის კონცენტრაცია სისხლში შეადგენდა 20,1±3,4ნგ/მლ-ს. წინა მონაცემებთან (4 საათი პრეპარატის ინექციიდან) შედარებითმა ანალიზმა დაადასტურა კონცენტრაციის სარწმუნო დაქვეითება (P<0,001).

მესამე ცხრილის შესაბამისად, ნორტრიპტილინის დონე პრეპარატის კუნთშიდა ინექციიდან 8 საათის შემდეგ კიდევ უფრო ეცემოდა და 31,2±6,0 ნგ/მლ-ს უდრიდა. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა დაქვეითების სარწმუნოობა (P<0,01).

ზემოთმოყვანილი მონაცემებისაგან განსხვავებით, cis-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინის შემცველობა თითქმის არ იცვლებოდა (11,0±2,2ნგ/მლ) და პრაქტიკულად არ განსხავდებოდა წინა მაჩვენებლებისაგან (P>0,5).

ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის შემდეგ მხოლოდ ცის-10-ჰიდროქსი ამიტრიპტილინის შემცველობა არ იცვლებოდა 4,0 საათიანი ექსპოზიციის მონაცემებთან შედარებით. ამიტრიპტილინისა და ნორტრიპტილინის შეუცვლელი ფორმების შემცველობა მკვეთრად მცირდებოდა.

მეოთხე ცხრილში მოყვანილია ამიტრიპტილინის თერაპიულად არააქტიური ფორმების ფარმაკოკინეტიკის მონაცემები პრეპარატის კუნთშიდა ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ.

ცხრილი 4

ამიტრიპტილინის არააქტიური მეტაბოლიტების დონე სისხლში კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 2,0მლ) 8 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)				
	M	±σ	±m	P
დეზ-მეთილნორტრიპტილინი	28,1	5,4	0,5	<0,01
ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი	34,2	3,9	0,5	>0,5
ტრანს-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი	10,0	2,6	0,1	<0,01
ამიტრიპტილინ –N-ოქსიდი	12,0	1,9	0,6	>0,5
ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი	5,4	1,7	0,6	<0,01

როგორც ცხრილიდან ჩანს, ამიტრიპტილინის კუნთშიდა ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ, მისი კლინიკურად არააქტიური დაჟანგული მეტაბოლიტების დონე სისხლში მნიშვნელოვნად შემცირდა. ცხრილში მოყვანილი მონაცემების შესაბამისად, დეზ-მეთილნორტრიპტილინის დონე შემცირდა 28,1±5,4ნგ/მლ-მდე. შედეგების ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა დაქვეითების სარწმუნოობა (P<0,01) 4 საათიან ესპოზიციასთან შედარებით.

სარწმუნოდ ქვეითდება trans-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინისა და ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინის დონე. შესაბამისად გვაქვს 10,0±2,6ნგ/მლ და 5,4±1,7ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა დაქვეითების სარწმუნოობა (P<0,01).

ზემოთჩანოთვლილი მეტაბოლიტებისაგან განსხვავებით, ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინისა და ამიტრიპტილინ–N-ოქსიდის ფარმაკოკინეტიკა სრულიად განსხვავებული აღმოჩნდა. ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის შემდეგ მათი დონე პრაქტიკულად უცვლელი იყო და სარწმუნოდ არ განსხვადებოდა ექსპერიმენტის დაწყებიდან 4,0 საათის შემდეგ აღრიცხული მონაცემებისაგან. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა მსგავსების სარწმუნოობა (P>0,5).

ამგვარად, 1,0%-იანი ამიტრიპტილინის 2,0-მლ-ის კუნთშიდა ინექციიდან 4,0 და 8,0 საათის შემდეგ, მისი ბაზური, თერაპიულად აქტიური ფორმების დონე სარწმუნოს შემცირდა (ქრომატოგრამა 1).

არ შეიცვალა ცის-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინის დონე. აღნიშნული დროის განმავლობაში ასევე არ იცვლებოდა ამიტრიპტილინის თერაპიულად არააქტიური მეტაბოლიტების ტრანს- და oxid-ფორმების შემცველობაც (ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი და ამიტრიპტილინ-N-ოქსიდი). ამიტრიპტილინის თერაპიულად არააქტიური მეტაბოლიტების ფორმების შემცველობა ექსპერიმენტის მსვლელობაში (4,0 და 8,0 საათი) სარწმუნოდ მცირდებოდა.

ტრაზოდონის ფარმაკოკინეტიკა

დაკვირვების II სერია.

სეროტონინის ნეირონალური უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორის სახით ჩვენს მიერ გამოყენებული იყო ბაზური ანტიდეპრესანტი ტრაზოდონი. 1%-იანი ტრაზოდონი კუნთში შეგვყავდა დოზით – 5,0 მლ (ნახატი 3).

მეხუთე ცხრილში მოყვანილია ტრაზოდონის თერაპიულად აქტიური ფორმების ფარმაკოკინეტიკა ექსპერიმენტის დაწყებიდან 4,0 საათის შემდეგ.

ცხრილი 5

ტრაზოდონისა და მისი მეტაბოლიტების დონე სისხლში კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 5,0მლ) 4 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)			
	M	±σ	±m
ტრაზოდონი	84,0	9,4	2,1
ცის-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი	32,3	3,0	1,6

ცხრილში მოყვანილი მონაცემების თანახმად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 4,0 საათის შემდეგ, ტრაზოდონის შეუცვლელი ფორმის შემცველობა აღწევდა 84,0±9,4ნგ/მლ-ს, მაშინ როდესაც ტრაზოდონის თერაპიულად აქტიური, დაჟანგული ფორმის (ცის-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი) შემცველობა თითქმის სამჯერ ნაკლები აღმოჩნდა – 32,3±3,0 ნგ/მლ.

ჩვენის აზრით, ზემოთმოყვანილი შეფარდება დაკავშირებულია ღვიძლში ტრაზოდონის ჟანგვის მაღალ აქტივობასთან. საჭიროდ მიგვაჩნია გავიმეოროთ, რომ ზემოთმოყვანილი მონაცემების შესაბამისად ტრაზოდონის ძირითადი მეტაბოლიზმი მიმდინარეობს ღვიძლის ქსოვილში.

ქვემოთ მოგვყავს მონაცემები ტრაზოდონის თერაპიულად აქტიური ფორმების ფარმაკოკინეტიკისა და მისი მეტაბოლიზმის შესახებ ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ.

ცხრილი 6

ტრაზოდონისა და მისი მეტაბოლიტების დონე სისხლში კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 5,0მლ)

8 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)				
	M	±σ	±m	P
ტრაზოდონი	24,2	2,2	0,6	<0,01
ცის-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი	38,2	3,0	0,4	<0,01

მეექვსე ცხრილში მოყვანილი მონაცემების თანახმად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ, ტრაზოდონის შეუცვლელი ფორმის რაოდენობა მნიშვნელოვნად შემცირდა და მიაღწია 24,2±2,2 ნგ/მლ-ს. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა დაქვეითების სარწმუნოობა (P<0,01).

ყურადღებას იპყრობს ის ფაქტი, რომ ტრაზოდონის თერაპიულად არააქტიური მეტაბოლიტის ცის-დაჟანგული ფორმის დონე, ასევე მკვეთრად მცირდებოდა. ამგვარად, გვაქვს ცის-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი 32,2±3,0 ნგ/მლ. მონაცემების ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა დაქვეითების მაღალი სარწმუნოობა (P<0,01).

ამგვარად, ტრაზოდონის შეუცვლელი ფორმისა და მისი ცის-10-ჰიდროქსი-მეტაბოლიტის დონე, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ მკვეთრად ეცემა.

ქვემოთ მოგვყავს ტრაზოდონის კლინიკურად არააქტიური, დაჟანგული ფორმის ფარმაკოკინეტიკის მონაცემები.

ცხრილი 7

ტრანს-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი დონე სისხლში მისი კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 5,0მლ) 4,0 და 8,0 საათის შემდეგ (ნგ/მლ)							
	გამოკვლევათა პერიოდი						
	4,0 საათი			8,0 საათი			
ტრანს-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი	M	±σ	±m	M	±σ	±m	P
	50,1	2,0	0,9	48,7	3,1	1,2	>0,5

მეშვიდე ცხრილში მოყვანილი მონაცემების თანახმად, ტრანს-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონის დონე სისხლში მისი კუნთშიდა ინექციიდან (1,0%, 5,0მლ) 4 საათის შემდეგ უტოლდებოდა 50,1±2,0 ნგ/მლ-ს. როგორც ცხრილიდან ჩანს, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის შემდეგ მისი დონე სისხლში შეესაბამებოდა 48,7±3,1 ნგ/მლ-ს.

მოყვანილი მონაცემების ვარიაციულ-სტატისტიკური ანალიზი არ ადასტურებს ცვლილებათა სარწმუნოობას (P>0,5).

ამგვარად, ექსპერიმენტის მსვლელობაში აღმოჩნდა, რომ ტრაზოდონის თერაპიულად აქტიური და თერაპიულად პასიური ფორმების ფარმაკოკინეტიკა სარწმუნოდ განსხვავდება. განსხვავება შემდეგში მდგომარეობს: ექსპერიმენტის 4,0 და 8,0 საათის განმავლობაში ტრაზოდონის თერაპიულად აქტიური ფორმების დონე მკვეთრად დაქვეითდა, მაშინ როდესაც ტრაზოდონის თერაპიულად პასიური ფორმების დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა (ქრომატოგრამა 2).

II. კვლევის საკუთარი მასალის მეორე ნაწილში მოგვყავს მონაცემები, რომელთა საფუძველზეც გამოყოფილი იყო თეთრი თაგვების ჯგუფი სისხლში სეროტონინის მკვეთრად გამოხატული ცირკადული ცვლილებებით.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ამ მიზნით ჩატარებული იყო სეროტონინის დონის ქრომატოგრაფიული ანალიზი ლაბორატორიული მამალი თაგვების (სხეულის მასა – 260,0±2,0გ) სისხლში. საერთო ჯამში გამოვიკვლიეთ 140 თაგვი, სისხლს ვიღებდით 16 საათის განმავლობაში ხუთჯერ, 4 საათიანი ინტერვალებით. თაგვები იმყოფებოდნენ ნახევრად ბნელ (სუსტად განათებულ) სათავსში. ინდივიდები, სეროტონინის დონის მკაფიოდ გამოხატული ცვლილებებით გადაგვყავდა ცალკე გალიებში, ვუტარებდით მარკირებას და ვამყოფებდით ერთნაირ კვებით რაციონზე.

ამგვარად, საერთო ჯამში გამოყოფილი იყო 90 თაგვი.

მერვე ცხრილში მოყვანილია მონაცემები ჩვენს მიერ შესწავლილ 140 თაგვში სეროტონინის დონის მერყეობის შესახებ.

სეროტონინის ჯამური მერყეობა თეთრი თაგვების სისხლში (ნგ/მლ)

ცხრილი 8

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (სათი)				
		0	4	8	12	16
I	M	2,3	1,8	1,0	1,6	2,2
	±σ	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2

	±m	0,04	0,04	0,05	0,04	0,03
	P			<0,01	<0,01	>0,5
	თაგვის რაოდენობა - 28					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (სათი)				
		1	5	9	13	17
II	M	2,1	1,6	0,9	1,5	2,2
	±σ	0,2	0,1	0,2	0,1	0,3
	±m	0,04	0,04	0,05	0,03	0,04
	P		<0,01	0,001	0,01	>0,5
	თაგვის რაოდენობა - 23					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (სათი)				
		2	6	10	14	18
III	M	2,4	2,1	1,8	1,9	2,0
	±σ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	±m	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03
	P		<0,01	0,001	0,001	<0,01
	თაგვის რაოდენობა - 14					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (სათი)				
		3	7	11	15	19
IV	M	1,7	1,0	2,4	2,0	1,9
	±σ	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2
	±m	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02
	P		<0,01	<0,001	<0,01	<0,01
	თაგვის რაოდენობა - 12					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (სათი)				
		4	8	12	16	20
V	M	2,4	2,0	1,2	1,9	2,3
	±σ	0,3	0,2	0,1	0,1	0,3
	±m	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
	P		<0,01	<0,001	<0,01	>0,5
	თაგვის რაოდენობა - 24					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (სათი)				
		5	9	13	17	21
VI	M	1,0	1,7	2,3	1,9	1,2
	±σ	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
	±m	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
	P		<0,01	<0,001	<0,01	<0,01
	თაგვის რაოდენობა - 5					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)

		6	10	14	18	22
VII	M	2,8	2,0	1,4	2,2	2,9
	±σ	0,2	0,2	0,1	0,2	0,3
	±m	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
	P		<0,01	<0,001	<0,01	>0,5
	თაგვის რაოდენობა - 15					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)				
		7	11	15	19	23
VIII	M	1,4	0,9	2,1	1,8	1,1
	±σ	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	±m	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01
	P		<0,01	<0,001	<0,01	<0,01
	თაგვის რაოდენობა - 8					

ჯგუფის №	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)				
		8	12	16	20	24
IX	M	1,1	1,4	1,9	1,5	1,0
	±σ	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
	±m	0,01	0,02	0,02	0,02	0,01
	P		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	თაგვის რაოდენობა - 11					

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სეროტონინის დონე ჩვენს მიერ შესწავლილ თაგვებში, დღე-ღამის განმავლობაში არაერთნაირად იცლებოდა. შედარებითმა ანალიზმა საშუალება მოგვცა გამოგვეყო თაგვების 9 ჯგუფი ცირკადული ცვლილებების მსგავსი მახასიათებლებით. პირველ ჯგუფში გავაერთიანეთ 28 თაგვი სისხლში სეროტონინის დონის 16,0 საათიანი მერყეობით. ამ ჯგუფში ინდოლამინის მაქსიმუმი აღინიშნებოდა 0 და 16 საათზე, მინიმუმი 8,0 საათზე. მეორე ჯგუფი შეადგინა 23 თაგვმა, რომელთაც სისხლში სეროტონინის მაქსიმუმი აღენიშნებოდათ 1,0 და 17,0 საათზე, ხოლო მინიმუმი 9,0 საათზე. ამ ჯგუფში ცირკადულობა, ასევე არ აღემატებოდა 16 საათს. მესამე ჯგუფში შევიყვანეთ თეთრი თაგვები, რომელთაც ანალიზის ვარიაციულ-სტატისტიკური მეთოდით არ დაუდგინდათ სისხლში სეროტონინის დონის მერყეობის 16,0 საათიანი ცირკადულობა. აღნიშნულ ჯგუფში 14 თაგვი შევიდა. მეოთხე ჯგუფში გავაერთიანეთ 12 თაგვი. აქ, ასევე არ აღინიშნებოდა სისხლში სეროტონინის შემცველობის ცირკადული რიტმი. მინიმუმი დარეგისტრირდა 7,0 საათზე, ხოლო

სისხლში სეროტონინის დონის მაქსიმუმმი აღინიშნა 11,0 საათზე. ექსპერიმენტული ცხოველების მეხუთე ჯგუფში (24 თეთრი თაგვი) ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სისხლში სეროტონინის დონის ცირკადული მონაცვლეობა. თაგვების სისხლში სეროტონინის შემცველობის მაქსიმუმი დაფიქსირდა 4,0 და 20,0 საათზე, ხოლო მინიმუმი 12,0 საათზე. მეექვსე ჯგუფში, ასევე არ აღინიშნება სისხლში სეროტონინის მერყეობის ცირკადულობა. სეროტონინის შემცველობის მინიმუმი აღინიშნებოდა 5,0 საათზე, ხოლო მაქსიმუმი 13,0 საათზე. აღნიშნულ ჯგუფში შევიდა მხოლოდ 5 თეთრი თაგვი. დაკვირვებათა მეშვიდე ჯგუფი შეადგინა 15 თეთრმა თაგვმა. ამ ჯგუფის თაგვების სისხლში სეროტონინის შემცველობა 6,0 საათსა და 22,0 საათზე მაქსიმალური იყო. 14,0 საათზე სეროტონინის დონე მინიმუმამდე დაეცა. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა მსგავსებისა და განსხვავების სარწმუნოობა. ამგვარად, აღნიშნულ ჯგუფს გააჩნია კარგად გამოხატული ცირკადული მახასიათებლები. დაკვირვებათა მერვე ჯგუფში ცირკადულობა არ გამოვლინდა. 11,0 საათზე სეროტონინის დონე მინიმალური იყო, მაშინ როდესაც 15 საათზე მან მაქსიმუმს მიაღწია. აღნიშნული ჯგუფი 8 თაგვისაგან შედგებოდა. დაკვირვებათა მეცხრე ჯგუფს შეადგენდა 11 თაგვი. ამ ჯგუფში სისხლში სეროტონინის შემცველობის მაქსიმალური დონე დაფიქსირდა 16, 0 საათზე, ხოლო მინიმალური 24,0 საათზე. ამგვარად, ამ ჯგუფში ასევე ვერ დადგინდა სეროტონინის მერყეობის ცირკადული ხასიათი.

ზემოთაღწერილმა მონაცემებმა საშუალება მოგვცა გადაგვერჩია 90 თეთრი თაგვი სისხლში სეროტონინის მერყეობის მკაფიოდ გამოხატული ცირკადული მახასიათებლებით. ამ პარამეტრებს პასუხობდა მხოლოდ პირველი (28 თაგვი), მეორე (23 თაგვი), მეხუთე (24 თაგვი) და მეშვიდე (15 თაგვი) ჯგუფები – სულ 90 თეთრი თაგვი.

ტვინის სეროტონინერგულ სისტემაზე ამიტირიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი კომბინირებული ზემოქმედების შემდგომი კვლევები ჩატარდა ჩვენს მიერ შერჩეულ 90 თეთრ თაგვზე.

თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ამიტრიპტილინის (1%, 2,0მლ) ერთჯერადი ინტრამუსკულარული ინექციის გავლენის ქრონოფარმაკოლოგიური მაჩვენებლები

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ამ ასპექტში ჩვენს მიერ ქრონოფარმაკოლოგიური დაკვირვებები ჩატარდა ორ სერიად. პირველ სერიაში ამიტრიპტილინი შეგვყვავდა თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური ფუნქციური აქტივობის აკროფაზის მომენტში. მეორე სერიაში ამიტრიპტილინი ინტრამუსკულარულად შეგვყვავდა თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის მომენტში. ამის შედეგად, სისხლში სეროტონინის დონის მერყეობის ცირკადული ციკლი უდრიდა 16 სთ-ს, ანალიზები ტარდებოდა ინექციიდან 8,0 და 16,0 სთ-ის შემდეგ.

