

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ხელნაწერის უფლებით*

ო ლ გ ა მ ე ლ ქ ა ძ ე

თავის ტვინის სეროტონინერგულ სისტემაზე ამიტრიპტილინის და ტრაზოდონის  
მოქმედების ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი

14.00.25 – ფარმაკოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო  
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი  
2006

ნაშრომი შესრულებულია მ. ასათიანის სახელობის ფსიქიატრიის ს/კ ინსტიტუტში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები -

**ზურაბ ზურაბაშვილი,**  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები -

**ნიკოლოზ გონგაძე**  
მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი (14.00.25)

-

**ზურაბ ბერია,**  
მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი,  
დოცენტი (14.00.18)

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის ----- საათზე  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სადისერტაციო საბჭოს  
მ.14.16N6 სხდომაზე (0177, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი №33).

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო  
უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ვაჟა-ფშაველას გამზირი №29).

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის -----.

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,  
მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი

/ნ. ბეჟიტაშვილი/

## ნაშრომის საერთო დახასიათება

*თემის აქტუალობა.* ანტიდეპრესანტების მოქმედების ოპტიმიზების და ინდივიდუალიზების საკითხისადმი მიძღვნილ ნაშრომებში არასაკმარისადაა გათვალისწინებული იმ ცირკადულად განმეორებადი ცვლილებების მრავალფეროვნება, რაც ადამიანისა და ცხოველების ორგანიზმში მკაფიოდ განსაზღვრული დროის მონაკვეთში ვითარდება. არ არის გათვალისწინებული ცალკეული ბიოქიმიური პარამეტრების მერყეობის ფიზიოლოგიური კანონზომიერებანი (H. A. Абдулов, 1994) მედიკამენტების მიღებისას დილისა და საღამოს საათებში და ამ ცვლილებათა კავშირი მკურნალობის შედეგებთან (H.A. Андреева и др., 2000; E. Бунин и др., 1991; S. A. Anne, J. Burdock, 2001; K. Seyner, 2000).

ცნობილია, რომ მონოამინების დონის ცირკადული (დილა-საღამო), დღე-ღამური მერყეობა და ამ პროცესთან დაკავშირებული ცვლილებები ცენტრალური ნერვული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დინამიკის საფუძველია არა მარტო დღე-ღამის სხვადასხვა მონაკვეთში, არამედ წლის სხვადასხვა დროსაც. ავტორთა აზრით (ნ. გონგაძე და სხვ., 1991; С. Н Маслов, 1995; M. Hakatis, 1998), ბიოქიმიური პროცესების ცირკადულობა გათვალისწინებული უნდა იყოს მკურნალობის ოპტიმიზებისა და ინდივიდუალიზების საქმეში. ჯერ კიდევ მ. Ф. Лавренко-ს (1985) მიერ ნაჩვენებია, რომ ცილოვან-აზოტური ცვლა დეპრესიული მდგომარეობის დროს, ძილ-ღვიძილის სხვადასხვა პერიოდში საგრძნობლად იცვლება. ფარმაკოკინეტიკის ინდივიდუალური, ცირკადული თავისებურება დღე-ღამის სხვადასხვა მონაკვეთში (Л. Е. Холодов, 1981) მედიკამენტების ჟანგვითი მეტაბოლიზმის სიჩქარის პოლიმორფიზმის მნიშვნელოვან მიზეზად ითვლება. "დოზა-ეფექტის" თავისებურებას დროის სხვადასხვა ინტერვალში აღნიშნავენ ნ. გონგაძე და სხვ., (1997); ა. ზურაბაშვილი (2003); П. Е. Зиганшина (1997); G. Alexander, N. Dun (2004); G. Burrows, T. Norman (2004).

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

ამგვარად, ანტიდეპრესანტებით მკურნალობის პროცესში, ცალკეული მედიატორებისა და მათი წარმოებულების დონეთა ცირკადული (ინდივიდუალური დილა-საღამოს) მერყეობის ხასიათის შესწავლა გარკვეულ წარმოდგენას გვაძლევს ტვინის შესაბამისი მორფო-ფუნქციური სისტემების რეალურად არსებულ (დღე-ღამის მკაფიოდ განსაზღვრულ პერიოდში) ფუნქციურ მდგომარეობაზე, რასაც, თავის მხრივ, განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება 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 საკითხი არ არის შესწავლილი ამიტრიპტილინის (მთავარი ბაზური ანტიდეპრესანტი) ხანგრძლივი დანიშვნის დროს. ამ მედიკამენტის მოქმედება კი,

პირველ რიგში, დაკავშირებულია ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებებთან (T. Thompson at al., 2000).