ცხრილი №7-ის თანახმად, ამიტრიპტილინის (1%, 2,0მლ) ინტრამუსკულარული ინექცია ჩატარდა ზუსტად ღამის 24 სთ-ზე. აღნიშნული დრო ცხრილში ასახულია, როგორც შემდეგი დღის 0,0 სთ. შემდგომში ყველა დაკვრივება ჩატარდა სისხლში სეროტონინის დონის ცირკადული მერყეობის შესაბამისად.

სპეციალურად ვირჩევდით სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური დონის პერიოდს. ამიტრიპტილინი შეყვანილი იქნა სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური კონცენტრაციის ფაზაში.

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ამიტრიპიტილინის (1,0%, 2,0მლ) შეყვანის შემდეგ.
პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში

ცხრილი №9

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)		
		0,0	8,0	16,0
სეროტონინი სისხლში	M	2,30	2,30	3,40
	±σ	0,45	0,30	0,41
	±m	0,02	0,01	0,03
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა სისხლში	M	1,15	1,00	1,00

	±σ	0,10	0,10	0,14
	±m	0,01	0,02	0,0
	P		<0,01	>0,5
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა შარდში	M	3,74	3,95	4,20
	±σ	0,52	0,40	0,49
	±m	0,03	0,02	0,03
	P		<0,01	<0,01
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში	M	1,18	0,10	0,81
	±σ	0,10	0,10	0,14
	±m	0,01	0,02	0,01
	P		<0,01	<0,01
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში	M	1,10	1,24	1,28
	±σ	0,10	0,13	0,22
	±m	0,01	0,02	0,09
	P		<0,01	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში	M	1,10	1,34	1,50
	±σ	0,10	0,15	0,18
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		>0,01	>0,05

ცხრილი №9-ის თანახმად, სისხლში სეროტონინის დონე 0,0 სთ-ზე უდრიდა 2,30±0,45 ნგ/მლ. ეს მაჩვენებელი ჩვენ ჩავთვალეთ ფონურად. სემდგომში ამიტრიპტილინი 1,0% 2,0მლ შეყვანილი იქნა თეთრ თაგვებში 8 სთ-ის შემდეგ. ამიტრიპტილინი შეყვანის შემდეგ სისხლში სეროტონინის დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა და უდრიდა 2,30±0,30 ნგ/მლ. მიღებული შედეგების ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ არ დაადასტურა თანხვედრის სარწმუნოება (P>0,5).

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 სთ-ის შემდეგ სისხლში სეროტონინის დონემ მკვეთრად მოიმატა და მიაღწია 3,40±0,41 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა სხვაობის მაღალი სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, ამიტრიპტილინის შეყვანის შემდეგ სისხლში სეროტონინის დონე ექსპერიმენტიდან 16 სთ-ის განმავლობაში (ერთი, დასრულებული ციკლი)

იცვლებოდა არაერთგვაროვნად. ფუნქციონალური ციკლის პირველ ნახევარში (ექსპერიმენტის პირველი 8 სთ) იგი ნარჩუნდებოდა ერთიდაიგივე (ფიქსირებულ) დონეზე. ფუნქციონალური ციკლის მეორე ნახევრიდან დაწყებული სისხლში სეროტონინის დონე მკვეთრად გაიზარდა.

5-ოქსიინდოლძმარმჟავას ცვლილების დინამიკა მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა 5-ოქსიტრიფტოფანის ცვლილებისაგან. 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას ფონური დონე სისხლში უდრიდა 1,15±0,10 ნგ/მლ. 0,0 სთ-ზე თეთრ თაგვებში შეყვანილი იქნა ამიტრპტილინი. შემდგომში ცხოველები (5 თაგვი ერთდროულად) მოკვდინებულნი იქნენ ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 და 16,0 სთ-ის შემდეგ.

მიღებული შედეგების თანახმად, 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 სთ-ის შემდეგ უდრიდა 1,00±0,10 ნგ/მლ.

ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა ცვლილებათა სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე ექსპერიმენტის პირველი 8 სთ-ის განმავლობაში მკვეთრად შემცირდა

ცხრილი №9-ის თანახმად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 სთ-ის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უდრიდა 1,00±1,4 ნგ/მლ.

ვარიაციულ-სტატისტიკური მეთოდით დადასტურებული იქნა ცვლილებათა სარწმუნოება (P<0,5). ამგვარად, ექსპერიმენტის შემდგომი 8 სთ-ის განმავლობაში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა.

5-ოქსიინდოლძმარმჟავას მერყეობის დონე შარდში ბევრად განსხვავდებოდა სისხლში მისი მერყეობის დინამიკისაგან. თეთრ თაგვებში ამიტრიპტილინის შეყვანის დროს (0,0 სთ-ზე) 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შარდში უდრიდა 3,74±0,52 ნგ/მლ. მიზანშეწონილად მიგვაჩნია აღვნიშნოთ, რომ ამ პერიოდში ტავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა იყო განსაკუთრებით აქტიური.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შარდში აღწევდა 3,95±0,40 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ

დაადასტურა მატების სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ცირკადული ციკლის პირველ ნახევარში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შარდში მოიმატა.

ცხრილი №7-ის თანახმად, ცირკადული ციკლის მეორე ნახევარში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შარდში იმატებდა. ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 სთ-ის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ შარდში მოიმატა 4,20±0,49ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა მიღებული შედეგების სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, დაკვირვების 16 სთ-ის განმავლობაში (ციკლის დასრულება) 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე სარდში ამიტრპტილინის მოქმედების შედეგად პერმანენტულად მატულობდა. ცვლილებების ხარისხი (16 საათიანი ციკლის პირველი და მეორე ნახევარი) დაახლოებით იყო ერთგვაროვანი.

შემდგომში ჩვენს მიერ განსაზღვრული იქნა პლაზმის თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე. როგორც ცხრილი №9-დან ჩანს, ამ შეუცვლელი მჟავას დონე ექსპერიმენტის შემდეგ უდრიდა 1,18±1,0 ნგ/მლ.

ექსპერიმენტიდან 8 სთ-ის შემდეგ ჰეტეროციკლური ამინომჟავების დონე მკვეთრად შემცირდა და არ აღემატებოდა 0,90±10ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა ცვლილებათა სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, ცირკადული ციკლის პირველ ნახევარში პლაზმის თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე თანდათან შემცირდა. მაჩვენებელთა ანალიზმა აჩვენა, რომ ციკლის მეორე ნახევარშიც პლაზმის ტრიფტოფანის დონე მცირდებოდა.

ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარული შეყვანიდან (1,0±2,0მლ) 16 სთ-ის შემდეგ სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე არ აღემატებოდა 0,81±0,14ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა ცდომილების სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, ფუნქციონალური ციკლის 16 სთ-ის განმავლობაში პლაზმაში ტრიფტოფანის დონე თანდათან დაეცა. ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარულმა შეყვანამ ფუნქციონალური ციკლის დასაწყისში გამოიწვია სისხლის პლაზმაში ამინომჟავების დონის თანდათანობითი დაქვეითება.

არომატული ამინომჟავების (თიროზინის) ცვლილების დინამიკა მნიშვნელოვნად განსხვავდება ჰეტეროციკლური მჟავების (ტრიპტოფანის) ცვლილებათა დინამიკისაგან.

ცხრილში №9 მოყვანილი მონაცემების შესაბამისად, ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარულ შეყვანამდე პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე უდრიდა 1,10±0,10 ნგ/მლ. ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 სთ-ის შემდეგ პლაზმის თავისუფალი თიროზინის დონემ მკვეთრად მოიმატა და მიაღწია 1,24±0,01 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა ცდომილების (P<0,01) სარწმუნოება.

ამგვარად, ფუნქციონალური ციკლის პირველ ნახევარში პლაზმის თავისუფალი თიროზინის დონე თანდათან იმატებდა. ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16 სთ-ის შემდეგ პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე არ აღემატებოდა 1,28±0,22ნგ/მლ. მიღებული შედეგების ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ არ დაადასტურა ცდომილების სარწმუნოება (P>0,5).

ამგვარად, ფუნქციონალური ციკლის მეორე ნახევარში არომატული ამინომჟავების დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა და უდრიდა 8,0 საათიანი ექსპოზიციის დონეს.

შესწავლილი იქნა სეროტონინის საბაზო მეტაბოლიტის ტრიფტამინის დინამიკა. ექსპერიმენტის დაწყებიდან (0,0სთ) პლაზმაში ტრიფტამინის მაჩვენებელი მიღებულ იქნა როგორც ფონური. შემდგომში თეთრ თაგვებს ინტრამუსკულარულად შევუყვანეთ ამიტრიპტილინი.

ცხრილი №9-ის მიხედვით ამიტრიპტილინის ინექციიდან 8 საათის შემდეგ პლაზმაში ტრიფტამინის დონემ მნიშვნელოვნად მოიმატა და შეადგინა 1,34±0,15 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა ზემოაღნიშნული (P<0,01).

ამრიგად, ფუნქციონალური ციკლის პირველ ნახევარში (8,0სთ) პლაზმაში ტრიფტამინის დონე თანდათან იმატებდა.

ფუნქციონალური ციკლის (მომდევნო 8 სთ) მეორე ნახევარში ტრიფტამინის დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა და უდრიდა 1,50±0,18ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკური დამუშავებით თანხვედრა დადასტურდა (P>0,5).

ამგვარად, ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარული ინექციის შემდეგ პლაზმაში ტრიფტამინის დონე ფუნქციონალური ციკლის პირველ ნახევარში მკვეთრად გაიზარდა და მომდევნო (მეორე) ნახევარში პრაქტიკულად არ შეცვლილა.

კვლევის მეორე სერიაში ამიტრიპტილინი თეთრ თაგვებში შეყვანილი იყო დღის 8,0 სთ-ზე. წინა დაკვირვებების თანახმად დროის ამ პერიოდში თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციონალური აქტივობა იყო მინიმალური.

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ამიტრიპიტილინის (1,0%, 2,0მლ) შეყვანის შემდეგ
პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის პერიოდში

ცხრილი №10

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)		
		8,0	16,0	24,0
სეროტონინი სისხლში	M	1,25	2,10	2,80
	±σ	0,50	0,48	0,54
	±m	0,02	0,02	0,04
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა სისხლში	M	0,98	1,24	1,00
	±σ	0,10	0,20	0,22
	±m	0,02	0,03	0,02
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა შარდში	M	4,45	4,00	3,80
	±σ	0,41	0,32	0,28
	±m	0,02	0,01	0,03
	P		<0,01	<0,01
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში	M	1,06	0,85	1,00
	±σ	0,11	0,28	0,20
	±m	0,02	0,02	0,03
	P		<0,01	<0,01
თავისუფალი თირროზინი	M	1,12	1,20	1,10

პლაზმაში	±σ	0,12	0,20	0,22
	±m	0,01	0,04	0,02
	P		<0,01	0,01
ტრიფტამინი პლაზმაში	M	1,48	1,10	1,15
	±σ	0,10	0,18	0,22
	±m	0,01	0,01	0,02
	P		<0,01	<0,01

როგორც ცხრილი №10-დან ჩანს, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე უდრიდა 1,25±0,50 ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩავთვალეთ ფონურად. შემდეგ თეთრ თაგვებს შევუყვანეთ ამიტრიპტილინი 1%, 2,0 მლ დოზით.

ცხრილი [1]8-ის თანახმად, ამიტრიპტილინის შეყვანიდან 8 სთ-ის შემდეგ, სისხლში სეროტონინის დონემ მკვეთრად მოიმატა და მიაღწია 2,10±0,48ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა მიღებული შედეგი (P<0,01). ამგვარად, თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციონალური ციკლის აღნიშნულ 8 სთ-იან პერიოდში ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარული ინექცია იწვევს ექსპერიმენტში სისხლში სეროტონინის დონის სარწმუნო მატებას.

სეროტონინის ანალიზმა 24,0 სთ-ზე აჩვენა, რომ ღამით სისხლში მისი დონე შემცირდა და 1,80±0,54ნგ/მლ. თუმცა ეს დონე სტატისტიკურად რჩებოდა უფრო მაღალი ფონურთან შედარებით (P<0,01).

ამგვარად, დილის 8 სთ-ზე ამიტრიპტილინის ინექცია სისხლში სეროტონინის დონეს ცვლის შემდეგნაირად. ამიტრიპტილინის შეყვანიდან 8 სთ-ის შემდეგ საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე მნიშვნელოვნად იმატებს. შემდგომი 8 სთ-ის განმავლობაში სეროტონინის დონე რამდენადმე მცირდება, მაგრამ ფონურზე მაღალი რჩება.

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას შემცველობა თეთრი თაგვების სისხლში, რომელთაც ამიტრიპტილინი შეყვანილი ჰქონდათ დილის 8,0 სთ-ზე.

ცხრილი №10-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე დილის 8,0სთ-ზე უდრიდა 0,98±0,10ნგ/მლ.

ამიტრიპტილინის ინექციიდან 8 საათის შემდეგ ამ მაჩვენებელმა მოიმატა 1,74±0,20ნგ/მლ-მდე. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა მატების სარწმუნოება (P<0,01).

შემდგომში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ თეთრი თაგვების სისხლში თანდათან დაიწყო სარწმუნოდ დაცემა. ღამით, 24,0 სთ-ზე აღებულ სისხლში (ინექციიდან 16 საათის შემდეგ) 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 1,00±0,22ნგ/მლ.

ამრიგად, ექსპერიმენტის 16 საათის განმავლობაში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ დასაწყისში (პირველ ნახევარში) მოიმატა, შემდეგ კი თანდათან შემცირდა და გაუტოლდა საწყის (ფონურ) მაჩვენებელს.

5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის მერყეობის დინამიკა შარდში მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა მისი დინამიკისაგან სისხლში.

ამიტრიპტილინი 1%, 2,0 მკ დოზით ინტრამუსკულარულად შეყვანილი იქნა დილის 8,0 სთ-ზე. ამ პერიოდისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში უდრიდა 4,45±0,41 ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩაითვალა ბუნებრივ ფონად.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 სთ-ის შემდეგ ანუ დღის 16 სთ-ზე 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე სარწმუნოდ დაბალი იყო, ვიდრე დილის 8,0 სთ-ზე.

ცხრილი №10-ის თანახმად, თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თანდათან მცირდებოდა და ღამის 24,0 სთ-თვის შემცირდა 3,80±0,28 ნგ/მლ-მდე. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, თეთრი თაგვების ჯგუფში, რომელთაც ამიტრიპტილინი შეყვანილი ჰქონდათ დილის 8,0 სთ-ზე, 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე პროგრესირებულად შემცირდა. ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 და 16 სთ-ის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე ფონურ მაჩვენებლზე დაბალი იყო.

შემდეგ ჩავატარეთ შეუცვლელი ამინომჟავა - ტრიფტოფანის მერყეობის დინამიკის ანალიზი. დილის 8,0 სთ-ზე თეთრი თაგვების სისხლში ტრიფტოფანის

დონე უდრიდა 1,06±0,1 ნგ/მლ. აღნიშნულ დროს თეთრ თაგვებს შევუყვანეთ ამიტრიპტილინი 1%, 2,0 მლ დოზით.

ამიტრიპტილინის შეყვანიდან 8 სთ-ის შემდეგ პლაზმაში ტრიფტოფანის დონე შემცირდა 0,85±0,28 ნგ/მლ-მდე. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01).

ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16 საათის შემდეგ, თეთრი თაგვების პლაზმაში ტრიფტოფანის დონემ მოიმატა და მიაღწია 1,00±0,20 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა ცვლილების სარწმუნოება (P<0,01). ამასთან ერთად, აუცილებელია აღვნიშნოთ, რომ ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16,0 საათის შემდეგ ტრიფტოფანის დონე პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა დონური მაჩვენებლისაგან (P<0,5).

ამრიგად, თეთრი თაგვების ჯგუფში, რომელთაც ამიტრიპტილინის ინტრამუსკულარული ინექცია (1%, 2,0მლ) გაუკეთდათ დილის 8,0 სთ-ზე, პლაზმაში ტრიფტოფანის დონე დასაწყისში (პირველი 8 სთ) შემცირდა, შემდგომში კი (დაკვირვების მომდევნო 8 სთ-ში) დაუბრუნდა ფონურ მაჩვენებელს.

შესწავლილი იქნა აგრეთვე თიროზინის დონე. ცხრილი №8-ის თანახმად, დილის 8 სთ-ზე, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თიროზინის დონე უდრიდა 1,22±0,12 ნგ/მლ. შემდეგ შეყვანილი იქნა ამიტრიპტილინი.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ, თეთრი თაგვების სისხლში თიროზინის დონე უდრიდა 1,20±0,20 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, დილის 8 სთ-დან დაწყებული დღის 16 სთ-მდე, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თიროზინის დონე პრატიკულად არ შეცვლილა.

ექსპერიმენტის შემდგომმა 8 სთ-მა გვაჩვენა შემდეგი: დღის 16სთ-დან ღამის 24 სთ-მდე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თიროზინის დონე უმნიშვნელოდ შემცირდა და უდრიდა 1,10±0,22 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა შემცირების სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, თეთრი თაგვების ჯგუფში, რომელთაც ამიტრიპტილინი შეყვანილი ჰქონდათ დილის 8 სთ-ზე, თიროზინის დონე პლაზმაში ექსპერიმენტის პირველ

ნახევარში (8სთ-დან 16 სთ-მდე) არ შეცვლილა, ხოლო მეორე ნახევარში (16 სთ-დან 24 სთ-მდე) სარწმუნოდ შემცირდა.

შემდეგ შესწავლილი იქნა თეთრი ტაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონე დღე-ღამის სხვადასხვა დროს, ამიტრიპტილინის შეყვანამდე და შეყვანის შემდეგ.

ცხრილი №10-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლის პლააზმაში დილის 8,0 სთ-ზე ტრიფტამინის დონე უდრიდა 1,48±0,10 ნგ/მლ. ეს მაჩვენებელი მიღებული იქნა როგორც ფონი. შემდეგ შეყვანილი იქნა ამიტრიპტილინი (15, 2,0მლ).

ამიტრიპტილინის შეყვანიდან 8 სთ-ის შემდეგ ტრიფტამინის დონე პლაზმაში მკვეთრად შემცირდა და უდრიდა 1,10±0,18 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა ცვლილების სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, დღის 16 სთ-ისათვის ტრიფტოფანის დონე მკვეთრად შემცირდა.

ღამის 24 სთ-თვის სისხლის ანალიზმა ასევე გვაჩვენა პლაზმაში ტრიფტოფანის დონის შემცირება. ამიტრიპტილინის შეყვანიდან 16 სთ-ის შემდეგ სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონე არ აღემატებოდა 1,15±0,22 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა ფონურ მაჩვენებლსა და მიღებულ შედეგებს შორის (P>0,5). ამგვარად, თეთრი თაგვების სისხლში 16სთ-ზე და 24სთ-ზე ტრიფტამინის დონე პრაქტიკულად იყო ერთიდაიგივე.

თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) ერთჯერადი ინტრამუსკულარული ინექციის გავლენის ქრონოფარმაკოლოგიური მაჩვენებლები

ამ ასპექტში ჩვენს მიერ ჩატარებულია ქრონოფრამაკოლოგიური დაკვირვების ორი სერია. პირველ სერიაში ტრაზოდონი ინტრამუსკულარულად შეგვყვავდა თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის აკროფაზის მაქსიმალური აქტივობის მომენტში. მეორე სერიაში ტრაზოდონი შეგვყვავდა ინტრამუსკულარულად თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური ფუნქციური აქტივობის მომენტში.

იმის გამო, რომ სისხლში სეროტონინის დონის ცირკადული მერყეობის ციკლი შეადგენს 16 სთ-ს, ანალიზებს ვიღებდით ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 და 16 სთ-ის შემდეგ.

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) შეყვანის შემდეგ.
პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში

ცხრილი №11

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)		
		0,0	8,0	16,0
სეროტონინი სისხლში	M	2,42	2,84	3,15
	±σ	0,40	0,32	0,44
	±m	0,03	0,02	0,03
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა სისხლში	M	1,23	1,30	1,48
	±σ	0,13	0,20	0,31
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		>0,5	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა შარდში	M	4,00	4,40	4,82
	±σ	0,46	0,28	0,37
	±m	0,03	0,01	0,03
	P		<0,01	<0,01
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში	M	1,26	1,10	1,10
	±σ	0,12	0,20	0,15
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		>0,01	<0,5
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში	M	1,15	1,10	1,12
	±σ	0,10	0,18	0,31
	±m	0,01	0,02	0,01
	P		>0,5	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში	M	1,21	1,12	1,14
	±σ	0,10	0,20	0,15
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		<0,01	>0,5

ცხრილი №11-ის შესაბამისად, ტრაზოდონის (1%, 2,0მლ) ინტრამუსკულარული შეყვანა ხდებოდა ზუსტად 24,0 სთ-ზე. ეს დრო ცხრილში აღნიშნულია როგორც მომდევნო დღის 0,0 სთ. შემდგომში ყველა დაკვირვება ტარდებოდა სისხლში სეროტონინის დონის ცირკადული მერყეობის შესაბამისად.

ცხრილი №11-ის მიხედვით, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე ღამის 0,0 სთ-ზე უდრიდა 2,42±0,40ნგ/მლ. ეს მაჩვენებელი შემდგომისთვის მივიჩნიეთ ფონურ მაჩვენებლად. ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 სთ-ის შემდეგ (სისხლში სეროტონინის მინიმალური კონცენტრაციის პერიოდი) და 16 სთ-ის შემდეგ (სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური კონცენტრაციის პერიოდში ვახდენდით დაკვირვებას მაჩვენებლებზე.

ცხრილი №11-ის თანახმად, დილის 8 სთ-ზე თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე აღწევდა 2,44±0,32ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8 სთ-ის შემდეგ სეროტონინის დონემ თეთრი თაგვების სისხლში სარწმუნოდ მოიმატა.

პრეპარატის შეყვანიდან 16 სთ-ის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე კიდევ უფრო მომატებული იყო და უდრიდა 3,15±0,44ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, მომდევნო დღის 4 სთ-თვის თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონემ უფრო მოიმატა.

მიღებული შედეგების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი საშუალებას გვაძლევს გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნა: ექსპერიმენტში ტრაზოდონის დონის ინტრამუსკულარული ინექცია (1%, 5,0მლ) სეროტონინის მაქსიმალური კონცენტრაციის პერიოდში იწვევს ამ მაჩვენებლის მკვეთრ ზრდას. დაკვირვების 16 სთ-ის განმავლობაში (დასრულებული ციკლი) თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე პერმანენტულად იზრდებოდა.

ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა ექსპერიმენტში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას ქრონოფარმაკოლოგიური პარამეტრები.

ცხრილი №11-ის თანახმად, ღამის 0,0 სთ-ზე თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 1,23±1,3ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი, ჩვენს მიერ, მიჩნეული იქნა ფონურ მაჩვენებლად. ადრე ჩატარებული კვლევის თანახმად, თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე ღამის 0,0 სთ-ზე იყო მაქსიმალური. ტრაზოდონი თაგვებში შეყვანილი იქნა სწორედ სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური კონცენტრაციის დროს.

დილის 8 სთ-ზე თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უდრიდა 1,30±1,20ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა ცვლილების სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8 სთ-ის შემდეგ საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე არ შეცვლილა.

ექსპერიმენტიდან 16 სთ-ის შემდეგ აღებულ სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უდრიდა 1,48±1,31ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16 სთ-ის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ მოიმატა.

შედარებითი ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი საშუალებას გვაძლევს დავასკვნათ: ტრაზოდონის ინექცია ექსპერიმენტში იწვევს სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის პროლონგირებულ ცვლილებას. ფიზიოლოგიური ციკლის პირველი ნახევრის განმავლობაში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების სისხლში პრაქტიკულად არ შეცვლილა. მაჩვენებლის მატებას ადგილი ჰქონდა მხოლოდ ფიზიოლოგიური ციკლის II ნახევარში.

ცხრილი №11-ის მიხედვით, ექსპერიმენტში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის ქრონოფარმაკოლოგიური მერყეობა შარდში მკვეთრად განსხვავდება მისი დონის მერყეობისაგან სისხლში.

თეთრი თაგვების შარდში ღამის 0,0 სთ-თვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უდრიდა 4,00±0,20ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩაითვალა ფონურად. შემდგომ თეთრ თაგვებს ინტრამუსკულარულად შევუყვანეთ ტრაზოდონი (1%, 5,0მლ).

დილის 8 სთ-ზე აღებული შარდის ანალიზში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 4,40±0,28ნგ/მლ. ამგვარად, ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8 სთ-ის შემდეგ თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ მკვეთრად მოიმატა. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამრიგად, ტრაზოდონის ინექციიდან 16 სთ-ის შემდეგ თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ კიდევ უფრო მოიმატა. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). შედეგების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზის საფუძველზე შეიძლება ითქვას: ტრაზოდონის ინტრამუსკულარულად ინექციის შედეგად თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე მკვეთრად იმატებს. მაჩვენებლის მატება გრძელდება 16 სთ-ს (დასრულებული ფიზიოლოგიური ციკლი).

ჩვენს მიერ, შესწავლილი იქნა ტრიფტოფანის დონე სისხლის პლაზმაში. ცხრილი №11-ის შესაბამისად, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე ღამის 0,0 სთ-ზე უდრიდა 1,26±1,2ნგ/მლ. ამ დროს თეთრ თაგვებს შევუყვანეთ ინტრამუსკულარულად 1%, 5მლ ტრაზოდონი.

როგორც ცხრილი №11 გვიჩვენებს ტრაზოდონის ინტრამუსკუალრული ინექციიდან 8 სთ-ის შემდეგ თავისუფალი ტრიპტოფანის დონე სისხლში მნიშვნელოვნად შემცირდა (1,10±0,20ნგ/მლ). ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამრიგად, დილის 8 სთ-თვის თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე ფონურ მაჩვენებელზე დაბალი იყო.

დღის 16 სთ-თვის თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე უდრიდა 1,10±0,15ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16 სთ-ის შემდეგაც პრაქტიკულად იგივე დარჩა. ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი გვაჩვენებს, რომ ექსპერიმენტის 16 საათის განმავლობაში (დამთავრებული ფიზიოლოგიური ციკლი) თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე პრაქტიკულად არ იცვლება.

ამის შემდეგ, ჩვენს მიერ შესწავლილი იქნა თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე.

ცხრილი №11-ის მიხედვით, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე ღამის 0,0 სთ-თვის უდრიდა 1,15±0,10 ნგ/მლ. მოცემული მაჩვენებელი მიჩნეული იქნა ფონურად. აღნიშნულ დროს თაგვებს ინტრამუსკულარულად შევუყვანეთ ტრაზოდონი.

ცხრილი №11 გვიჩვენებს, რომ თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში დილის 8 სთ-თვის უდრიდა 1,10±0,18ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა განსხვავების სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, ანტიდეპრესანტის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8 სთ-ის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე არ შეცვლილა და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ფონური მაჩვენებლისაგან.

დღის 16 სთ-თვის თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე შეადგენდა 1,12±0,31ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა (P>0,5). ამრიგად, ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8 და 16 საათის შემდეგ სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა და არ შეესაბამებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

ამის შემდეგ, ჩატარდა სეროტონინის მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტის - ტრიფტოფანის დონის ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი.

ცხრილი №11-ის მიხედვით ჩანს, რომ ღამის 0,0 სთ-თვის თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონე უდრიდა 1,21±0,10 ნგ/მლ. ეს მაჩვენებელი მიჩნეული იქნა ფონურ სიდიდედ. ამ დროისათვის თეთრ თაგვებში ინტრამუსკულარულად შეყვანილი იქნა ტრაზოდონი.

დილის 8 სთ-თვის თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონე უდრიდა 1,12±0,20 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა ცვლილების სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, პრეპარატის ინექციიდან 8 სთ-ის შემდეგ ტრიფტოფანის დონემ საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლაზმაში სარწმუნოდ მოიმატა.

დღის 16 სთ-თვის თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტოფანის დონე უდრიდა 1,14±0,15 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიპტოფანის დონე არ შეცვლილა და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა წინა (დილის 8 სთ-იან) მაჩვენებლისაგან.

კვლევის შემდეგ სერიაში თეთრ თაგვებს დილის 8მ0 საათზე შევუყვანეთ ტრაზოდონი. წინა დაკვირვებების თანახმად დროის ამ პერიოდში თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური აქტივობა იყო მინიმალური.

როგორც ცხრილი №11-დან ჩანს, საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე უდრიდა 2,10±0,40ნგ/მლ. მითითებული მაჩვენებელი მიჩნეული იქნა ფონურ სიდიდედ. ამავე დროს თეთრ თაგვებში შეყვანილი იქნა ტრაზოდონი (1,0%, 5,0მლ).

დღის 16,0 სთ-თვის სეროტონინის დონე თეთრი თაგვების სისხლში უდრიდა 2,50±0,35ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონემ კიდევ უფრო მოიმატა. ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა დაადასტურა თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონის სარწმუნო ზრდა დაკვირვების 16,0 საათის განმავლობაში (დასრულებული ფიზიოლოგიური ციკლი).

შემდგომ თეთრი თაგვების სისხლში განვსაზღვრეთ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე.

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) შეყვანის შემდეგ.
პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის პერიოდში

ცხრილი №12

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)		
		8,0	16,0	24,0
სეროტონინი სისხლში	M	2,10	2,50	2,90

	±σ	0,40	0,35	0,42
	±m	0,03	0,04	0,04
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა სისხლში	M	1,10	1,30	1,50
	±σ	0,12	0,10	0,14
	±m	0,01	0,01	0,01
	P		>0,5	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა შარდში	M	3,52	4,00	4,00
	±σ	0,30	0,32	0,41
	±m	0,08	0,04	0,01
	P		<0,01	>0,5
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში	M	1,14	1,10	1,12
	±σ	0,10	0,10	0,14
	±m	0,01	0,02	0,01
	P		>0,5	>0,5
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში	M	1,05	1,19	1,10
	±σ	0,10	0,14	0,18
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		>0,5	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში	M	1,00	1,89	1,84
	±σ	0,12	0,15	0,10
	±m	0,02	0,01	0,01
	P		<0,01	<0,5

ცხრილი №12-ის თანახმად, დილის 8 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 1,10±0,12 ნგ/მლ. მოცემული სიდიდე ჩაითვალა ფონურ მაჩვენებლად. შემდეგ თაგვებში შეყვანილი იქნა ტრაზოდონი (1,0%, 5,0მლ).

ცხრილი №12-ის თანახმად, დღის 16,0 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უდრიდა 1,30±1,0 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული შეყვანიდან 8 სთ-ის შემდეგ თეთრი თაგვების

სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ მოიმატა და სარწმუნოდ მაღალი იყო ფონურ მაჩვენებელთან შედარებით.

ღამის 24,0 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლში 5- ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 1,50±0,14 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01).

ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული შეყვანიდან 16,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ კიდევ უფრო მოიმატა. ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა დაადასტურა მაჩვენებლის პერმანენტული ზრდა დაკვირვების 16 საათის მანძილზე.

შემდეგში განვსაზღვრეთ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში. ცხრილი №12-ის შესაბამისად, დილის 8 სთ-თვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში უდრიდა 3,52±0,30ნგ/მლ. აღნიშნული მონაცემები მიჩნეული იქნა ფონურ მაჩვენებლად.

დღის 16,0 საათისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში უდრიდა 4,00±0,32ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა ცვლილების სარწმუნიება (P<0,01). ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული შეყვანიდან 8,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ სარწმუნოდ მოიმატა.

ღამის 24,0 საათისათვის თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე დარჩა 4,00±0,41 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა (P>0,5). ამრიგად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16,0 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში არ შეცვლილა და წინა მონაცემებისაგან პრაქტიკულად არ განსახვავდებოდა.

ჩვენ განვსაზღვრეთ აგრეთვე თეთრი თაგვების სისხლში თავისუფალი ტრიპტოფანის დონე.

დღის 8,0 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლში ტრიპტოფანის დონე უდრიდა 1,14±0,10ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი მიღებული იქნა ფონურად. მითითებულ დროს საექსპერიმენტო ცხოველებში შეყვანილი იქნა ტრაზოდონი (1%, 5,0მლ).

დღის 16,0 საათისათვის, თეთრი თაგვების სისხლში ტრიპტოფანის დონე უდრიდა 1,10±0,10ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა (P>0,5). ამგვარად, პრეპერატაის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიპტოფანის დონე პრაქტიკულად არ შეცვლილა და შეესაბამებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

ღამის 24,0 საათისათვის საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე არ აღემატებოდა 1,12±0,14ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამრიგად, ანტიდეპრესანტის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე პრაქტიკულად იგივე დარჩა. შედეგების ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8სთ და 16 სთ-ის შემდეგ თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში არ შეცვლილა და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ფონური მაჩვენებლისაგან.

შემდგომში განვსაზღვრეთ თეთრი თაგვების სისხლში თავისუფალი თიროზინის დონე.

დილის 8,0 საათისათვის საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე უდრიდა 1,05±0,10ნგ/მლ. აღნიშნული სიდიდე მიჩნეული იქნა ფონურად. იმავდროულად თეთრ თაგვებში ინტრამუსკულარულად შეყვანილი იქნა ტრაზოდონი (1,0%, 5,0მლ).

დღის 16 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თიროზინის დონე უდრიდა 1,19±0,14ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, ანტიდეპრესანტის ინტრამუსკულარული შეყვანიდან 8,0 საათის შემდეგ თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში არ შეცვლილა და პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა ფონურ მაჩვენებლისაგან.

ღამის 24,0 საათისათვის, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თიროზინის დონე უდრიდა 1,10±0,18ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ

დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამრიგად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული შეყვანიდან 16,0 საათის შემდეგ თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში არ შეცვლილა. ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ დაკვირვების 16,0 საათის მანძილზე საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე პრაქტიკულად იგივე იყო.

რაც შეეხება, ტრიფტამინის დონეს, მისი მაჩვენებელი თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში პრეპარატის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8,0 და 16,0 საათის შემდეგ პრაქტიკულად ერთიდაიგივე იყო. შესაბამისად 0,89±0,15 ნგ/მლ და 0,84±0,10 ნგ/მლ. ამგვარად, ტრაზოდონის ინტრამუსკულარული ინექცია ექსპერიმენტში ამცირებს თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონეს.

თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ამიტრიპტილინის (1,0%, 2,0 მლ) და ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) ერთჯერადი ინტრამუსკუალური ინექციის გავლენის ქრონოფარმაკოლოგიური მაჩვენებლები

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ამ ასპექტში ჩატარდა ქრონოფარმაკოლოგიური დაკვირვებების ორი სერია. პირველ სერიაში ამიტრიპტილინი და ტრაზოდონი (ერთდროულად) შეყვანილი იქნა საექსპერიმენტო თაგვებში თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აკროფაზის მომენტში. მეორე სერიაში კი ორივე პრეპარატი შეყვანილი იქნა თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის მომენტში. იქედა გამომდინარე, რომ სისხლში სეროტონინის ცირკადული მერყეობის ციკლი უდრის 16,0 საათს, ანალიზი ტარდებოდა ინექციიდან 8,0 და 16,0 საათის შემდეგ.

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ამიტრიპტილინის (1,0%, 2,0მლ) და ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) შეყვანის შემდეგ. პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში

ცხრილი №13

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)		
		1	9,0	17,0
სეროტონინი სისხლში	M	2,15	2,60	3,00
	±σ	0,34	0,30	0,42
	±m	0,05	0,01	0,04
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა სისხლში	M	1,07	1,20	1,30
	±σ	0,12	0,14	0,13
	±m	0,01	0,02	0,04
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა შარდში	M	3,40	4,00	4,56
	±σ	0,46	0,40	0,52
	±m	0,02	0,01	0,03
	P		<0,01	0,01
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში	M	1,10	1,00	0,82
	±σ	0,21	0,30	0,32
	±m	0,02	0,02	0,02
	P		>0,5	<0,01
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში	M	1,00	1,00	1,08
	±σ	0,10	0,13	0,12
	±m	0,01	0,01	0,01
	P		>0,5	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში	M	1,00	0,90	1,82
	±σ	0,09	0,07	0,08
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		<0,01	0,01

ცხრილი №13-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე ღამის 1,0 საათისათვის უდრიდა 2,15±0,34 ნგ/მლ. აღნიშნული პარამეტრი მიღებული იქნა ფონურ მაჩვენებლად. შემდეგ, როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული თეთრ თაგვებში შეყვანილი იქნა ინტრამუსკულარულად ორივე ანტიდეპრესანტი.

დილის 9,0 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე უდრიდა 2,60±0,30 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული

ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე მკვეთრად იმატებს.