**კვლევის მიზანი და ამოცანები.** კვლევის მიზან იყო მწვავე ექსპერიმენტის პირობებში ამიტრიპტილინისა (არასელექტიური ინჰიბიტორი) და ტრაზოდონის (სელექტიური ინჰიბიტორი) ქრონოფარმაკოლოგიური გავლენის ხასიათის დადგენა ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე.

დასახული მიზნის მისაღწევად აუცილებელი იყო ჩაგვეტარებინა შემდეგი გამოკვლევები:

1. ზრდასრულ  $26,0 \pm 2,0$  გრ წონის ლაბორატორიულ თაგვებში გაგვესაზღვრა და გამოგვეყო ჯგუფი სისხლში სეროტონინის დონის მკვეთრად გამოხატული ცირკადული მახასიათებლებით;
2. ჩაგვეტარებინა სეროტონინერგულ სისტემაზე ამიტრიპტილინის ერთჯერადი ინექციის (1,0%; 2,0 მლ) გავლენის ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი. ამ ამოცანის გადასაწყვეტად პრეპარატი უნდა შეგვეყვანა:
  - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის მომენტში;
  - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის მომენტში;
3. ჩაგვეტარებინა სეროტონინერგულ სისტემაზე ტრაზოდონის ერთჯერადი ინექციის (1,0%; 5,0 მლ) გავლენის ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი. ამ ამოცანის გადასაწყვეტად პრეპარატი უნდა შეგვეყვანა:
  - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის მომენტში;
  - სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის მომენტში;
4. ჩაგვეტარებინა სეროტონინერგულ სისტემაზე ტრაზოდონისა და ამიტრიპტილინის კომბინირებული ზემოქმედების (იმავე დოზებით) ქრონოფარმაკოლოგიური 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 გაგვესაზღვრა:

- თავისუფალი და შეკავშირებული სეროტონინის დონე სისხლში;
  - 5-ოქსინდოლმმარმჟავას დონე სისხლის შრატში;
  - 5-ოქსინდოლმმარმჟავას დონე შარდში;
  - თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე სისხლის პლაზმაში;
  - თავისუფალი თიროზინის დონე სისხლის პლაზმაში;
  - ტრიფტამინის დონე სისხლის პლაზმაში.
5. იმასთან დაკავშირებით, რომ სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცვალებადობის ცირკადული რითმი შეადგენდა  $16,0 \pm 0,6$  საათს, ბიოლოგიური სუბსტრატების ანალიზი უნდა ჩაგვეტარებინა:

- ექსპერიმენტის დაწყებამდე;
  - ექსპერიმენტის დაწყებიდან 8 საათის შემდეგ;
  - ექსპერიმენტის დაწყებიდან 16 საათის შემდეგ.
6. ფარმაკოდინამიკური ანალიზის პარალელურად, ზემოთ მითითებული დროის მონაკვეთებში, საჭიროდ მივიჩნიეთ ანტიდეპრესანტების (აქტიური და არააქტიური ფორმები) ფარმაკოკინეტიკის გამოკვლევა და შესწავლა.
- *ამიტრიპტილინის აქტიური ფორმები:*  
თავისუფალი ამიტრიპტილინი, ნორტრიპტილინი, ცის-10-ჰიდროქსი – ამიტრიპტილინი;
  - *ამიტრიპტილინის არააქტიური ფორმები:*  
ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი; ამიტრიპტილინი-N-ოქსიდი; ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი; ტრანს-10-ჰიდროქსი-ნორტრიპტილინი; დეზმეთილ-ნორტრიპტილინი.
  - *ტრაზოდონის აქტიური ფორმები:*  
თავისუფალი ტრაზოდონი და ცის-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი.

**დასაცავად წარდგენილი ძირითადი დებულებები.** განსაზღვრულია ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი მეტაბოლიტების ფარმაკოკინეტიკა ერთჯერადი შეყვანიდან 8 და 16 საათის შემდეგ.

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

ნაჩვენებია, რომ ანტიდეპრესანტების ინდივიდუალური თუ კომბინირებული ზემოქმედებით სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა არაერთგვაროვნად იცვლება.

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

ანტიდეპრესანტებით ერთჯერადი ზემოქმედებისას სეროტონინის სისხლში მაქსიმალური კონცენტრაციის პერიოდში, ინდოლამინერგული სისტემის მგრძნობელობა ბევრად უფრო დაბალია ნეირომედიატორების ნეირონული უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორის (ამიტრიპტილინი) მიმართ, ვიდრე სეროტონინის ნეირონული უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორის (ტრაზოდონი) მიმართ.