საღამოს 17,0 საათისათვის, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე შეადგენდა 3,00±0,42 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამრიგად, პრეპარატის ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონემ კიდევ უფრო მოიმატა. ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ 16,0 საათიანი ცირკადული პროცესის პირველ ნახევარში (8,0 სთ) თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე უფრო დაბალია, ვიდრე მეორე ნახევარში. თუმცა ყველა შემთხვევაში სისხლში სეროტონინის დონე ბევრად მაღალია ფონურ მაჩვენებლთან შედარებით.

შემდეგ ჩვენ გამოვიკვლიეთ თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე.

ცხრილი №13-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლში 1,0 საათისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 1,07±0,12 ნგ/მლ, რაც მივიჩნიეთ ფონურ მაჩვენებლად.

დილის 9 საათისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების სისხლში უმნიშვნელოდ შეიცვალა და უდრიდა 1,20±0,14 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამრიგად, პრეპარატების ინექციიდან 8 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების სისხლში აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

საღამოს 17,0 საათისათვის საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ კიდევ უფრო მოიმატა და შეადგინა 1,30±13 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ანტიდეპრესანტების ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ მკვეთრად მოიმატა. ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა გვაჩვენა შემდეგი: ორივე ანტიდეპრესანტის ინტრამუსკულარული ინექცია თაგვების სისხლში სარწმუნოდ ზრდის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონეს. აღნიშნული მატება პერმანენტულია.

ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უფრო მაღალია, ვიდრე ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ.

შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე გამოვიკვლიეთ შარდში.

ღამის 1,0 საათისათვის თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 3,40±0,46ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი მიჩნეული იქნა ფონურად.

დილის 9,0 საათისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ თეთრი თაგვების შარდში მოიმატა და შეადგინა 4,00±0,40ნგ/მლ. აღნიშნული ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება. ამგვარად, ანტიდეპრესანტების ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ სარწმუნოდ მაღალი იყო ფონურთან შედარებით.

საღამოს 17,0 საათისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ თეთრი თაგვების შარდში კიდევ უფრო მოიმატა - 4,56±0,52ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ანტიდეპრესანტების ინტრამუსკულარული ინექციიდან 16,0 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ კიდევ უფრო მოიმატა და რამდენადმე აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებელს. ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა დაადასტურა მაჩვენებელთა მნიშვნელოვანი მატება დაკვირვების 16,0 საათის განმავლობაში.

შემდგომში ჩვენს მიერ განისაზღვრა სისხლის პლაზმაში ტრიპტოფანის დონე. ცხრილი №13-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლში თავისუფალი ტრიპტოფანის დონე 1,0 საათისათვის შეადგენდა 1,10±0,21 ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩაითვალა ფონურ სიდიდედ.

დილის 9,0 საათისათვის თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე თეთრი თაგვების სისხლში უდრიდა 1,00±0,30 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადასტურა შემცირების სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ანტიდეპრესანტების შეყვანიდან 8 საათის შემდეგ თავისუაფლი ტრიფტოფანის დონე თეთრი თაგვების სისხლში ეცემა და ხდება ფონურ მაჩვენებელზე დაბალი.

საღამოს 17,0 საათისათვის თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე თეთრი თაგვების სისხლში კიდევ უფრო შემცირდა და დაეცა 0,82±0,32ნგ/მლ-მდე. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამრიგად, ანტიდეპრესანტების ინტრამუსკულარული ინექცია ამცირებს სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონეს. შემცირება ხდება თანდათან და მაქსიმუმს აღწევს ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 საათის შემდეგ.

შემდეგ შევისწავლეთ სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე.

ღამის 10 საათისათვის თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლში უდრიდა 1,00±0,10ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი მიღებული იქნა, როგორც ფონური სიდიდე. ამის შემდეგ თაგვებში შეყვანილი იქნა ანტიდეპრესანტების კომპლექსი.

ცხრილი №13-ის თანახმად, დილის 9,0 საათისათვის თავისუფალი თიროზინის დონე საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლაზმაში უდრიდა 1,00±0,13ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ თიროზინის დონე სისხლის პლაზმაში არ შეცვლილა. იგი შეესაბამებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

საღამოს 17,0 საათისათვის თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში უდრიდა 1,08±0,12 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამრიგად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე არ შეცვლილა.

ქრონოფარმაკოლოგიური კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ექსპერიმენტის 16 საათის განმავლობაში თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში არ იცვლება. შემდეგ გამოვიკვლიეთ ტრიფტამინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში.

ცხრილი №13-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ღამის 1,0 საათისათვის უდრიდა 1,00±0,09ნგ/მლ. ეს მაჩვენებელი ჩაითვალა ფონად.

დილის 9,0 საათისათვის ტრიფტამინის დონე თეთრი თაგვების სისხლში უდრიდა 0,90±0,7ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ ტრიფტამინის დონე თეთრი თაგვების სისხლში სარწმუნოდ შემცირდა და იყო ფონურ მაჩვენებელზე უფრო დაბალი.

საღამოს 17,0 საათისათვის ტრიფტამინის დონე საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში კიდევ უფრო შემცირდა და შეადგინა 0,82±0,08ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა შემცირების სარწმუნოება (P<0,01).

კველვის შემდგომ სერიაში ამიტრიპტილინი (1,0%, 2,0 მლ) და ტრაზოდონი (1,0%, 5,0მლ) თეთრ თაგვებში შეყვანილი იქნა დილის 8,0 საათზე. წინა დაკვირვებების თანახმად, დროის ამ პერიოდში თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციონალური აქტივობა იყო მინიმალური.

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ამიტრიპტილინის (1,0%, 2,0მლ) და ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) შეყვანის შემდეგ. პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის პერიოდში

ცხრილი №14

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)		
		8,0	16,0	24,0
სეროტონინი სისხლში	M	2,32	3,00	3,15
	±σ	0,50	0,40	0,48
	±m	0,08	0,04	0,06
	P		<0,01	>0,5
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა სისხლში	M	1,16	1,30	1,40
	±σ	0,12	0,18	0,14
	±m	0,01	0,02	0,02
	P		<0,01	<0,01
5-ოქსიინდოლძმარმჟავა შარდში	M	3,86	4,15	4,56
	±σ	0,64	0,70	0,28
	±m	0,02	0,04	0,02
	P		<0,01	<0,01
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში	M	1,20	1,16	1,25
	±σ	0,10	0,20	0,18

	±m	0,01	0,02	0,01
	P		>0,5	>0,5
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში	M	1,10	1,10	1,12
	±σ	0,12	0,14	0,18
	±m	0,02	0,01	0,04
	P		>0,5	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში	M	1,10	0,85	1,72
	±σ	0,12	0,14	0,10
	±m	0,02	0,03	0,04
	P		<0,01	<0,01

როგორც ცხრილი №14-დან ჩანს, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე დილის 8 საათისათვის უდრიდა 2,32±0,50 ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩვენ ფონურად მივიჩნიეთ. შემდეგ თეთრ თაგვებს ინტრამუსკულარულად შევუყვანეთ ანტიდეპრესანტები (ამიტრიპტილინი და ტრაზოდონი ერთად).

დღის 16,0 საათისათვის სეროტონინის დონე თეთრი თაგვების სისხლში უდრიდა 3,00±0,40 ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ანტიდეპრესანტების ინტრამუსკულარული ინექციიდან 8,0 საათის შემდეგ სეროტონინის დონემ საექსპერიმენტო თაგვებში მკვეთრად მოიმატა და ბევრად აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

ღამის 24,0 საათისათვის სეროტონინის დონემ თეთრი თაგვების სისხლში კიდევ უფრო მოიმატა და მიაღწია 3,15±0,48 ნგ/მლ. თუმცაღა, ვარიაციულ-სტატისტიკურმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა (P>0,5). ამგვარად, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონე 16,0 და 24,0 საათზე იყო სარწმუნოდ ერთიდაიგივე.

ამასთან უნდა აღინიშნოს, რომ აღნიშნულ დროს სეროტონინის დონე ბევრად აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

შემდეგ ჩვენს განვსაზღვრეთ თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე. ცხრილი №14-ის თანახმად, ეს მაჩვენებელი დილის 8,0

საათისათვის უდრიდა 1,16±0,12 ნგ/მლ. მოცემული სიდიდე ჩაითვალა ფონურ მაჩვენებლად.

დღის 16,0 საათისათვის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში უდრიდა 1,30±0,18ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, თეთრი თაგვების სისხლში ანტიდეპრესანტების ერთდროული შეყვანიდან 8,0 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ სარწმუნოდ მოიმატა.

ღამის 24,0 საათისათვის საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე უდრიდა 1,40±0,14ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16,0 საათის შემდეგაც თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე რჩებოდა ფონურ მაჩვენებელზე მაღალი.

შემდგომ ჩვენ განვსაზღვრეთ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შარდში.

ცხრილი №14-ის თანახმად, თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე დილის 8 საათისათვის უდრიდა 3,86±0,64ნგ/მლ. მოცემული მაჩვენებელი მიჩნეული იქნა ფონად. შემდგომი დაკვირვებები შედარებული იქნა ფონურ სიდიდესთან.

დღის 16,0 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე შეადგენდა 4,15±0,70ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის შემდეგ 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ თეთრი თაგვების შარდში სარწმუნოდ მოიმატა და აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

ღამის 24 საათისათვის საექსპერიმენტო თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონემ მიაღწია 4,56±0,28ნგ/მლ. ვარიაციულ ვარიაციულ-სტატისტიკურმა დამუშავებამ დაადსტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე აღემატებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

ქრონოფარმაკოლოგიურმა ანალიზმა გვაჩვენა შემდეგი: ექსპერიმენტის 16,0 საათის მანძილზე 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში ფონურ

მაჩვენებელზე სარწმუნოდ მაღალი იყო. მატება განსაკუთრებით აღინიშნებოდა ექსპერიმენტის მეორე ნახევარში.

ამის შემდეგ ჩვენ განვსაზღვრეთ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტოფანის დონე.

ცხრილი №14-ის თანახმად, თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე დილის 8 საათისათვის უდრიდა 1,20±0,10ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩაითვალა ფონურ სიდიდედ.

დღის 16,0 საათისათვის თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლამზაში უდრიდა 1,16±0,1=20ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა (P>0,5). ამრიგად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლამზაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე პრაქტიკულად არ შეიცვალა.

ღამის 24,0 საათისათვის თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზამში შეადგენდა 1,25±0,18ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P>0,5). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16,0 და 24,0 საათის შემდეგ თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე თეთრი თაგვების სისხლში არ შეცვლილა და შეესაბამებოდა ფონურ მაჩვენებელს.

შემდგომში გამოვიკვლიეთ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე.

დილის 8,0 საათისათვის საექსპერიმენტო თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე შეადგენდა 1,10±0,12 ნგ/მლ. აღნიშნული მონაცემი მიჩნეულ იქნა ფონურ მაჩვენებლად.

დღის 16,0 საათისათვის თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში თავისუფალი თიროზინის დონე უდრიდა 1,10±0,14ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა არ დაადასტურა სარწმუნო სხვაობა (P>0,5). ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის სემდეგ თავისუფალი თიროზინის დონე საექსპერიმენტო თაგვების სისხლში იგივე რჩებოდა.

ღამის 24,0 საათისათვის თავისუფალი თიროზინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში არ შეცვლილა და უდრიდა 1,12±0,18ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა მაჩვენებლთა თანხვედრა (P>0,5).

რაც შეეხება თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონეს, დილის 8,0 საათისათვის, შეადგენდა 1,10±0,12ნგ/მლ. აღნიშნული მაჩვენებელი ჩაითვალა ფონად. შემდეგ თეთრ თაგვებში შეყვანილი იქნა ანტიდეპრესანტები.

ცხრილი №12-ის თანახმად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8,0 საათის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში ტრიპტამინის დონე უდრიდა 0,85±0,14ნგ/მლ. ვარიაციულ-სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა სხვაობის სარწმუნოება (P<0,01). ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16,0 საათის შემდეგ ტრიპტამინის დონემ კიდევ უფრო დაიწია და შეადგინა 0,72±0,10ნგ/მლ. ამგვარად, ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16,0 საათის განმავლობაში ტრიპტამინის დონე ფონურ მაჩვენებელზე დაბალი იყო.

თავი IV.

მიღებული შედეგების განხილვა

ანტიდეპრესანტების ეფექტის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების ანალიზის საფუძველს შეადგენს იმ ფუნქციების ემპირიული შერჩევა, რომლებიც ასახავენ ურთიერთკავშირს მოქმედ ფუძესა და რეცეპტორს შორის. საუბარია მორეაგირე ორგანოს ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადულ ცვლილებებზე.

მოლეკულურ ფარმაკოლოგიაში მიღებულია მოქმედი ფუძე მოიაზრებოდეს როგორც აგონისტი, ხოლო ნებისმიერი სხვა ნივთიერება, რომელსაც შეუძლია შეცვალოს აგონისტისა და რეცეპტორის ურთიერთქმედება - ანტაგონისტი. ანტაგონისტსა და აგონისტს ერთად, ლიგანდს უწოდებენ.

კლარკის თეორიის თანახმად, რეცეპტორებს, რომელთაც აგონისტთან ურთიეთქმედების უნარი გააჩნიათ, ცირკადულად ეცვლებათ ფუნქციონალური მდგომარეობა. ამიტომ რეაქცია მათსა და აგონისტს შორის არა მარტო ბიმოლეკულარულია, არამედ დროის პროცესებსაც ემორჩილება.

წონასწორობის დამყარებისას რეცეპტორულ სისტემაში, სადაც დროის გარკვეულ მონაკვეთში შეყავთ კონკრეტული აგონისტი, იცვლება რეცეპტორსა და აგონისტის მოლეკულას შორის ურთიერთკავშირის სიჩქარე.

ამ ასპექტში აუცილებელია გვახსოვდეს რეცეპტორების ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული მერყეობის შესახებ, რის შედეგადაც იცვლება მგრძნობელობა ფსიქოტროპული პრეპარატების მიმართ. ამ დროს, ჩვეულებრივ, აპრიორულად ვარაუდობენ ეფექტის პროპორციულობას აგონისტის მიერ დაკავებული რეცეპტორების რაოდენობის შესაბამისად.

აღნიშნულ პროცესებს საერთო სახელით, გაჯერების ფლუქტუაციით, აღნიშნავენ. მათი ექსპონენციალური ფუნქცია წარმოადგენს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში ცირკადული პროცესების ერთ-ერთ კერძო მოდელს.

ამდენად, კვლევების დასაწყისში, ლაბორატორიულ მამრ თაგვებში განისაზღვრა და გამოიყო ჯგუფი, ინდოლალკილამინური სისტემის ფუნქციურობის მკაფიოდ გამოხატული ცირკადული მახასიათებლებით.

საერთო ჯამში გამოკვლეული იყო 140 თაგვი, რომლებიც ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში იმყოფებოდნენ ერთნაირ კვებით რაციონზე და განათების ერთი და იგივე პირობებში.

ძირითად ყურადღებას ვაქცევდით განათების ინტენსივობას, ვინაიდან კარგადაა ცნობილი, რომ განათების ინტენსივობის (ლუქსი) ზრდასთან ერთად თაგვების კანის საფარველში (ტყავი) სეროტონინის შემცველობა მნიშვნელოვნად იზრდება.

ჩატარებული ანალიზი ლიტერატურულ მონაცემებს ემყარებოდა. არსებული წარმოდგენების თანახმად, თეთრ თაგვებს ძირითადად აღენიშნებათ ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების 16,0 საათიანი ციკლი.

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ სეროტონინის დონე თეთრი თაგვების სისხლში ცირკადულად იცვლება. ცირკადული ცვლილებების ციკლი, ძირითადად 16,0 საათს შეადგენდა.

ამგვარად, ჩვენ შევძელით 140 თაგვი გავენაწილებინა 9 ჯგუფში, სისხლში სეროტონინის დონის მერყეობის მკაფიოდ გამოხატული მახასიათებლებით.

პირველ ჯგუფი შეადგინა 28 თეთრმა თაგვმა, რომელთაც სისხლში სეროტონინის შემცველობის მაქსიმუმი აღენიშნებოდათ ღამის 0,0 საათსა და დღის 16,0 საათზე. ჩატარებულმა გამოკვლევებმა აჩვენეს, რომ დილის 8,0 საათზე სეროტონინის დონე თაგვების ამ ჯგუფში მინიმალური იყო.

დაკვირვებათა მეორე ჯგუფში შევიდა 23 თეთრი თაგვი, რომელთაც სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური შემცველობა დაუფიქსირდათ ღამის 1,0 საათსა და დღის 17,0 საათზე. სეროტონინის შემცველობის მინიმუმი აღინიშნა დილის 9,0 საათზე.

მესამე ჯგუფი შედგებოდა 14 თეთრი თაგვისაგან. ამ თაგვების სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური შემცველობა აღინიშნა ღამის 2,0 საათზე და საღამოს 18,0 საათზე, მინიმალური - დილის 10,0 საათზე.

მეოთხე ჯგუფი შედგებოდა მხოლოდ 14 თეთრი თაგვისაგან. სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური შემცველობა ამ ჯგუფის თაგვებს აღენიშნებოდათ ღამის 3,0 საათზე და საღამოს 19,0 საათზე., მინიმალური – დილის 11,0 საათზე.

დაკვირვებათა მეხუთე ჯგუფი საკმაოდ დიდი იყო (24 თეთრი თაგვი). ამ ჯგუფის თაგვების სისხლში სეროტონინის მაქსომალური რაოდენობა დაფიქსირდა ღამის 4,0 საათსა და საღამოს 20,0 საათზე, მინიმუმი – დღის 12,0 საათზე.

დაკვირვებათა მეექვსე ჯგუფი ყველაზე პატარა გამოდგა. მასსი მხოლოდ 5 თეთრი თაგვი შევიდა. ამ ჯგუფში სეროტონინის შემცველობის მაქსიმუმი აღინიშნებოდა დილის 5,0 საათზე და ღამის 21,0 საათზე, მინიმუმი – დღის 13,0 საათზე.

დაკვირვებათა მეშვიდე ჯგუფი მნიშვნელოვნად დიდი გამოდგა. მასში 15 თეთრი თაგვი შევიდა. სისხლში სეროტონინის შემცველობის მაქსიმუმი აქ დილის 6,0 საათსა და ღამის 22,0 საათზე დაფიქსირდა, მინიმუმი – დღის 14,0 საათზე.

მერვე ჯგუფი ასევე პატარა გამოდგა, ის მხოლოდ 8 თეთრმა თაგვმა შეადგინა. სისხლში სეროტონინის კონცენტრაციის მაქსიმუმით დილის 7,0 საათზე და მინიმუმით – დღის 15,0 საათზე.

დაკვირვებათა მეცხრე ჯგუფიც საკმაოდ მრავალრიცხოვანი იყო. ის 11-მა თეთრმა თაგვმა შეადგინა. ამ ჯგუფში, სეროტონინის მაქსიმალური დონე სისხლში

აღინიშნებოდა დილის 8 საათსა და საღამოს 24,0 საათზე, მინიმუმი დაფიქსირდა დღის 16,0 საათზე.

ამგვარად, თეთრი თაგვების თითოეული ჯგუფი განსხვავდებოდა მხოლოდ სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციების მიღწევის დროის მიხედვით. ცირკადული ცვლილებების ამპლიტუდა დაახლოვებით შეადგენდა 16,0 საათს. ყველა შემთხვევაში ის მკაფიოდ იყოფოდა ცირკადული რითმის ორ ნაწილად. ცირკადული რითმის პირველი და მეორე ნახევრები 8,0 საათს უტოლდებოდა.

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ თეთრი თაგვები, რომელთაც ცირკადული რითმის პირველი ფაზა ეწყებოდათ დილის 7,0 საათსა და საღამოს 4,0 საათზე, უმცირესობას შეადგენდნენ. ყველაზე მეტი თაგვი იყო ჯგუფში, სადაც ცირკადული რითმის ამპლიტუდის დასაწყისი ღამის 0,0 საათსა და დილის 4,0 საათს ემთხვეოდა.

როგორც ზემოთ იყო ნათქვამი, ყველა ცხოველი მარკირებული იყო (სპეციალური მელანის ლაქები ზურგზე). ისინი მოთავსებული იყვნენ მომცრო გალიებში, 5 თაგვი თითოეულში.

ამის შემდეგ ჩავატარეთ თეთრი თაგვების სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და ამ პრეპარატების კომბინირებული ზემოქმედების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი.

იმის გამო, რომ ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის ქრონოფარმაკოდინამიკის ანალიზი ჩატარდა სისხლიდან მათი გამოყვანის მრუდის შესაბამისად, ეფექტის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების შესწავლა გადაწყდა მაქსიმალური კონცენტრაციის მიმდინარე მომეტში (C_{max}) და ელიმინაციის α– და β–ფაზების დროს.

ჩვენი გამოკვლევები ძირითადად შეეხება ფარმაკოდინამიკის ზემოთაღნიშნულ პერიოდებს, ვინაიდან კარგადაა ცნობილი, რომ პრეპარატის ეფექტი მისი კონცენტრაციის ზრდისა და კლების ფაზებში პრინციპულად ერთნაირია.

ამგვარად, ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონის, აგრეთვე მათი კომბინირებული მოქმედების ეფექტის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების (ერთკამერიან სისტემაში

პრეპარატის ერთჯერადი შეყვანისას) შესწავლა გადაწყდა კონცენტრაციათა შემდეგ სამ დონეზე:

- კონცენტრაციის მაქსიმუმი (C_{max});
- ელიმინაციის α–ფაზა;
- ელიმინაციის β–ფაზა.

არსებული წარმოდგენების შესაბამისად, დამოკიდებულება პრეპარატის ეფექტსა და კონცენტრაციას შორის განისაზვრება შემდეგი ფაქტორებით:

- შეფარდება რეაქციის ინტენსივობასა და შესაბამის ბიოფაზაში პრეპარატის კონცენტრაციას შორის;
- მოცემული ბიოფაზის შეფასება ფარმაკოკინეტიკური მოდელის კამერების რაოდენობის თვალთახედვით;
- ფარმაკოკინეტიკური მოდელის ადექვატობა.

იმ შემთხვევაში, თუ ნანახი დამოკიდებულება სწორხაზოვანი ხასიათისაა, ხოლო პრეპარატის კონცენტრაციის რეალური ცვლილება ბიოფაზაში (სისხლი) აღიწერება ერთკამერიანი მოდელის კინეტიკით, მიღებული მონაცემები სასარგებლო ხდება პრეპარატის რაციონალური დანიშნულების შერჩევისას.

უმეტეს შემთხვევაში, საჭირო ხდება დეპრესიების უწყვეტი და ხანგრძლივი მკურნალობა. თუმცა, დროული თერაპია არა მარტო მწვავე სიმპტომატიკის კუპირების, არამედ მისი აღმოცენების თავიდან აცილების საშუალებასაც იძლევა.

მიუხედავად დეპრესიების მკურნალობისადმი მიძღვნილი ნაშრომების დიდი რაოდენობისა, თერაპიული ჩარევის ეფექტურობის საკითხები პრაქტიკული და თეორიული ფსიქიატრიის მნიშვნელოვან ამოცანას წარმოადგენენ. აღნიშნული მდგომარეობა იმითაც რთულდება, რომ ერთის მხრივ ანტიდეპრესანტების არსენალი გამუდმებით იზრდება, ხოლო მეორეს მხრივ, ექიმის ოპტიმალური ტაქტიკის პრაქტიკული შერჩევა გაძნელებულია იმ ხშირი გართულებების გამო, რომელთაც ანტიდეპრესანტები იწვევენ გვერდითი მოვლენების სახით.

ა. დ. ზურაბაშვილის (1987) აზრით, თანამედროვე მედიკამენტოზური ჩარევის პრინციპი ხშირად ცალმხრივადაა მიმართული მხოლოდ მწვავე სიმპტომატიკის დათრგუნვისაკენ და უკანა პლანზე ტოვებენ ანტიდერესანტების მცირე

ეფექტურობის მიზეზების, მათი ინდივიდუალური დოზირებისა და პრეპარატის ხანგრძლივი მოხმარებით გამოწვეული, ხშირი გვერდითი მოვლენების მნიშვნელოვან ასპექტებს,

ამჟამად, ზემოთაღნიშნულის განხორციელება შესაძლებელია ორგანიზმის სითხეებში (სისხლი, შარდი, ნერწყვი, თავ-ზურგ-ტვინის სითხე) ამიტირპტილინისა და ტრაზოდონის ფარმაკოკინეტიკის შესწავლით, მათი დანიშვნის საწყის ეტაპებზე. პრევენციული ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევების ჩატარება დაკავშირებულია მთელი ორგანიზმის რეაქტიულობასთან, ფსიქოტროპული პრეპარატისადმი მის ინდივიდუალურ მგრძნობელობასთან, პრეპარატის შეწოვის, დაგროვებისა და ექსკრეციის თავისებურებებთან, აგრეთვე ორგანიზმში პრეპარატის მეტაბოლიზმის პროცესებთან, რომელთა შედეგადაც ახალმა დერივატებმა შესაძლოა გამოავლინონ ინდივიდუალური, ხშირად ძირითადი ფორმისაგან განსხვავებული, ფსიქოტროპული მოქმედება.

კლინიკურ პრაქტიკაში ცნობილია მრავალი შემთხვევა, როდესაც, მიუხედავად ციკლური ანტიდეპრესანტების დიდი დოზისა და მაღალი კონცენტრაციისა, რიგი ავადმყოფები ავლენენ თერაპიულ რეზისტენტობას.

წმინდად ფარმაკოლოგიური თვალთახედვით, წარმოდგენა ფსიქოტროპული პრეპარატებისადმი რესპონდერებისა და ნონ-რესპონდერების შესახებ, დაკავშირებულია ავადმყოფის ორგანიზმში მიმდინარე მრავალ პროცესთან.

სისხლის მიმოქცევის სიტემაში მოხვედრილი ამიტრიპტილინი თერაპიულად (ფარმაკოლოგიურად) აქტიურია მხოლოდ თავისუფალი ფორმით. მისი დიდი ნაწილი (85%-მდე) ორგანიზმში ცირკულირების პროცესში უკავშირდება სისხლის შრატის ცილოვან ფრაქციებს, აბსორბირდება ერითროციტების ზედაპირზე, ან დეპონირებს ფილტვის ქსოვილში, რის შედეგადაც წარმოიქმნება რეზერვი, რომელსაც არსებითად ფსიქოტროპული მოქმედება არ გააჩნია.

ხაზგასასმელია, რომ ამიტირპტილინისა და ტრაზოდონის ბიოტრანსფორმაცია წარმოებს ღვიძლში, სადაც ისინი იჟანგება და გადადიან ორ, თერაპიულად არააქტიურ, დაჟანგულ ფორმაში.

ამიტრიპტილინის დანიშვნისას, ზემოთაღწერილი პროცესების (მეტაბოლიზმი, შეკავშირება, დეპონირება) ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში გათვალისწინება, ჩვეულებრივ ინტუიციურად ხდება, მდიდარი კლინიკური გამოცდილების ბაზაზე, რამაც ხშირად შეიძლება მძიმე ინტოქსიკაცია და გვერდითი მოვლენების განვითარება გამოიწვიოს.

ამგვარად, მკურნალობის პროცესის ოპტიმიზირების ეფექტი, ანტიდეპრესანტების დანიშნული დოზის სიდიდე და მათი დღე-ღამური მიღების რეჟიმი უნდა კორელირებდეს ფარმაკოკინეტიკის ინსტრუმენტულ მონაცემებთან.

ამ თვალთახედვით, ფარმაკოლოგია მჭიდრო კავშირშია ბიოქიმიასთან, ბიოფიზიკასთან, მოლეკულურ ბიოლოგიასთან, აგრეთვე კლინიკურ დისციპლინებთან. ეს აღინიშნება არა მარტო კვლევის ობიექტების, არამედ ექიმის პაციენტის საწოლთან პრაქტიკული მუშაობის განალიზების სფეროში. ვითარდება კოოპერირების მნიშვნელოვანი ცნება, ანუ თვისებათა სისტემისა, რომლებიც არსებითადაა დამოკიდებული ყველა ელემენტის ერთდროულ ურთიერთქმედებაზე.

მიუხედავად ფსიქოტროპული პრეპარატების მოქმედების ქიმიურ-ბიოლოგიური გზებისა და მოქმედების მექანიზმების მრავალრიცხოვანი კვლევებისა, ბევრი საკითხი ჯერ კიდევ არ არის საკმარისად გარკვეული. გამოკვლევები ამ სფეროში კომპლექსურად ტარდება მრავალი ბიო-სამედიცინო მიმართულების მკვლევართა მიერ.

დასახული ამოცანის სპეციფიკასთან დაკავშირებით, მიღებული მონაცემების ანალიზი და ინტერპრეტაცია ჩატარებულია განცალკევებით, ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი კომბინირებული ზემოქმედების ფარმაკოკინეტიკის თითოეული პერიოდისათვის.

ციკლური ანტიდეპრესანტების კლინიკური ეფექტურობის ობიექტური პროგნოზირება შეუძლებელია ორგანიზმში ანტიდეპრესანტების შემცველობისა და განაწილების კინეტიკური კანონზომიერებების შესახებ მკაფიო წარმოდგენის გარეშე.

თვით ტერმინი “pharmakokinetica” ჩამოყალიბდა 1965 წელს, ორგანიზმში სამკურნალწამლო საშუალებების მოქმედების რაოდენობრივი აღწერის მიზნით გარკვეული სამოდელო სისტემის ფარგლებში (ერთ- და ორკამერიანი სამოდელო

სისტემები). ორგანიზმში სამკურნალწამლო ფუძის “ბედ-იღბლის” კანონზომიერებანი, მისი შეწოვა, ცილებთან შეკავშირება, ორგანოებსა და ქსოვილებში განაწილება, აგრეთვე ბიოტრანსფორმაცია და ორგანიზმიდან გამოყოფა თანამედროვე ფარმაკოლოგიის ძირითად პრობლემებს წარმოადგენს.

მრავალმხრივი გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ციკლური ანტიდეპრესანტების მოქმედება დაფუძნებულია მასების მოქმედების კანონზე. ეს კანონი შემდეგი ფორმით არის გამოხატული: მედიკამენტოზურ-რეცეპტორული სტრუქტურა – მედიკამენტისა და რეცეპტორის კომპლექსი.

საყოველთაოდაა მიღებული, რომ რეცეპტორების მუდმივი რაოდენობისა და სამკურნალწამლო ფორმის საწყის ფუძესთან მათი თვისობისას, სიჩქარე, ურთიერთქმედების ხარისხი და, შესაბამისად ეფექტის აღმოცენების დრო, მისი სიდიდე და ხანგრძლივობა დამოკიდებულია მხოლოდ პრეპარატის კონცენტრაციასა და მოქმედების უბანში მისი არსებობის ხანგრძლივობაზე.

ამიტომ, საკუთარი გამოკვლევების პირველი ნაწილი ეძღვნება ამიტრიპტილინის შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმების ფარმაკოკინეტიკის შესწავლას, პრეპარატის მცირე დოზების ერთჯერადი ინექციის შემდეგ. ამგვარად, პრეპარატის შეუცვლელი ფორმის კონცენტრაციის განსაზღვრის კვალდაკვალ ჩვენ შევისწავლეთ ამიტრიპტილინის მეტაბოლიზმი, ამ პროცესის ზოგადი მიმართულება, მიღებული მონაცემების ინტერპრეტაციისა და პრაქტიკული გამოყენების გზების ძიების მიზნით, მოდელირების მეთოდების შემდგომი გამოყენებით.

შეყვანის უბნიდან პრეპარატის შეწოვის პროცესი სისტემური სამკურნალწამლო ეფექტის მნიშვნელოვან საკითხს წარმოადგენს. ანტიდეპრესანტის ეფექტი მისი შეყვანის ხერხზეა დამოკიდებული. ამიტომ, ჩვენს მიერ ჩატარებული ყველა ექსპერიმენტი ტარდებოდა ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის კუნთშიდა შეყვანის შემდეგ.

პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკის რაოდენობრივი განსაზღვრის ძირითად პარამეტრებსს წარმოადგენენ შეწოვის, განაწილების, ბიოტრანსფორმაციისა და სამკურნალწამლო ფუძის გამოყოფის პარამეტრები. როგორც ზემოთ იყო ნათქვამი,

მათ განეკუთვნებათ ძირითადი როლი პრეპარატის თერაპიული ეფექტის ფორმირებაში.

ამიტომ, სისხლში ამიტრიპტილინის ფარმაკოკინეტიკის ხასიათს ჩვენს ვაანალიზებდით რამდენიმე საათის განმავლობაში (პრეპარატის ნახევრადგამოყოფის პერიოდი კუნთშიდა ინეციისას არ აღემატება ოც საათს), შემდეგი თანამიმდევრობით: პრეპარატის მცირე დოზის ერთჯერადი ინექციიდან 10, 20, 60 და 180 წუთის შემდეგ.

მიღებულ მონაცემებს ერთმანეთს ვადარებდით შემდეგ ასპექტში: კონცენტრაციის დროში დოზა-დამოკიდებულება. ამგვარად, მიღებული მონაცემების გაანალიზებისას ჩვენ შევეცადეთ გამოგვეყენებინა ჯერ კიდევ 1972 წელს, В.В.Закусов, Н.К.Барков, Ю.В.Буров-ის მიერ რეკომენდებული დამატების პრინციპი ჩვენს მიერ გასაანალიზებელი პროცესების მეთოდოლოგიურ საკითხებში (ურთიერთშემავსებელი ან ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემები, სხვადასხვა ფაქტებს შორის კორელაციის ან რეგრესის საფუძველზე). В.В.Закусов–ი აღნიშნავს, რომ “ფარმაკოლოგები ძალიან ხშირად აწყდებიან მოვლენებს, სადაც მოქმედებს რაოდენობრივი ცვლილებების თვისობრივში გადასვლის კანონი. განსაკუთრებით ეს განეკუთვნება ე.წ. “ზოგად ფარმაკოლოგიას”. ერთ-ერთ ყველაზე ზოგად და დამახასიათებელ ხერხს, აღნიშნავენ ავტორები, წარმოადგენს ბოლოგრამა (ანუ, ფარმაკოლოგიური ეფექტის დოზაზე ფუნქციური დამოკიდებულების ასახვა, რაც ადასტურებს პრეპარატის რაოდენობის მნიშვნელობას მისი ეფექტის განსაზღვრაში).

ცნობილია, რომ მრავალი ციკლური ანტიდეპრესანტის მცირე დოზები არ იწვევენ ანტიდეპრესიულ ეფექტს, მაშინ როდესაც მათი ანტიდეპრესიული მოქმედება გამოვლინდება მხოლოდ დიდი კონცენტრაციების მიღწევისას. ითვლება, რომ თითოეული ეფექტის ბოლოგრამა, რომელთაც ერნაირი $tg<\alpha$ გააჩნიათ, ახასიათებს ნივთიერებებს მოქმედების მსგავსი ტიპით. ამგვარად, რაოდენობრივი შეფარდებების წილობრივ როლს ნეირომედიატორების (ნორადრენალინი, დოფამინი, სეროტონინი) ნეირონალური უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორის (ამიტრიპტილინის) და სეროტონინის ნეირონალური უკუჩაჭერის

სელექტიური ინჰიბიტორის (ტრაზოდონი) ფარმაკოკინეტიკის ანალიზისას დიდი პრაქტიკული და თეორიული მნიშვნელობა გააჩნია.

განსხვავებები ელიმინაციის ინტენსივობაში, სხვადასხვა მიზეზებით შეიძლება იყოს გამოწვეული. მათგან ყველაზე მნიშვნელოვანია სამკურნალწამლო საშუალების გამოყოფა თირკმელებით და ექსტრარენალურად. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ამიტრიპტილინის დაჟანგული ფორმის ელიმინაცია დაკავშირებულია გამოყოფის თირკმლისმიერ მექანიზმთან.

სისხლის შრატში ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის ფარმაკოკინეტიკის განსხვავებების სრული შეფასებისათვის ჩვენს მიერ ჩატარებული იყო ექსპერიმენტების სპეციალური სერია.

ამ სერიაში განსაზღვრული იყო ამიტრიპტილინის შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმების (ამავე თანამიმდევრობით) კონცენტრაციათა დინამიკა. ცნობილია, რომ ამიტრიპტილინი მნიშვნელოვანწილად ექვემდებარება “პირველად” მეტაბოლიზმს. ანტიდეპრესანტების სამკურნალო ეფექტსა და ფარმაკოკინეტიკას შორის კავშირის დადგენა იმითაც რთულდება, რომ ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები დამოკიდებულნი არიან მეტაბოლიზმის თავისებურებებზე, მეტაბოლიზმში მინაწილე ენზიმების აქტივობაზე, პრეპარატის სხვა სამკურნალწამლო საშუალებებთან ურთიერთქმედებაზე (ფარმაკოლოგიური ინტერფერენცია), აგრეთვე ორგანიზმის სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ მდგომარეობებზე. პრობლემა იმითაც რთულდება, რომ ზოგ შემთხვევაში ფსიქოაქტიური თვისებებით ხასიათდება არა მარტო პრეპარატი, არამედ მისი მეტაბოლიტებიც, რომელთა კონცენტრაციის დინამიკა ხშირად არ თანხვდება საწყისი პრეპარატის დინამიკას. აღნიშნული მაგალითს წარმოადგენს ამიტრიპტილინისა და ნორტრიპტილინის ფარმაკოკინეტიკა.