ანტიდეპრესანტებით ერთჯერადი ზემოქმედებისას სეროტონინის სისხლში მინიმალური კონცენტრაციის პერიოდში, ეს დამოკიდებულება იცვლება. ინდოლალკილამინური სისტემის აფინურობა (მგრძნობელობა) ბევრად უფრო მაღალია ნეირომედიატორების ნეირონალური უკუჩაჭერის არასელექტიური ინჰიბიტორის (ამიტრიპტილინის) მიმართ, ვიდრე სეროტონინის ნეირონული უკუჩაჭერის სელექტიური ინჰიბიტორის, ტრაზოდონის მიმართ.

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

#### ***მეცნიერული სიახლე და პრაქტიკული მნიშვნელობა.***

– პირველადაა ჩატარებული თავის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის დიფერენცირებული შეფასება ამიტრიპტილინით, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედებისას დატვირთვის სხვადასხვა ეტაპებზე.

– დადგენილია მონომინების სინთეზისა და მეტაბოლიზმის ცალკეული ეტაპების დამოკიდებულება სისხლის შრატში ამიტრიპტილინის და ტრაზოდონის კონცენტრაციაზე.

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

– განსაზღვრულია ამიტრიპტილინისა თუ ტრაზოდონის ინექციის ოპტიმალური დრო.

– გამოვლენილია, რომ ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზი საშუალებას იძლევა განისაზღვროს თითოეული ანტიდეპრესანტის ფარმაკოკინეტიკური მოქმედების მექანიზმი 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 Mental Health. Milano, Italy.
3. Закавказский симпозиум по медико-биологическим наукам (2002), Тбилиси.

დისერტაციის მასალები ფართოდ იყო წარმოდგენილი ფსიქიატრიის ინსტიტუტის წლიურ სესიებზე, რესპუბლიკური პრომატოგრაფიული ცენტრის სისტემატურ სემინარებზე 2003-2004 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, კვლევის შედეგების ანალიზს, დასკვნებს. დისერტაცია ილუსტრირებულია 6 ქრომატოგრამით და 18 ცხრილით. გამოყენებული ლიტერატურის სია შეიცავს 151 წყაროს.

## კვლევის მასალა და მეთოდები

**კვლევის მასალა.** კვლევა ჩატარებულია 140 ზრდასრულ, ლაბორატო-რიულ მამრ თაგვზე, წონით  $26,0 \pm 2,0$  გრ და წარმოდგენილია დაკვირვებათა ოთხი სერიით.

**დაკვირვებათა პირველ სერიაში** 140 თაგვს შორის შევარჩიეთ 90 თაგვი ტვინის სეროტონინერგული სისტემის მკაფიოდ გამოხატული ცირკადული მახასიათებლებით. ამ მიზნით, თითოეული თაგვის ოდნავ შემთბარი კუდიდან, ოთხ-ოთხ საათიანი ინტერვალით, ხუთჯერ ვიღებდით სისხლს (მოკვეთის ხერხით) და მაღალეფექტური ქრომატოგრაფიის მეთოდით ვსაზღვრავდით სისხლში თავისუფალი და შეკავშირებული სეროტონინის სუმატრულ დონეს. ანალიზის შედეგად ჩამოყალიბდა ცხოველთა ჯგუფი სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილების  $16,0 \pm 0,60$  საათიანი რითმით.

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

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

**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 (ე. წ. კომბინირებული ფარმაკოლოგიური დატვირთვა). პრეპარატები შეგვყავდა სეროტონინის ცირკადული მერყეობის საწყის და საშუალო სტადიაზე, ანუ სისხლში მისი მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციის დროს. რადგანაც ჩვენს მიერ შერჩეულ ჯგუფებში სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების ციკლი შეადგენდა  $16,0 \pm 0,6$  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.

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; ნორტიპტილინი; ცის-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი; თავისუფალი ტრაზოდონი და ცის-10-ჰიდროქსი-ტრაზოდონი. ამიტრიპტილინის არააქტიური ფორმებიდან განვსაზღვრეთ: ტრანს-10-ჰიდროქსი-ამიტრიპტილინი; ამიტრიპტილინი-N-ოქსიდი; ცის-10-ჰიდროქსი-ნორტიპტილინი; ტრანს-10-ჰიდროქსი – ნორტიპტილინი; დეზმეთილ-ნორტიპტილინი.

ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა შევაფასეთ შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით: სეროტონინის დონე სისხლში; 5-

ოქსიინდოლმმარმჟავას დონე სისხლის შრატსა და შარდში (შარდს ვიღებდით დაკლული თავგების საშარდე ბუშტიდან შპრიცის საშუალებით); თავისუფალი ტრიფტოფანის დონე სისხლის პლაზმაში; თავისუფალი თიროზინის დონე სისხლის პლაზმაში; ტრიფტამინის დონე სისხლის პლაზმაში.

მასალა დამუშავებულია ვარიაციულ-სტატისტიკური ანალიზის მეთოდით, ექსპერიმენტული კვლევის მართვის სისტემის “ნეპტუნი” ფარგლებში (კიევი, გამოთვლითი ტექნიკა, 1996 წ.) (А.Я. Брейтман и др., 1996).

**კვლევის მეთოდები.** ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის ექსტრაქცია ჩატარებულია ზ. ზურაბაშვილის მიერ აღწერილი მეთოდის შესაბამისად (1996). ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის აქტიური და არააქტიური ფორმების ანალიზი ჩატარებულია J. Kraak, P. Bijster (1995) მეთოდური რეკომენდაციის შესაბამისად. სისხლის პლაზმის კონკურენტული ამინომჟავების (ტრიფტოფანი, თიროზინი) ანალიზი ჩატარებულია H. Horke, M. Weiner-ის (1994) მეთოდით; ტრიფტამინის N-ტრიფტორაცეტილ წარმოებულის მეთილის ეთერის რაოდენობრივ განსაზღვრას - Y. Wagner, H. Wagner-ის (1999) რეკომენდაციის შესაბამისად. სისხლიდან სეროტონინის ექსტრაქციას და მის ქრომატოგრაფიულ იდენტიფიკაციას ვატარებდით Y. Wagner-ის მეთოდიკით (1999). 5-ოქსიინდოლმმარმჟავას ანალიზს სისხლის შრატსა და შარდში ვატარებდით - B. Williams-ის (1999) მიერ მოწოდებული მეთოდიკით.

### მიღებული შედეგების განხილვა

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 ინტერპრეტაციისა და ამიტრიპტილინის შეუცვლელი (აქტიური) ფორმის დაჟანგულ ფორმაში (რომელსაც, ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, თერაპიული თვისებები არ გააჩნია) გადასვლის პროცესის ანალიზის მიზნით ჩვენ შევისწავლეთ ამიტრიპტილინის მეტაბოლიზმი და 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 ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის კუნთშიდა ინექციის შემდეგ (ქრომატოგრამა 1).

ანტიდეპრესანტების მოქმედების რაოდენობრივი შეფასების ძირითად პარამეტრებს წარმოადგენს შეწოვის, განაწილების, ბიოტრანსფორმაციისა და ელიმინაციის მაჩვენებლები. როგორც ცნობილია, ამ პარამეტრებს მნიშვნელოვანი როლი უკავიათ პრეპარატის თერაპიული ეფექტის ჩამოყალიბებაში.

მიღებული მონაცემები შევადარეთ სისხლის პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების გათვალისწინებით.



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

ნათელი ხდება სხვადასხვა რეცეპტორების მონაწილეობის კვლევის მნიშვნელობა ანტიდეპრესანტებით ფსიქოგენური დარღვევების მედიკამენტოზური კორექციის განხორციელებაში.

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

მთელ რიგ კვლევებში ნაჩვენებია, რომ არსებობს ურთიერთკავშირი ტვინის ქერქის სეროტონინერგული და ნორადრენერგული სისტემებს შორის.

ელექტროფიზიოლოგიური კვლევებით გამოვლინდა, რომ თეთრი თაგვების კორტიკალური მემბრანების იმპულსური აქტივობის დაქვეითების ხანგრძლივობა მცირდება სეროტონინერგული სისტემის დაზიანებისას ან სეროტონინის მარაგის გამოლევისას. სეროტონინერგული ტერმინალების დესტრუქცია იწვევს ნორადრენერგული სინაფსური აქტივობის დაქვეითებას, რაც ვლინდება 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-დიჰიდროქსიტრიფტამინის შეყვანისას ხელს უშლის ბეტა-ადრენორეცეპტორებისა და ნორადრენალინ-დამოკიდებული ადენილატციკლაზას მგრძობელობის დაქვეითებას, აგრეთვე აკავებს ნორმეტანეფრინის შემცველობის შემცირებას.

მონოამინურ სისტემების აქტივობაში ფსიქოტროპული პრეპარატებით გამოწვეული ბიოქიმიური ძვრები მიუთითებს ურთიერთკავშირებზე 5-ოქსიტრიფტოფანისა და ნორადრენალინის შემცველ ნეირონულ სისტემებს შორის.