ამიტრიპტილინის ბიოტრანსფორმაცია მიმდინარეობს მჟავე მხარეს, ამიტომ ექსპერიმენტების აღნიშნულ სერიაში ჩვენ შევისწავლეთ ამიტრიპტილინის დაჟანგული ფორმის კონცენტრაციის დინამიკა და ერთმანეთს ვადარებდით დაჟანგული და შეუცვლელი ფორმის კონცენტრაციების დინამიკას.

კუნთში შეყვანილი ამიტრიპტილინი სისხლის საშუალებით სხვადასხვა ორგანოებს არათანაბრად მიეწოდება. სისხლში მოხვედრილი ნივთიერება გარკვეული ხარისხით უკავშირდება სისხლის შრატის ცილებს, უმეტეს შემთხვევაში ალბუმინებს და ამის შედეგად გარკვეული დროის განმავლობაში დეპონირდება. თუ ავადმყოფის სისხლის შრატში ცილების (განსაკუთებით ალბუმინების) რაოდენობა დაქვეითებულია (ჰიპოალბუმინემის), ნივთიერების თავისუფალი ფორმის დონე სისხლში იზრდება და მისი მოქმედების ეფექტი ძლიერდება, რაც აუცილებელია გათვალისწინებული იყოს ზოგიერთი პათოლოგიური მდგომარეობების დროს.

ამიტრიპტილინის კონცენტრაციის დინამიკა სისხლის შრატში განისაზღვრება მისი სისხლის მიმოქცევის სისტემაში მიწოდების პროცესის ინტენსივობით, ორგანოებსა და ქსოვილებში მისი განაწილების თავისებურებებით და ელიმინაციით ორგანიზმიდან ქიმიური გარდაქმნების გზით. ბიოლოგიურ მისაწვდომობად თვლიან მიღებული დოზის იმ ნაწილს, რომელიც სისხლში რჩება.

ყველა ფარმაკოლოგიური პროცესი იყოფა ნულოვანი და პირველი რიგის პროცესებად. პირველ შემთხვევაში მათი სიჩქარე სტაბილურია და არ არის დამოკიდებული კონცენტრაციაზე:

$$\frac{dc}{dt} = K$$

სადაც d-დოზაა, t – დრო. მაგალითს შესაძლებელია წარმოადგენდეს დეპოპრეპარატის შეწოვის ხასიათი.

პირველი რიგის პროცესებისას, ფარმაკოკინეტიკური პროცესების სიჩქარე პროპორციულია პრეპარატის კონცენტრაციისა. ვინაიდან პირდაპირი პროპორცია წარმოადგენს სწორხაზოვანი დამოკიდებულების კერძო შემთხვევას, ამ პროცესებსაც სწორხაზოვანს უწოდებენ, ან სწორხაზოვანი კინეტიკის შესაბამისად განვითარებულს. მათ მიეკეთვნება პასიური დიფუზია ქსოვილოვან მემბრანებში, აგრეთვე სისხლის ცილოვან კომპონენტებთან შეკავშირება.

პლაზმის ცილებთან შეკავშირებას განიხილავენ როგორც ადსორბციის ფიზიკო-ქიმიურ პროცესს. ცნობილია, რომ პრეპარატები, რომლებიც ცილოვან მოლეკულებთან კავშირში იმყოფებიან, ხშირად მოკლებულნი არიან სპეციფიურ

აქტივობას. თირკმლისმიერი კლირენსი ყოველთვის იანგარიშება შესწორებით პლაზმის ცილებთან შეკავშირების პროცესის გათვალისწინებით, ვინაიდან თირკმლის გორგლებში იფილტრება ნივთიერების მხოლოდ ის ნაწილი, რომელიც თავისუფალ მდგომარეობაში იმყოფება. მიღებულია ეს მაჩვენებელი პროცენტებში აისახოს.

ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შესწავლილია ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმების ელიმინაციის ხასიათი. გამოკვლევები ჩატარებულია სისხლის შრატის ალბუმინური და გლობულინური ფრაქციების აქტივობის გათვალისწინებით.

ელიმინაციის, ანუ ორგანიზმიდან სამკურნალწამლო ნივთიერების გამოყვანის, კოეფიციენტი აღნიშნავს ნივთიერების რაოდენობას, რომელიც ამჟამად ორგანიზმში იმყოფება და ელიმინირებს (ანუ, გამოიყოფა და ინაქტივირდება) დღე-ღამის განმავლობაში. თირკმლისმიერი ელიმინაციის სიჩქარე, მიღებულია შეფასდეს თირკმლის კლირენსით. ეს მაჩვენებელი განისაზღვრება პრეპარატის კონცენტრაციით სისხლსა და შარდში. ის გამოხატავს პლაზმის რაოდენობრივ მოცულობას (ჩვეულებრივ მილილიტრებში) რომელსაც უნარი შესწევს გასუფთავდეს თირკმელში გავლისას 1,0 წუთის განმავლობაში.

ამიტრიპტილინის შეუცვლელ ფორმას მკაფიოდ გამოხატული ლიპოფილური თვისებები გააჩნია, ამიტომ ბიოტრანსფორმაციის სუმარული სიჩქარე (ერთნაწილიანი მოდელი) შესაძლებელია გამოისახოს თირკმელსგარე კლირენსის მნიშვნელობით, რომელსაც გამოთვლიან როგორც სხვაობას საერთო პლაზმურ და თირკმლისმიერ კლირენსს შორის, სადაც საერთო კლირენსი – ეს პლაზმის რაოდენობაა მილილიტრებში, რომელიც მთლიანად სუფთავდება ნივთიერებისაგან 1,0 წუთის განმავლობაში ელიმინაციის ყველა მექანიზმის საშუალებით.

ამიტრიპტილინისა და მისი დაჟანგული მეტაბოლიტების ელიმინაცია ხორციელდება ექსტრარენალური გამოყოფის, თირკმელებიდან გამოყოფის და ბიოტრანსფორმაციის პროცესების გზით.

კარგადაა ცნობილი, რომ პლაზმაში გახსნილი დაბალმოლეკულური შენაერთები (რომლებიც ცილასთან შეკავშირებული არაა) თავისუფლად იფილტრება

თირკმლის სადინარების გორგლების მემბრანაში. გარდა ამისა, მიმდინარეობს ნივთიერების აქტიური სეკრეცია პროქსიმალურ არხებში ტრანსპორტული სისტემების მონაწილეობით. ამ გზით ორგანიზმიდან გამოიყოფა ძლიერი ორგანული მჟავები და ფუძეები.

ზოგიერთ ლიპოფილურ შენაერთს, ასევე შეუძლია გადავიდეს სისხლის შრატიდან კაპილარების სანათურში მარტივი დიფუზიის გზით. ამიტრიპტილინი, როგორც ლიპოფილური შენაერთი, კარგად რეაბსორბირებს. ამიტრიპტილინის რეაბსორბციაში აქტიური ტრანსპორტი მონაწილეობას არ ღებულობს. ამიტრიპტილინის შეუცვლელი ფორმა მხოლოდ მცირე რაოდენობით გამოიყოფა ნაღვლის საშუალებით. ნაღველი, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში ძირითადად გამოყოფს ამიტრიპტილინის ჟანგვითი დაშლის პროდუქტებს, რომლებიც ნაწილობრივ ექსკრემენტებთან ერთად გამოიყოფა. არ არის გამორიცხული, რომ ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, ასევე, გამოიყოფა სანერწყვე ჯირკვლების მიერ, ოფლის სადინარებით და სხვ.

პირველი რიგის პროცესებში ფარმაკოკინეტიკის სიჩქარე პროპორციულია მედიკამენტის კონცენტრაციისა. ვინაიდან პირდაპირი პროპორცია წარმოადგენს სწორხაზოვანი დამოკიდებულების კერძო შემთხვევას, ამ პროცესებსაც სწორხაზოვანს უწოდებენ, ან სწორხაზოვანი კინეტიკის შესაბამისად განვითარებულს. მათ მიეკეთვნება პასიური დიფუზია ქსოვილოვან მემბრანებში, აგრეთვე სისხლის ცილოვან კომპონენტებთან შეკავშირება.

პლაზმის ცილებთან შეკავშირებას განიხილავენ როგორც ადსორბციის ფიზიკო-ქიმიურ პროცესს. ცნობილია, რომ პრეპარატები, რომლებიც ცილოვან მოლეკულებთან კავშირში იმყოფებიან, ხშირად მოკლებულნი არიან სპეციფიურ აქტივობას. თირკმლისმიერი კლირენსი ყოველთვის იანგარიშება პლაზმის ცილებთან შეკავშირებაზე შესწორებით, ვინაიდან თირკმლის გორგლებში იფილტრება ნივთიერების მხოლოდ ის ნაწილი, რომელიც თავისუფალ მდგომარეობაში იმყოფება. მიღებულია ეს მაჩვენებელი პროცენტებში აისახოს.

კუნთში შეყვანილი ამიტრიპტილინი სისხლის საშუალებით მიეწოდება სხვადასვა ორგანოებს სხვადასხვანაირად. სისხლში მოხვედრილი ამიტრიპტილინი

უკავშირდება სისხლის შრატის ცილებს, ძირითადად ალბუმინებს და ამის შედეგად გარკვეული დროის განმავლობაში დეპონირებს.

დასახული ამოცანის შესაბამისად, ჩვენ ჩავატარეთ ცილოვან ფრაქციებთან შეკავშირებული და ერითროციტების ზედაპირით შებოჭილი ამიტრიპტილინის ანალიზი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდის გამოყენებით.

ფარმაკოკინეტიკაში დიდ მნიშვნელობა აქვს "ნახევარსიცოცხლის დროს" ან "ნახევრადარსებობის" პერიოდს. ეს პირობითი ტერმინი აღნიშნავს დროს, რომლის განმავლობაშიც პრეპარატის კონცენტრაცია სისხლის პლაზმაში ორჯერ მცირდება. ეს ხორციელდება ბიოტრანსფორმაციისა და ნივთიერების გამოყოფის ხარჯზე.

ფარმაკოკინეტიკის პროცესების აღწერისას, მიღებულია რაოდენობრივი გამოსახულების სამი ფორმა: გრაფიკული, მათემატიკური და რეალური.

ფარმაკოკინეტიკურ პროცესებს გრაფიკულად კოორდინატებში გამოსახავენ, რომლებიც აღნიშნავენ კონცენტრაციას (ნივთიერების რაოდენობას) და ანალიზის დროს.

ჩვენ გამოვიყენეთ ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრების აღწერის მათემატიკური მოდელი. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ასეთი მიდგომა მნიშვნელოვნად აფართოვებს მიღებული მონაცემების ინტერპრეტაციის საზღვრებს, რის შედეგადაც ჩნდება დამატებითი ინფორმაციის მიღების საშუალება (Y. Dacie, 1998).

ორგანიზმში სამკურნალწამლო საშუალებების განაწილების ერთნაწილიანი მოდელი დაფუძნებულია წარმოდგენაზე გამდინარე დახშული ჭურჭლის შესახებ, რომელიც ჰომოგენურ სითხეს შეიცავს. ამ შემთხვევაში, პრეპარატის კონცენტრაციის კინეტიკა აღიწერება მარტივი ექსპონენიციალური განტოლებით. ამ გზით შესაძლებელია პირველი რიგის ელიმინაციის კონსტანტების განსაზღვრა: ნახევრადსიცოცხლის პერიოდი, პლაზმატური კლირენსი, განაწილების მოცულობა.

ორნაწილიანი მოდელი აღიწერება ექსპონენციალური ბუნების ორი განტოლებით. ამ შემთხვევაში ორგანიზმი ორ ნაწილად იყოფა: სისხლი და ორგანიზმის სუმარული ქსოვილები. თითოეული ნაწილისათვის ცალკე გამოითვლება ზემოთჩამოთვლილი კონსტანტები. ფარმაკოკინეტიკური პროცესების

ორნაწილიანი მოდელის ახსნა შეუძლებელია სპეციალური კომპიუტერული პროგრამების გარეშე.

უფრო პერსპექტიულად გვეჩვენება ფარმაკოკინეტიკური პროცესების ფიზიოლოგიური მოდელი. ის ემყარება სპეციალურ მათემატიკურ (კიბერნეტიკულ) ტექნიკას.

ნანახი ცვლილებების ბიოქიმიური შეფასება, ტრაზოდონის დანიშვნის ოპტიმიზირების მულტიდისციპლინარული მიდგომის საშუალებას იძლევა. ფსიქიატრიულ პრაქტიკაში ფარმაცევტული ქიმიის მეთოდების გამოყენება, დოზირებისაა და პრეპარატის დღე-ღამური დანიშვნის ობიექტური კორელაციის საშუალებას იძლევა. უკანასკნელი, ერთის მხრივ შეეხამება მკურნალობაზე კონტროლის შესაძლებლობას, ხოლო მეორეს მხრივ – ამიტრიპტილინის უფრო რაციონალურ გამოყენებას.

ამგვარად, ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი ამიტრიპტილინით მკურნალობის პერიოდში, ბიოლოგიურ სითხეებში და ქსოვილებში პრეპარატისა და მისი მეტაბოლიტების კონცენტრაციისა განსაზღვრა, მნიშვნელოვან დახმარებას წარმოადგენს ფსიქიატრისათვის ტრიციკლური ანტიდეპრესანტების დანიშვნისას ზოგადი და კერძო საკითხების გადაწყვეტაში.

არასაკმარისი დოზა, ან პრეპარატის არასწორი დღე-ღამური განაწილება, საშუალებას არ აძლევს ფსიქიატრს სრულად გამოიყენოს პრეპარატის ფარმაკოდინამიკური ეფექტი. ორგანიზმის დღე-ღამური რიტმის ცოდნა დაავადების მკურნალობის მისი ტაქტიკის ობიექტური კორექტირების საშუალებას იძლევა. აუცილებელია გათვალისწინებულ იქნას სისხლის სტრუქტურაში მიმდინარე ფარმაკოკინეტიკური პროცესების ურთიერთქმედება, ამ სტრუქტურის თითოეული კომპონენტის წილობრივი მნიშვნელობა, აგრეთვე მათი შესაძლო ურთიერთქმედება ან ანტაგონიზმი.

ამგვარად, ავადმყოფის კლინიკური მდგომარეობის ნებისმიერი ცვლილება, წარმოადგენს არა მარტო განმეორებითი კლინიკური შემოწმების ინდიკატორს, არამედ ექიმის წინაშე სახავს ამოცანას განსაზღვროს ორგანიზმის მონოამინერგული სისტემის ფარმაკოკინეტიკა და ცირკადული მეტაბოლიზმი.

ამჟამად სულ უფრო მკაფიოდ იკვეთება ორგანიზმის ცირკადული პროცესების ფარმაკოკინეტიკური გამოკვლევების მნიშვნელობა დეპრესიების პროფილაქტიკისა და მკურნალობის მიზნით. ტვინის მონიოამინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების წილობრივი მნიშვნელობის განსაზღვრა ანტიდეპრესანტების ფარმაკოკინეტიკაში, გვეხმარება შეირჩეს პრეპარატის ინდივიდუალური დოზა და შეყვანის ოპტიმალური დრო, ანუ თითოეული ორგანიზმის ცირკადული მორფოფუნქციური თავისებურებების გათვალისწინებით, ინდივიდუალიზური მკურნალობის გატარების საშუალებას იძლევა.

საკუთარი გამოკვლევების პირველ ნაწილში ჩვენ შევისწავლეთ ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის შეუცვლელი და დაჟანგული ფორმების ფარმაკოკინეტიკა პრეპარატის მცირე დოზების ერთჯერადი ინექციის შემდეგ. პრეპარატის შეუცვლელი ფორმის კონცენტრაციის განსაზღვრასთან ერთად, მიღებული მონაცემების ინტერპრეტირებისა და ამიტრიპტილინის შეუცვლელი (აქტიური) ფორმის დაჟანგულ ფორმაში (რომელსაც, ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, არ გააჩნია თერაპიული თვისებები) გადასვლის გზების გამორკვევის მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ ამიტრიპტილინის მეტაბოლიზმი, ამ პროცესის ზოგადი მიმართულება.

ანტიდეპრესანტების ინექციის ადგილიდან სისხლში გადაადგილების პროცესი სისტემური სამკურნალწამლო ეფექტის მნიშვნელოვანი კომპონენტია. პრეპარატის ეფექტი მნიშვნელოვანწილადაა დამოკიდებული მისი შეყვანის ხერხზე, ამიტომ ჩვენს მიერ ჩატარებული ყველა ექსპერიმენტი განხორციელდა ამიტირპტილინისა და ტრაზოდონის კუნთშიდა ინექციის შემდეგ.

ანტიდეპრესანტების მოქმედების რაოდენობრივი შეფასების ძირითად პარამეტრებს წარმოადგენს შეწოვის, განაწილების, ბიოტრანსფორმაციისა და გამოყოფის მაჩვენებლები. როგორც ცნობილია, ეს პარამეტრები მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ პრეპარატის თერაპიული ეფექტის ჩამოყალიბებაში.

მიღებული მონაცემები ერთმანეთს შევუდარეთ შემდეგ ასპექტში: სისხლის პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულება.

დაჟანგული ფორმის ამიტრიპტილინი ვერ აღწევს ვეზიკულურ მემბრანაში, ვინაიდან ის კათიონების სახით არსებობს. მისი აქტიური ტრანსპორტი ვეზიკულურ მემბრანაში არ მიმდინარეობს, რადგან მას არ გააჩნია ზოგიერთი ფუნქციური ჯგუფი (β-ოქსიჯგუფები, OH-ჯგუფები რგოლში). არსებობს გარკვეული მონაცემები, რომლებიც მიუთითებენ პრეპარატის ზეგავლენაზე კატექოლამინების დეპონირების პროცესებზე.

ნათელია ანტიდეპრესანტებით ფსიქოგენური დარღვევების მედიკამენტოზური კორექციის განხორციელებაში, სხვადასხვა რეცეპტორების მონაწილეობის კვლევის მნიშვნელობა.