ზემოგანხილული მონაცემების ერთობლიობა ამტკიცებს მოსაზრებას ტვინის 5-ot და ka-სისტემების რეციპროქტულ ურთიერთკავშირებზე. ეს კი ექსპერიმენტული მასალის შედეგების შეფასებისას გათვალისწინებული უნდა იყოს იმ გამოკვლევებში, რომლებიც ტვინის 5-ot სისტემაზე ანტიდეპრესანტების გავლენას განიხილავენ, ვინაიდან აღწერილი ფაქტები შესაძლებელია წარმოადგენდნენ არა ერთ-ერთი მათგანის აქტივობას, არამედ ასახავდნენ ცვლილებებს მოპირდაპირე სისტემის ფუნქციონირებაში.

ქრონოფარმაკოლოგიური ანალიზის პირობების შესაბამისად, ანტიდეპრესანტები შეგვყავდა ცალ-ცალკე, სისხლში სეროტონინის მაქსიმალური და მინიმალური კონცენტრაციის ფონზე (ცხრილი 1).

სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ამიტრიპტილინის (1,0%, 2,0 მლ) შეყვანის შემდეგ.

პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინის სისხლში სისტემის მაქსიმალური (0,0 სთ) და მინიმალური (8,0 სთ) კონცენტრაციის პერიოდში

ცხრილი №1

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)					
		0,0	8,0	16,0	8,0	16,0	24,0
სეროტონინი სისხლში (ნგ/მლ)	M	2,30	2,30	3,40	1,25	2,10	2,80
	$\pm\sigma$	0,45	0,30	0,41	0,50	0,48	0,54
	$\pm m$	0,02	0,01	0,03	0,02	0,02	0,04
	P		>0,5	<0,01		<0,01	<0,01
5-ოქსინდოლმარმეჟვა სისხლში (ნგ/მლ)	M	1,15	1,00	1,00	0,98	1,24	1,00
	$\pm\sigma$	0,10	0,10	0,04	0,10	0,20	0,22
	$\pm m$	0,01	0,02	0,0	0,02	0,03	0,02
	P		<0,01	>0,5		<0,01	<0,01
5-ოქსინდოლმარმეჟვა შარდში (ნგ/მლ)	M	3,74	3,95	4,20	4,45	4,00	3,80
	$\pm\sigma$	0,52	0,40	0,49	0,41	0,32	0,28
	$\pm m$	0,03	0,02	0,03	0,02	0,01	0,03
	P		<0,01	<0,01		<0,01	<0,01
თავისუფალი ტრიფტოვანი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,18	1,00	0,81	1,06	0,98	1,00
	$\pm\sigma$	0,10	0,10	0,14	0,11	0,28	0,20
	$\pm m$	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	0,03
	P		<0,01	<0,01		>0,5	>0,5
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,10	1,24	1,28	1,22	1,20	1,10
	$\pm\sigma$	0,10	0,13	0,22	0,12	0,20	0,22
	$\pm m$	0,01	0,02	0,03	0,08	0,04	0,02
	P		<0,01	>0,5		<0,01	<0,01
ტრიფტამინი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,10	1,54	1,50	1,48	1,40	1,45
	$\pm\sigma$	0,10	0,15	0,18	0,10	0,18	0,22
	$\pm m$	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
	P		<0,01	>0,5		>0,5	>0,5

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

ერთდროულად იკვლებოდა (გილიოტინირებით) 5 თეთრი თაგვი. სისხლს ვიღებდით სეროტონინის სუმარული დონის, სისხლში და შარდში 5-ოქსინდოლმმარმჟავას, პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანისა და თავისუფალი თიროზინის, ასევე სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონის გასარკვევად (ნგ/მლ).

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

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

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

თანამედროვე გამოკვლევების თანახმად, ანტიდეპრესანტების მოქმედების ეფექტურობა დაკავშირებულია მედიატორული ურთიერთქმედების 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 სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე. სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის შესახებ ვმსჯელობდით სისხლში სეროტონინის დონისა და სისხლში და შარდში სეროტონინის საბოლოო წარმოებულის, 5-ოქსინდოლმმარმჟავას შემცველობის მიხედვით.

ამასთან ერთად, სეროტონინის სინთეზისა და მეტაბოლიზმის ძირითად ცვლილებებზე ფსიქოტროპული პრეპარატების გავლენის შესწავლის მიზნით ჩვენ ვიკვლევდით თავისუფალი ტრიფტოფანის (სეროტონინის წინამორბედის), თიროზინის (კონკურენტული ამინომჟავა), აგრეთვე ტრიფტოფანის მეტაბოლიტის (ტრიფტამინის) დონეს თაგვის სისხლის პლაზმაში ამიტრიპტილინით, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედებით ფარმაკოლოგიური დატვირთვისას.

ნეირონებში არსებული ბიოგენური მონოამინები, ნერვული დაბოლოებებიდან გამოთავისუფლების შემდეგ, სხვადასხვა გზით ინაქტივირდება. მონოამინების ფერმენტული ინაქტივირების ძირითად გზებს წარმოადგენს ჟანგვითი დეჰამინირება მონოამინოქსიდაზის საშუალებით და მეთილირება, რომლის კატალიზატორია კატექოლ-მეთილტრანსფერაზა.

მონოამინოქსიდაზა, უჯრედის შიგნით თავისუფალ მონოამინების დეჰამინირებას ახდენს. კატეჟოლ-O-მეთილტრანსფერაზა ზემოქმედებს ნეირონებიდან გამოთავისუფლებულ, ექსტრანეირონულ 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 დაახლოებით 70-80%-ის უკუჩაჭერა ხდება ნერვული დაბოლოებების მიერ.

ზემოთ აღნიშნული მოსაზრება 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 დეჰამინირების შედეგად სეროტონინი გარდაიქმნება 5-ოქსინდოლაცეტალდეჰიდად, რომლისგანაც შემდგომში წარმოიქმნება 5-ოქსინდოლმმარმჟავა. გასათვალისწინებელია, 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 ზემოქმედება მოახდინა პოსტინაფსურ 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 ცხოველთა შარდში 5-ოქსინდოლმმარმჟავას დონეს. ამიტრიპტილინის ინექცია, თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის დაბალი კონცენტრაციის ფონზე, აქვეითებს ცხოველთა შარდში 5-ოქსინდოლმმარმჟავას შემცველობას.

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

ამასთან ერთად ცნობილია, რომ ტრიფტოფანდეკარბოქსილაზა არ წარმოადგენს დამოუკიდებელ ფერმენტს, იგი ერთ-ერთი სახეობაა იმ ფერმენტების, რომლებიც ახორციელებენ L-არომატული ამინომჟავების დეკარბოქსილირებას. ეს ფერმენტი იდენტურია დოფამინ-დეკარბოქსილაზისა, რომელიც სუბსტრატს დოფამინად გარდაქმნის.

ეს საკითხი 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-ოქსინდოლმმარმქავას მერყეობის დინამიკას.

ამიტრიპტილინის ინექცია თეთრი თაგვების სისხლში სეროტონინის მაღალი კონცენტრაციის ფონზე ცხოველების სისხლის პლაზმაში 16 საათით აქვეითებდა ტრიფტოფანის დონეს. ზემოთ აღნიშნულისაგან განსხვავებით, თეთრი თაგვების სისხლში ამიტრიპტილინის ინექცია, 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” – წარმოქმნა. თავის მხრივ, "მეორადი მესენჯერი", ფოსფოდიესთერაზას ინაქტივაციის გზით, იწვევს სეროტონინისა და 5-ოქსინდოლმმარმქავას დონის ზრდას.

ნაჩვენებია, რომ არსებობს ტრიფტოფანდეჰიდროგენაზას ორი ფორმა – ხსნადი, რომელსაც უჯრედული სხეულებიდან ლებულობენ და “ნაწილაკოვანი” – ნერვული დაბოლოებებიდან. ისინი განსხვავდებიან ფარმაკოლოგიური ზემოქმედებისადმი მგრძობელობის მიხედვით. ტრიფტოფანდეჰიდროგენაზას განსხვავებული ფორმების არსებობით აიხსნება ტვინის სხვადასხვა უბნების სეროტონინის განსხვავებული მგრძობელობა ანტიდეპრესანტების მიმართ.

თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში ტრიფტოფანდეკარბოქსილაზას აქტივობა განსხვავებულია. აქტივობა ჰიპოთალამუსში და შუა ტვინში უფრო მაღალია, ვიდრე ნათხემში. ეს მონაცემები, სეროტონინის დონესთან შეპირისპირებისას, წარმოადგენს იძლევა სეროტონინის მონაწილეობის ინტენსივობაზე ტვინის ამა თუ იმ უბნის ფუნქციონირებაში.

აუცილებელია გავითვალისწინოთ, რომ ტრიფტოფანდეკარბოქსილაზა არ არის სპეციფიური ფერმენტი 5-ოქსიტრიფტოფანისათვის, არამედ წარმოადგენს სხვა ამინომჟავების (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-ოქსიტრიფტოფანდეკარბოქსილაზის სპეციფიურობაზეა დამოკიდებული მისი ინჰიბიტორების გამოყენების სეროტონინის სინთეზი და გარკვეულწილად 5-ოქსიტრიფტოფანის სისხლში კონცენტრაცია.

ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ფარმაკოლოგიური დიაგნოსტიკა დამოკიდებულია სისხლში სეროტონინის, ხოლო შარდში – 5-ოქსინდოლმმარმქავას 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-ოქსინდოლმმარმქავას ზრდა.