ნეირომედიატორების უკუჩაჭერის სისტემების კინეტიკური მახასიათებლები მიუთითებენ, რომ დეპრესიის დროს იზრდება ჰიპოთალამუსში სეროტონინის უკუჩაჭერის სიჩქარე (ქერქში აღინიშნება ანალოგიური ტენდენციები). აქტივირდება სეროტონინის უკუჩაჭერის სისტემები (ჰიპოთეტური გადამტანების სუბსტრატისადმი აფინურობის ზრდის ხარჯზე) ჰიპოკამპსა და ჰიპოთალამუსში, გაემ-ისა – ქერქსა და ჰიპოთალამუსში.

მთელ რიგ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ არსებობს ურთიერთკავშირი ტვინის ქერქის სეროტონინერგულ და ნორადრენერგულ სისტემებს შორის.

ელექტროფიზიოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა, რომ თეთრი თაგვების კორტიკალური მემბრანების იმპულსური აქტივობის დათრგუნვის ხანგრძლივობა მცირდება სეროტონინერგული სისტემის დაზიანებისას ან სეროტონინის მარაგის გამოლევისას. სეროტონინერგული ტერმინალების დესტრუქცია იწვევს ნორადრენერგული სინაფსური აქტივობის დაქვეითებას, რაც გამოვლინდება თეთრი თაგვის ტვინის ქერქში ნორმეტანეფრინის შემცველობის მნიშვნელოვან შემცირებაში. ნორადრენერგული და სეროტონინერგული კორტიკალური სისტემების ასეთი ურთიერთქმედება დასტურდება ბიოქიმიური და ქცევითი გამოკვლევებითაც, რომლებიც ტარდებოდა სხვადასხვა ანტიდეპრესანტების ხანგრძლივი გამოყენების შემდეგ. მართლაც, სეროტონინერგული ნეირონების დესტრუქცია 5,7-დიჰიდროქსიტრიპტამინის შეყვანისას, ხელს უშლის ბეტა-ადრენორეცეპტორებისა და

ნორადრენალინ-დამოკიდებული ადენილატციკლაზას მგრძნობელობის დაქვეითებას, აგრეთვე აკავებს ნორმეტანეფრინის შემცველობის შემცირებას.

მონოამინურ სისტემების აქტივობაში, ფსიქოტროპული პრეპარატებით გამოწვეული ბიოქიმიური ძვრები, მიუთითებენ ურთიერთკავშირებზე 5-ოქსიტრიპტოფანისა და ნორადრენალინის შემცველ ნეირონულ სისტემებს შორის.

ზემოთგანხილულ მონაცემების ერთობლიობა ამტკიცებს წარმოდგენას ტვინის 5-ot და ka-სისტემების რეციპროკულ ურთიერთკავშირებზე. ეს წარმოდგენები გათვალისწინებული უნდა იყოს ექსპერიმენტული მასალის შედეგების შეფასებისას გამოკვლევებში, რომლებიც ეძღვნება ტვინის 5-ot და ka-სისტემებზე ანტიდეპრესანტების გავლენის შესწავლას, ვინაიდან აღწერილი ფაქტები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ არა ერთ-ერთი მათგანის აქტივობაზე პრეპარატის პირდაპირი გავლენის შედეგს, არამედ ასახავდნენ ცვლილებებს მოპირდაპირე სისტემის ფუნქციონირებაში.

ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზის პირობების შესაბამისად, ანტიდეპრესანტები შეგვყავდა განცალკევებით, სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციის ფონზე.

ამ მიზნით, გამოკვლევები ტარდებოდა პრეპარატის შეყვანამდე და პრეპარატის შეყვანიდან 8 და 16 საათის შემდეგ. ანუ, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური და მინიმალური აქტივობის დროს.

ერთდროულად იკვლებოდა (გილიოტინირებით) 5-5 თეთრი თაგვი. სისხლს ვიღებდით სეროტონინის სუმარული დონის, სისხლში 5-ოქსიინდილძმარმჟავას, პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანისა და თავისუფალი თიროზინის, ასევე სისხლის შრატში ტრიფტოფანის დონის განსასაზღვრავად.

დაკლული ცხოველების საშარდე ბუშტიდან ფრთხილად, შპრიცის საშუალებით ვიღებდით შარდს. შემდეგ, ხუთივე ულუფას ვაერთიანებდით და ვსაზღვრავდით 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონეს შარდში.

ჩვენს მიერ ჩატარებულმა გამოკვლევებმა ცხადჰყვეს, რომ ანტიდეპრესანტების კუნთშიდა ინექცია, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური და მინიმალური აქტივობის პერიოდში განსხვავებულ შედეგს იძლევა.

ამიტრიპტილინის, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში, ინექციის შემდეგ სისხლში სუმარული სეროტონინის დონე ბევრად მაღალია, ვიდრე პრეპარატის, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის პერიოდში ინექციის შემდეგ. ამასთან ერთად, აღნიშნულ შემთხვევაში, სეროტონინის დონე არა მარტო ბევრად მაღალია, არამედ მაღალ დონეზე რჩება მნიშვნელოვნად უფრო ხანგრძლივი დროის განმავლობაშიც.

თანამედროვე წარმოდგენების თანახმად, ანტიდეპრესანტების მოქმედების ეფექტურობა დაკავშირებულია მედიატორული ურთიერთობების გაწონასწორებასთან, ვინაიდან ტვინის ნორმალური ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია ტვინის ყველა მორფო-ფუნქციური სისტემის (ქოლინერგული, ადრენერგული, დოფამინერგული, სეროტონინერგული და სხვ.) ნეირონული აქტივობის ოპტიმალური თანაფარდობა.

ამიტომ, ჩვენ შევისწავლეთ პრეპარატების ინდივიდუალური და კომბინირებული ზემოქმედება ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარების შესახებ ვმსჯელობდით სისხლში სეროტონინის დონისა და პლაზმასა და შარდში სეროტონინის საბოლოო წარმოებულის, 5-იოქსიინდოლძმარმჟავას, შემცველობის მიხედვით.

ამასთან ერთად, სეროტონინის სინთეზისა და მეტაბოლიზმის ძირითად გზებზე ფსიქოტროპული პრეპარატების გავლენის შესწავლის მიზნით ჩვენ ვარკვევდით თავისუფალი ტრიფტოფანის (სეროტონინი წინამორბედის), თიროზინის (კონკურენტული ამინომჟავა), აგრეთვე ტრიფტოფანის მეტაბოლიტების (ტრიფტამინის და ნიკოტინის მჟავის) დონეს ძაღლების სისხლის პლაზმაში ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედებით ფარმაკოლოგიური დატვირთვისას.

ნეირონებში არსებული ბიოგენური მონოამინები, ნერვული დაბოლოებებიდან გამოთავისუფლების შემდეგ, სხვადასხვა გზით ინაქტივირდება. მონიამინების ფერმენტული ინაქტივირების ძირითად გზებს წარმოადგენს ჟანგვითი

დეზამინირება მონოამინოქსიდაზის საშუალებით და მეთილირება, რომლის კატალიზატორია კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზა.

მონოამინოქსიდაზა, ძირითადად, უჯრედის შიგნით, თავისუფალ მდგომარეობაში არსებული მონოამინების დეზამინირებას ახდენს. კატექოლ-O-მეთილტრანსფერაზა ზემოქმედებს ნეირონებიდან გამოთავისუფლებულ, ექსტრანეირონალურ შენაერთებზე. არსებობს ბიოგენური ამინების უტილიზაციის მთელი რიგი სხვა ფერმენტული გზებიც.

ნეირონში, ნერვული იმპულსის დროს გამოყოფილი ბიოგენური ამინების ინაქტივაციის მნიშვნელოვან ხერხს წარმოადგენს არა ფერმენტული გახლეჩა, არამედ მათი ნეირონალური უკუჩაჭერა. ამის შედეგად წყდება ბიოგენური ამინების ურთიერთქმედება ნეირონთან. ითვლება, რომ სინაფსურ ნაპრალში გამოყოფილი მონოამინების დაახლოვებით 70-80% უკუჩაჭერა ხდება ნერვული დაბოლოებების მიერ.

რეციპროკულობის ცნება, ამა თუ იმ სისტემების ანტაგონიზმთან ერთად გულისხმობს მათ ურთიერთრეგულაციასაც, რომლის დროსაც ერთი სისტემის აქტივობის ზრდა იწვევს საპირისპირო სისტემის აქტივობის დაქვეითებას. ეს დებულება გამართლებულია მონოამინების ურთიერთქმედების პროცესისთვისაც.

ცნობილია, რომ ჟანგვითი დეზამინირების შედეგად სეროტონინი გარდაიქმნება 5-ოქსიინდოლაცეტალდეჰიდად, რომლიგანაც შემდგომში წარმოიმნება 5-ოქსიინდოლძმარმჟავა. უნდა გავიხსენოთ, რომ მონოამინოქსიდაზების მოქმედება დამოკიდებულია მათ ლოკალიზაციაზე. ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში მონოამინოქსიდაზები არეგულირებენ ნეიროტრანსმიტერების, მათ შორის სეროტონინის, კონცენტრაციას პრესინაფსურ დაბოლოებაში. როგორც ჩანს, ისინი აგრეთვე შლიან იმ სეროტონინს, რომელიც გამოიყო და მოახდინა ზემოქმედება პოსტსინაფსურ მემბრანაზე (სეროტონინური რეცეპტორების მემბრანაზე), შემდგომში კვლავ მოხდა მისი უკუჩაჭერა იმ აქსონის მიერ, რომლიდანაც ის გამოიყო.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ამიტრიპტილინის ინექცია (1,0%, 2,0 მლ), თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის მაღალი

კონცენტრაციის ფონზე, მკვეთრად ზრდის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონეს ცხოველთა შარდში. ამიტრიპტილინის ინექცია, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დაბალი კონცენტრაციის ფონზე, აქვეითებს 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას შემცველობას ცხოველთა შარდში.

ფართოდაა ცნობილი ტრიფტოფანის როლი სეროტონინის სინთეზის პროცესში და ტრიფტოფანდეკარბოქსილაზას მონაწილეობა ზემოთაღნიშნულ პროცესში. მიღებული მონაცემების შეფასებისას ჩვენ ასევე ვითვალისწინებდით, რომ ტრიფტოფანდეკარბოქსილაზა არ წარმოადგენს სპეციფიურ ფერმენტს 5-ოქსიტრიფტოფანისათვის. ეს ფერმენტი ასევე წარმოადგენს მეორე ამინომჟავის _ თიროზინის _ დეკარბოქსილირების კატალიზატორს.

ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ტრიფტოფანდეკარ-ბოქსილაზა არ წარმოადგენს დამოუკიდებელ ფერმენტს, არამედ ერთ-ერთ სახეობას ფერმენტებისა, რომლებიც ახორციელებენ L-არომატული ამინომჟავების დეკარბოქსილირებას. ეს ფერმენტი იდენტურია დოფამინ-დეკარბოქსილაზისა, რომელიც სუბსტრატს დოფამინად გარდაქმნის.

ეს საკითხი მეტად მნიშვნელოვანია, ვინაიდან 5-ოქსიტრიფტოფანდეკარბოქსილაზის სპეციფიურობაზეა დამოკიდებული მისი ინჰიბიტორების როლი სეროტონინის სინთეზის დაქვეითებასა და სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის შეცვლაში.

ჩვენი დაკვირვებების თანახმად, პლაზმაში ტრიფტოფანის მერყეობის დინამიკა მნიშვნელოვანწილად იმეორებს შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას მერყეობის დინამიკას.

ამიტრიპტილინის ინექცია, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის მაღალი კონცენტრაციის ფონზე, 16 საათით აქვეითებდა ტრიფტოფანის დონეს ცხოველების სისხლის პლაზმაში. ზემოთქმულისაგან განსხვავებით, ამიტრიპტილინის ინექცია, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დაბალი კონცენტრაციის პირობებში, პრაქტიკულად არ ცვლიდა ტრიფტოფანის დონეს ექსპერიმენტული ცხოველების სისხლის პლაზმაში.

სეროტონინი დამახასიათებელ ქიმიურ შენაერთს წარმოადგენს, რომელსაც უნარი შესწევს სპეციფიურად გააძლიეროს “მეორადი მესენჯერის” – 3,5-ცამფ-ის წარმოქმნა. თავის მხრივ, 3,5-ცამფ-ი, მისი კატალიზატორი ფერმენტის, ფოსფოდიესთერაზის დათრგუნვის გზით, იწვევს სეროტონინისა და 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის ზრდას.

ნაჩვენებია, რომ არსებობს ტრიფტოფანდეჰიდროგენაზას ორი ფორმა – ხსნადი, რომელსაც უჯრედული სხეულებიდან ღებულობენ და “ნაწილაკოვანი” – ნერვული დაბოლოებებიდან. ისინი განსხვავდება ფარმაკოლოგიური ზემოქმედებისადმი მგრძნობელობის მიხედვით. ტრიფტოფანდეჰიდროგენაზას განსხვავებული ფორმების არსებობით აიხსნება ტვინის სხვადასხვა უბნების სეროტონინის განხვავებული მგრძნობელობა ფენოთიაზინური და ბუთიროფენოლური რიგის პრეპარატების მიმართ.

თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში ტრიფტოფანდეკარბოქსი-ლაზას აქტივობა განსხვავებულია. აქტივობა ჰიპოთალამუსში და შუა ტვინში უფრო მაღალია, ვიდრე ნათხემში. ეს მონაცემები, სეროტონინის დონესთან შეპირისპირებისას, წარმოდგენას გვიქმნის სეროტონინის მონაწილეობის ინტენსივობაზე ტვინის ამა თუ იმ უბნის ფუნქციონირებაში.

აუცილებელია გავითვალისწინოთ, რომ ტრიფტოფანდეკარბოქ-სილაზა არ არის სპეციფიური ფერმენტი 5-ოქსიტრიფტოფანისათვის, არამედ წარმოადგენს სხვა ამონიმჟავების (3,4-დიჰიდროქსიფენილალანინის (დოფა), ფენილალანინის, თიროზინის, ტრიფტოფანის, ჰისტიდინის) დეკარბოქსილირების კატალიზატორსაც.

ამიტომ, ტრიფტოფანდეკარბოქსილაზა ფაქტიურად დამოუკიდებელ ფერმენტს კი არ წარმოადგენს, არამედ არომატული l-ამინომჟავების დეკარბოქსილაზის აქტივობის ერთ-ერთ ფორმას. ამასთან, ის იდენტურია dofa-დეკარბოქსილაზისა, რომელიც dofa-ს დოფამინად გარდაქმნის.

ეს საკითხი ძალზე მნიშვნელოვანია, ვინაიდან 5-ოქსიტრიფტოფანდეკარბოქსილაზას სპეციფიურობაზეა დამოკიდებული მისი ინჰიბიტორების გამოყენების შესაძლებლობა სეროტონინის სინთეზის დაქვეითებისათვის და გარკვეულწილად 5-ოქსიტრიფტოფანის ეფექტების შეფასება.

ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციონალური მდგომარეობის ფარმაკოლოგიური დიაგნოსტიკა დაფუძნებულია სისხლში სეროტონინის, ხოლო ტვინში – 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას სიჭარბის დადგენაზე.

თუ ორგანიზმში ხდება მხოლოდ 5-ოქსიტრიფტოფანის სეკრეცია, სეროტონინის რაოდენობა სისხლში არ მატულობს, მაგრამ შარდში 5-ოქსიტრიფტოფანის გარდა აღინიშნება სეროტონინის (წარმოიქმნება თორკმელებში) და 5-ოქსიინდოლძმარმჟავა.

ითვლება, რომ ეს სამი შენაერთი შარდში იმ შემთხვევაში გამოჩნდება, როდესაც სეროტონინისა და 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას შემცველობა სისხლში ძალიან მაღალია.

გამოკვლევების მომდევნო ეტაპზე ჩვენ შევისწავლეთ თიროზინის დონე თაგვების სისხლის პლაზმაში, ამიტრიპტილინის ინექციის ფონზე, სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური და მინიმალური შემცველობისას.

ტრიფტოფანი დეკარბოქსილირების გზით შესაძლებელია გარდაიქმნას ტრიფტამინად, რომელიც თავის მხრივ, ტვინში შესაძლებელია გადაიქცეს *N*-მეთილირებულ შენაერთებად - *N*-მეთილტრიფტამინად და *N, N*-დიმეთილეთილტრიფტამინად. ცხოველების ორგანიზმში ტრიფტამინი დიდი რაოდენობით მოიპოვება. ტვინში ტრიფტამინის კონცენტრაცია აღწევს 22±3 ნგ/გ. მისი როლი აქამდე გაურკვეველია. თუმცა ნივთიერებათა ცვლის ამ გზის (ტრიფტოფანი – ტრიფტამინი - *N*-მეთილტრიფტამინი და *N, N*-დიმეთილეთილტრიფტამინი) პრინციპიალური არსებობა ტვინში შესაძლებელია.

მაგალითისათვის, მონიშნული ტრიფტამინის ინტერცისტერნა-ლური შეყვანა იწვევს *N*-მეთილ და დიმეთილეთილტრიფტამინის წარმოქმნას. ეს პროცესი ვითარდება მონოამინოქსიდაზას აქტივობის დაქვეითების ხარჯზე, რომელიც ტრიფტამინის დაშლის ძირითად გზაში – მის ჟანგვით დეზამინირებაში – მონაწილეობს. ცვლის ასეთი დარღვევის შედეგების მნიშვნელობა ძალიან დიდია, თუ გავითვალისწინებთ დიმეთილტრიფტამინის კარგად ცნობილ ფსიქოტომიმეტურ და ჰალუცინოგენურ თვისებებს. ტრიფტოფანის მეტაბოლიზმის კიდევ ერთი გზაა – კინურენინული, რის

შედეგადაც წარმოიქმნება ნივთიერებები საკმაოდ მაღალი ბიოლოგიური, მათ შორის ფსიქოტომიმეტური აქტივობით.

ყურადღებას იპყრობს ტრიფტოფანის ცვლის მაღალი სიჩქარე. ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ამინომჟავის დეპონირება იმ მარაგის შექმნის მიზნით, რომლიდანაც ტრიფტოფანი გამუდმებით მიეწოდება სეროტონინურ ნეირონებს. საფიქრებელია, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს უნდა თამაშობდნენ გლიური უჯრედები. ნაჩვენებია, რომ ისინი ინტენსიურად და ძალიან სწრაფად შთანთქავენ ტრიფტოფანს.

ტრიფტოფანის მაჰიდროქსილირებელი ფერმენტი, რომელიც მას 5-ოქსიტრიფტოფანად გარდაქმნის – ტრიფტოფანჰიდროქსილაზა – სინთეზირდება უჯრედის სხეულებში და შემდეგ აქსონების მეშვეობით ნერვული დაბოლოებებისაკენ გადაადგილდება.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით დადგენილია, რომ ამიტრიპტილინის ინექციის შემდეგ (მცირე კონცენტრაციების პერიოდი) თავისუფალი ტრიფტოფანის შემცველობა ერთ (მაღალ) დონეზეა შენარჩუნებული. ასევე არ იცვლება თავისუფალი თიროზინის დონეც. ექსპერიმენტის მომდევნო პერიოდში მისი დონე პრაქტიკულად არ იცვლებოდა და ფონურ მაჩვენებლებთან შედარებით, სარწმუნოდ დაბალი რჩებოდა. ტრიფტოფანის ტვინისათვის მიწოდების რეგულაცია საკმაოდ რთული პროცესია. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, ცენტრალურ ნერვულ სისიტემაში ტრიფტოფანისა და ოქსიინდოლების დონე მარტივად არ ასხავს ტრიფტოფანის შემცველობას პლაზმაში. ამ კომპონენტების შემცველობა ასევე დამოკიდებულია პლაზმაში სხვა ნეიტრალური ამინომჟავების კონცენტრაციაზე. უპირველეს ყოვლისა საჭიროა ყურადღება მივაქციოთ ძირითად კონკურენტულ შეუცვლელ ამინომჟავას – თიროზინს.

ტრიფტამინის დონე თეთრი თაგვების სისხლის პლაზმაში, ამიტრიპტილინის კუნთში ინექციის შემდეგ, სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური კონცენტრაციის ფონზე, სარწმუნოდ მცირდება (ექსპერიმენტის 16 საათის განმავლობაში). ამიტრიპტილინის ინექცია, სისხლში სეროტონინის მინიმალური კონცენტრაციის ფონზე, პრაქტიკულად არ ცვლის ტრიფტამინის დონეს პლაზმაში.

იმ პრობლემების შესწავლისას, რომლებიც დაკავშირებულია პრეპარატების გავლენასთან ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე, აგრეთვე სეროტონინ-ტრიფტოფანის სინთეზის წყაროების საკითხების განხილვისას აუცილებელია შემდეგი გარემოების გათვალისწინება: ნივთიერებათა ცვლის სეროტონინური გზა არ წარმოადგენს ერთადერთს ტრიფტოფანის მეტაბოლიზმში.

ტრიფტოფანი ასევე დეკარბოქსილირდება ტრიფტამინად, რომელიც თავის მხრივ, ტვინში გარდაიქმნება N-მეთილტრიფტამინად და N,N-დიმეთილტრიფტამინად. ტრიფტამინის მნიშვნელობა ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციონირებაში ბოლომდე გარკვეული არაა. მკვლევართა უმრვლესობა მიუთითებს ცვლის შემდეგი გზის მნიშვნელობაზე: ტრიფტოფანი – ტრიფტამინი - N-მეთილტრიფტამინი - N,N-დიმეთილტრიფტამინი.

უკანასკნელ ხანს, აქტიურად იკვლევენ ნივთიერებათა ცვლის აღნიშნული გზის ფიზიოლოგიურ მნიშვნელობას. ამ შემთხვევაში მიუთითებენ სპეციფიური მონოამინოქსიდაზის აქტივობის ცვლილებაზე, რომელიც მონაწილეობს ტრიფტოფანის დაშლის ძირითად გზაში - მის ჟანგვით დეზამინირებაში. ტრიფტოფანის ცვლის ამ გზის კვლევა განსაკუთრებული მნიშვნელობისაა ფსიქიატრიული კლინიკისათვის, ვინაიდან დიმეთილტრიფტამინს გააჩნია გამოკვეთილი ფსიქოტომიმეტური და ჰალუცინოგენური თვისებები.

შემდგომში, ზემოთაღნიშნული ამიტრიპტილინის კუნთშიდა ინექციით გამოწვეული ცვლილებების მთელს კომპლექსს ვადარებდით ტრაზოდონის კუნთშიდა ინექციით გამოწვეული ცვლილებების კომპლექსს.

ამიტრიპტილინისაგან განსხვავებით, ტრაზოდონი წარმოადგენს სეროტონინის უკუჩაჭერის სელექტიურ ინჰიბიტორს.

ფსიქოაქტიური პრეპარატების ზეგავლენის ფონზე ტვინის მონოამინერგული სისტემების ფუნქციური მდგომარეობის გაანალიზებისას აუცილებელია იმ ფაქტის გათვალისწინება, რომ ამ სისტემებს შორის არსებობს მჭიდრო კავშირი, რაც ერთის მხრივ განპირობებულია მათი მეტაბოლიზმის თავისებურებებით, კონკურენციით დაგროვების ადგილებისათვის, ხოლო მეორეს მხრივ მათი ანატომიური კავშირებით.

ტვინის მონოამინერგული სისტემების ლოკალიზაციისა და მრავალრიცხოვანი ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური გამოკვლევებიდან გამომდინარე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ მონოამინშემცველი ნეირონული სისტემების როლი ტვინის ინტეგრირებულ აქტიობაში მდგომარეობს აღმავალ გამააქტივებელ და შემაკავებელ ზემოქმედებაში, რომელსაც ტვინის ღეროვანი სტრუქტურები ახდენენ წინა ტვინის სტრუქტურებზე. ამგვარად, მონოამინერგული ნეირონების გავლენა მდგომარეობს ორგანიზმიდან და გარემოდან შემოსული სხვადასხვა სიგნალების ინტეგრირებასა და ამ ინფორმაციის ზემოთ განლაგებული შუამდებარე და წინა ტვინის სტრუქტურებისათვის გადაცემაში.

სეროტონინისადმი მგრძნობიარე რეცეპტორული სუბსტანცია არა მხოლოდ სეროტონინურ ნეირონებშია ლოკალიზებული. ასეთ შემთხვევაში შეუძლებელი გახდებოდა კატექოლამინურ თუ აცეტილქოლინურ სისტემებზე გადართვა, მაშინ როდესაც ამ სისტემებსა და ტვინის სეროტონინს შორის არსებობს ფუნქციური კავშირები.

თუმცა მონოამინებს შორის ზუსტი ურთიერთკავშირები ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ გამოვლინებებში ჯერ გაურკვეველია, მთელი რიგი მონაცემებისა მიუთითებს სეროტონინურ და ნორადრენალინურ ნეირონებს შორის მჭიდრო ურთიერთქმედების არსებობაზე. როგორც ჩანს, არსებობს ფუნქციური ურთიერთკავშირი სეროტონინურ და დოფამინურ ნეირონებს შორის. არსებობს მონაცემები სეროტონინური ნეირონების ქოლინერგულ სტრუქტურებთან ურთიერთქმედების შესახებაც.

ამგვარად, სეროტონინს ორმაგი როლი ეკისრება. მედიატორულ ფუნქციასთან ერთად, როდესაც ის უშუალოდ მონაწილეობს ნერვული იმპულსის გადაცემაში, ტვინის გარკვეულ წარმონაქმნებში ის მოდულატორს წარმოადგენს, ანუ ნივთიერებას, რომელიც არსებითად მოქმედებს ნერვული უჯრედების აგზნებადობაზე და მათ მგრძნობელობაზე მედიატორის, მაგალითად, ნორადრენალინის ან აცეტილქოლინის მიმართ.

სეროტონინის მიმართ ნეირონების სპეციფიური რეაგირების შესახებ ვარაუდის გამოთქმის საშუალებას გვაძლევს ნეირონებში ამ ნივთიერებისადმი მაღალმგრძნობიარე სპეციფიური სინაფსური რეცეპტორების არსებობა.

ტრაზოდონის ინექცია, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში, იწვევს თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დონის ზრდას. ზრდა აღინიშნება ცირკადული რითმის პირველ (უდიდესი ზრდა) და მეორე (მკაფიოდ გამოხატული ზრდა) ნახევარში.

ტრაზოდონის ინექცია ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის პერიოდში, ასეთივე ეფექტს იწვევს.

ამგვარად, ტრაზოდონის ინექცია ხელს უწყობს სისხლში სეროტონინის დონის ხანგრძლივ (16 საათის განმავლობაში) მატებას. ინექციის დროს პრინციპული მნიშვნელობა არ გააჩნია.

ზემოთქმულისაგან განსხვავებით, თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე სარწმუნოდ იცვლება.

ტრაზოდონის ინექცია მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში, იწვევს სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის პროლონგირებულ მომატებას (ინექციიდან მხოლოდ 16 საათის შემდეგ). ტრაზოდონის ინექცია მინიმალური აქტივობის პერიოდში, იწვევს თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის უფრო მკაფიოდ გამოხატულ მომატებას.

ჩვენის აზრით, სეროტონინის სარეზერვო ფორმებიდან გამოთავისუფლების სტიმულირება, სისხლში მისი კონცენტრაციის ზრდით (აგრეთვე, შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას შემცველობის ზრდა) თან სდევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში. თუმცა, თანამედროვე შეხედულებების თანახმად, სეროტონინის მაღალი კონცენტრაცია სისხლში, ხელს უწყობს მის გავლას ჰემატო-ენცეფალურ ბარიერში.

5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე თეთრი თაგვების შარდში, ტრაზოდონის შეყვანის შემდეგ იზრდება. ზრდის ხარისხი ინექციის სხვადასხვა დროს პრინციპულად ერთნაირია.

ტრაზოდონის ინექცია, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური და მინიმალური აქტივობის პერიოდში, იწვევს 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონის მსგავს ცვლილებებს.

სრულიად ნათელია, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის ისეთ რთულ გამოვლინებებში, როგორიცაა ქცევა, დასწავლა და მეხსიერება, ტვინის მონიამინერგული სისტემები ურთიერთქმედებენ სხვა ნეირონულ სისტემებთან, რომლებიც მედიატორებად სხვადასხვა ქიმიურ ნაერთებს იყენებენ. მოძრაობა, ქცევა, მოტივაცია, ემოციური რეაქციები, ქცევის სხვადასხვა პირობით-რეფლექსური ფორმები, მეხსიერება და სხვა პროცესები დაკავშირებულია ნეირონთა სხვადასხვა სისტემების და, პირველ რიგში, მონოამინერგული და ქოლინერგული სისტემების გარკვეულ ურთიერთქმედებასთან

ვარაუდობდნენ, რომ ამ სისტემებს გააჩნიათ საპირისპირო ფუნქციები, ამასთან ადრენერგული სისტემა აგზნების პროცესებზეა პასუხისმგებელი, ხოლო ქოლინერგული სისტემა წარმოადგენს ამ აქტივაციის ანტაგონისტს. ამ სისტემათა შორის წონასწორობის დარღვევა პათოლოგიური მდგომარეობის განვითარებას იწვევს.

ტრაზოდონის კუნთშიდა ინექცია, ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური და მინიმალური აქტივობის პერიოდში, იწვევს მსგავს ცვლილებებს შეუცვლელი ამინომჟავების (ტრიფტოფანი, თიროზინი) დონის ცვლილებაში. ტრიფტამინის დონე სარწმუნოდ ქვეითდება.

ცალკეული ნეირონების დონეზე ინტეგრაცია ხორციელდება ნეირონის სომისა და დენდრიტების ზედაპირზე სინაფსური შესავლების კონვერგირების გზით. მონოამინერგულ ნეირონებს მამოდულირებელ ფუნქციებს მიაწერენ, ხოლო ბიოგენურ ამინებს მოდულატორების კლასს აკუთვნებენ. მოდულატორები ეს ნივთიერებებია, რომლებიც ნერვული დაბოლოებიდან გამოიყოფა და სპეციფიური მედიატორების ეფექტზე ახდენს გავლენას. ტვინის მონოამინერგული სისტემების მოდულატორული ფუნქცია რეალიზდება ნეირონის აგზნების დონის, მათი ფუნქციონალური მდგომარეობის რეგულაციის გზით.

დაკვირვებათა შემდგომ სერიაში, ჩატარდა კომბინირებული ფარმაკოლოგიური დატვირთვა. თეთრ თაგვებში ერთდროულად შეგვყავდა ამიტრიპტილინი და ტრაზოდონი იგივე დოზებით, რაც ინდივიდუალური დატვირთვისას. პრეპარატები შეგვყავდა ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური და მინიმალური აქტივობის პერიოდში.

ნერვულ სისტემაში, ბიოგენურ ამინებს (დოფამინი, ნორადრენალინი და სეროტონინი) ნერვული იმპულსის გატარებაში მონაწილე მედიატორების ფუნქცია აკისრიათ. ითვლებოდა, რომ თავის ტვინში mao-ს ძირითადი დანიშნულებაა ნორადრენალინისა და სეროტონინის ფიზიოლოგიური ინაქტივაცია და, შესაბამისად, პოსტსინაფსურ მემბრანაზე მათი ზემოქმედების შეწყვეტა. ნერვულ სისტემაში ბიოგენური ამინების დამშლელი ფერმენტის komt-ის აღმოჩენამ სინაფსურ პროცესებში mao-ს ფუნქციური მნიშვნელობის შესახებ შეხედულებათა გადახედვა გამოიწვია. ამჟამად ითვლება, რომ mao უზრუნველყოფს ნერვული დაბოლოების პრესინაფსურ უბანში მედიატორების ფიზიოლოგიური დონის შენარჩუნებას. სინაფსურ ნაპრალში მედიატორის ინაქტივაციას უზრუნველყოფს არა mao, არამედ komt-ი და უკუჩაჭერის პროცესი.

ტრაზოდონითა და ამიტრიპტილინით კომბინირებული დატვირთვის შემდეგ სეროტონინის დონე სისხლში მკვეთრად იზრდება. პრეპარატების ინექცია ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში, სეროტონინის დონეს სისხლში უფრო ინტენსიურად ზრდიდა, ვიდრე ინექცია მინიმალური აკროფაზის პერიოდში.

ასევე იზრდებოდა 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონე, როგორც სისხლში, ისე შარდში. თუმცა დიფერენცირებული რეაქცია არ აღინიშნებოდა.

ფარმაკოლოგიურმა დატვირთვამ მინიმალური აქტივობის პერიოდში მნიშვნელოვნად შეამცირა სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე და არ შეცვალა თავისუფალი თირროზინის დონე. ტრიფტამინის დონე მკვეთრად დაქვეითდა.

ზემოთქმულისაგან განსხვავებით, ფარმაკოლოგიური დატვირთვა მინიმალური აქტივობის დროს არ ცვლიდა თავისუფალი ტრიფტოფანისა და თიროზინის დონეს პლაზმაში. ტრიფტამინის დონე მკვეთრად მცირდებოდა.

დღესდღეობით, არასაკმარისადაა შესწავლილი ნერვული იმპულსების სინაფსური მედიაციის პროცესებზე ნეიროლეფსიური პრეპარატების გავლენის ნეიროქიმიური მექანიზმები, პირველ რიგში ცენტრალური ნერვული სისტემის ადრენერგული, ქოლინერგული, დოფამინერგული და სეროტონინერგული წარმონაქმნების ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

დ ა ს კ ვ ნ ე ბ ი

1. ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი კომბინირებული დატვირთვის ფარმაკოკინეტიკის სხვადასხვა ეტაპზე სისხლში სეროტონინის, შარდში 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას, პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის, თიროზინისა და ტრიფტამინის დონე არაერთგვაროვნად იცვლება. ნანახი განსხვავება დაკავშირებულია პერიფერიული და ცენტრალური რეცეპტორული მექანიზმების მგრძნობელობის ზღურბლთან და დაცვით-კომპენსატურული ხასიათისაა.

2. ამიტრიპტილინით, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედებით ფარმაკოლოგიური დატვირთვა ცვლის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობას პრეპარატების კუნთშიდა შეყვანის აკროფაზაზე დამოკიდებულებით.

3. ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აკროფაზის პერიოდში ამიტრიპტილინის ინექცია კუნთში იწვევდა უფრო ხანგრძლივ ცვლილებებს, ვიდრე ტრაზოდონისა. ტრაზოდონის ინექცია სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აკროფაზის პერიოდში უფრო ეფექტურია.

4. ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების ქრონომამოდულირებელი გავლენა გამოვლინდება მხოლოდ ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის განცალკევებულად ზემოქმედების დროს. მათი კომბინირებული ინექცია, მაქსიმალური თუ მინიმალური აკროფაზის პერიოდში პრაქტიკულად ერთნაირ ცვლილებებს იწვევს.

5. სისხლში სეროტონინის დონის სტაბილიზაცია დაკავშირებულია სეროტონინის, შეკავშირებული მდგომარეობიდან თავისუფალ მდგომარეობაში გადასვლასთან. ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის კომბინირებული ზემოქმედება, პირველ რიგში ზრდის 5-ოქსიინდოლძმარმჟავას დონეს შარდში. სისხლის პლაზმაში შეუცვლელი ამინომჟავების დინამიკა ნაკლებ მკაფიოდაა გამოხატული.

6. სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური აგენტების (სეროტონინის უკუჩაჭერის სელექტიური და არასელექტიური ინჰიბიტორები) გამოყენებით ჩატარებული ქრონოფარმაკოლოგიური გამოკვლევები ხელს უწყობენ სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური აქტივობის მქონე ანტიდეპრესანტების უფრო მიზანმიმართულ გამოყენებას.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

ქრონოფარმაკოლოგიური გამოკვლევები საშუალებას იძლევა თითოეულ ავადმყოფს ინდივიდუალურად შევურჩიოთ ანტიდეპრესანტების დანიშვნის ოპტიმალური რეჟიმი (მიღების საათები).

ამის შედეგად, ანტიდეპრესანტების მოქმედების ეფექტურობა, მათი დანიშვნის ხანგრძლივობა და დოზირება შესატყვისობაში მოვა ორგანიზმის მონოამინერგული სისტემების ფუნქციური მდგომარეობის ინდივიდუალურ ციკლთან.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:

1. О. Мелкадзе, З. Зурабашвили. Функциональное состояние дофаминергической системы мозга больных на фоне доз амитриптилина в эксперименте. Georgian Medical News. 2006, N4 (133), ст. 91-94.
2. О. Мелкадзе, З. Зурабашвили. Динамика адсорбции тразодона на поверхности эритроцитов. Georgian Medical News. 2006, N2 (131), ст. 88-92.
3. О. Мелкадзе, З. Зурабашвили. Хроматографический анализ галоперидола в смытом с поверхности эритроцитов супернатанте. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე. ბიოლოგიის სერია A. 2004, т. 30, №4, გვ. 489-492.