ცნობილია, რომ ეს სამი შენაერთი შარდში იმ შემთხვევაში ჩნდება, როდესაც სეროტონინისა და 5-ოქსინდოლმარმჟავას შემცველობა სისხლში ძალზე მაღალია.

გამოკვლევების მომდევნო ეტაპზე ამიტრიპტილინის ინექციის ფონზე ჩვენ შევისწავლეთ თავის სისხლის პლაზმაში ტრიფტამინის დონე სეროტონინის მაქსიმალური და მინიმალური შემცველობისას.

დეკარბოქსილირების გზით ტრიფტოფანი 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  $22 \pm 3$ ნგ/გ. მისი როლი აქამდე გაურკვეველია. თუმცა ტვინში ნივთიერებათა ცვლის ამ გზის (ტრიფტოფანი - ტრიფტამინი -  $N$ -მეთილტრიფტამინი და  $N,N$ -დიმეთილეთილტრიფტამინი) პრინციპული არსებობა შესაძლებელია.

ცნობილია, რომ მონიშნული ტრიფტამინის ინტერცისტერნული შეყვანა იწვევს  $N$ -მეთილ- და დიმეთილეთილტრიფტამინის წარმოქმნას. ეს პროცესი ვითარდება მონოამინოქსიდაზას აქტივობის დაქვეითების ხარჯზე, რომელიც ტრიფტამინის დაშლის პროცესში - მის ჟანგვით დეჰამინირებაში - მონაწილეობს. თუ გავითვალისწინებთ დიმეთილტრიფტამინის კარგად ცნობილ ფსიქოტომიმეტურ და ჰალუცინოგენურ თვისებებს, ასეთი დარღვევის შედეგების მნიშვნელობა ძალიან დიდია. 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 ასრულებს ამინომჟავის დეპონირება იმ მარაგის შექმნის მიზნით, რომლიდანაც ტრიფტოფანი გამუდმებით მიეწოდება სეროტონინურ ნეირონებს. საფიქრებელია, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გლიური უჯრედები. ნაჩვენებია, რომ ისინი ინტენსიურად და ძალიან სწრაფად შთანთქავენ ტრიფტოფანს.

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

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

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

იმ პრობლემების შესწავლისას, რომლებიც დაკავშირებულია პრეპარატების გავლენასთან სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობაზე, აგრეთვე სეროტონინ-ტრიფტოფანის სინთეზის წყაროების საკითხების განხილვისას აუცილებელია შემდეგი გარემოების გათვალისწინება: ნივთიერებათა ცვლის ეს პროცესი 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 ფუნქციაში ბოლომდე გარკვეული არაა. მკვლევართა უმრავლესობა მიუთითებს ცვლის შემდეგი გზის მნიშვნელობაზე: ტრიფტოფანი – ტრიფტამინი - N-მეთილტრიფტამინი - N,N-დიმეთილტრიფტამინი.

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

შემდგომში, ზემოთაღნიშნული ამიტრიპტილინის კუნთშიდა ინექციით გამოწვეული ცვლილებების მთელ კომპლექსს ვადარებდით ტრაზოდონის კუნთშიდა ინექციით გამოწვეული ცვლილებების კომპლექსს (ცხრილი 2).

**სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ტრაზოდონის (1,0%, 5,0 მლ) შეყვანის შემდეგ. პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინის სისხლში მაქსიმალური (0,0 სთ) და მინიმალური (8,0 სთ) კონცენტრაციის პერიოდში**

**ცხრილი №2**

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)					
		0,0	8,0	16,0	8,0	16,0	24,0
სეროტონინი სისხლში (ნგ/მლ)	M	2,42	2,84	3,15	2,10	2,50	2,90
	$\pm\sigma$	0,40	0,32	0,44	0,40	0,35	0,42
	$\pm m$	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	0,04
	P		<0,01	<0,01		<0,01	<0,01
5-ოქსინდოლმმარმჟავა სისხლში (ნგ/მლ)	M	1,23	1,30	1,48	1,10	1,30	1,50
	$\pm\sigma$	0,13	0,20	0,31	0,12	0,10	0,14
	$\pm m$	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
	P		>0,5	<0,01		<0,01	<0,01
5-ოქსინდოლმმარმჟავა შარდში	M	4,00	4,40	4,82	3,52	4,00	4,00

(ნგ/მლ)	$\pm\sigma$	0,46	0,28	0,37	0,30	0,32	0,41
	$\pm m$	0,03	0,01	0,03	0,08	0,04	0,01
	P		<0,01	<0,01		<0,01	>0,5
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,25	1,10	1,10	1,14	1,10	1,12
	$\pm\sigma$	0,12	0,20	0,15	0,10	0,10	0,14
	$\pm m$	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
	P		<0,01	>0,5		>0,5	>0,5
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,15	1,10	1,12	1,05	1,19	1,10
	$\pm\sigma$	0,10	0,18	0,31	0,12	0,14	0,18
	$\pm m$	0,01	0,02	0,01	0,08	0,02	0,02
	P		>0,5	>0,5		>0,5	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,21	1,12	1,14	1,00	0,89	0,84
	$\pm\sigma$	0,10	0,20	0,15	0,12	0,15	0,10
	$\pm m$	0,01	0,92	0,02	0,02	0,01	0,01
	P		<0,01	>0,5		<0,01	>0,5

ამიტრიპტილინისაგან განსხვავებით, ტრაზოდონი წარმოადგენს სეროტონინის უკუჩაჭერის სელექტიურ ინჰიბიტორს.

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

მონოამინერგული სისტემების ლოკალიზაციისა და მრავალრიცხოვანი ფიზიოლოგიური და ფარმაკოლოგიური გამოკვლევებიდან გამომდინარე შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ მონოამინერგული ნეირონული სისტემების როლი ტვინის ინტეგრირებულ აქტივობაში მდგომარეობს ადმაველ 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 ზემოთგანლაგებული შუამდებარე და წინა ტვინის სტრუქტურებისათვის გადაცემაში.

სეროტონინისადმი მგრძობიარე რეცეპტორული სუბსტანცია არა მხოლოდ სეროტონინურ ნეირონებშია ლოკალიზებული. ამ 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 მონაცემები 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 მოდულატორსაც წარმოადგენს, ანუ ნივთიერებას, რომელიც არსებითად მოქმედებს ნერვული უჯრედების აგზნებადობაზე და მათ მგრძობელობაზე, მაგალითად, ნორადრენალინის ან აცეტილქოლინის მიმართ.

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

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

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

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-ოქსიინდოლმმარმჟავას დონე სარწმუნოდ იცვლება.

მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში ტრაზოდონის ინექცია იწვევს სისხლში 5-ოქსიინდოლმმარმჟავას დონის პროლონგირებულ მომატებას (ინექციიდან მხოლოდ 8 საათის შემდეგ). მინიმალური აქტივობის პერიოდში ტრაზოდონის ინექცია იწვევს თეთრი თაგვების სისხლში 5-ოქსიინდოლმმარმჟავას დონის უფრო მკაფიოდ გამოხატულ მომატებას.

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

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

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

სრულიად ნათელია, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის ისეთ რთულ გამოვლინებებში, როგორცაა ქცევა, სწავლება და მეხსიერება, ტვინის მონოამინერგული სისტემები ურთიერთქმედებენ სხვა ნეირონულ სისტემებთან,

რომლებიც მედიატორებად სხვადასხვა ქიმიურ ნაერთებს იყენებენ. მოძრაობა, ქცევა, მოტივაცია, ემოციური რეაქციები, ქცევის სხვადასხვა 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.

ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური და მინიმალური აქტივობის პერიოდში, ტრაზოდონის კუნთშიდა ინექცია იწვევს მსგავს ცვლილებებს შეუცვლელი ამინომჟავების (ტრიფტოფანი, თიროზინი) დონის მერყეობაში. 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 მიაკუთვნებენ. მოდულატორი ეს ნივთიერებებია, რომელიც ნერვული დაბოლოებიდან გამოიყოფა და სპეციფიური მედიატორების ეფექტზე გავლენას ახდენს. ტვინის მონოამინერგული სისტემების მოდულატორული ფუნქცია რეალიზდება ნეირონის აგზნების დონის, მათი ფუნქციური 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 სეროტონინერგული სისტემის მინიმალური აქტივობის პერიოდში (ცხრილი 3).

**სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობა ამიტრიპტილინისა (1,0%, 2,0 მლ) და ტრაზოდონის (1,0%, 5,0მლ) შეყვანის შემდეგ. პრეპარატი შეყვანილია სეროტონინის სისხლში მაქსიმალური (0,0 სთ) და მინიმალური (8,0 სთ) კონცენტრაციის პერიოდში**

**ცხრილი №3**

სუბსტრატი	სტ. მაჩვ.	ექსპოზიციის დრო (საათი)					
		0,0	8,0	16,0	8,0	16,0	24,0
სეროტონინი სისხლში (ნგ/მლ)	M	2,15	2,60	3,00	2,32	3,00	3,15
	±σ	0,34	0,30	0,42	0,50	0,40	0,48
	±m	0,05	0,01	0,04	0,08	0,04	0,06
	P		<0,01	<0,01		<0,01	>0,5
5-ოქსინდოლმარმეჟავა სისხლში (ნგ/მლ)	M	1,07	1,20	1,30	1,16	1,30	1,40
	±σ	0,12	0,14	0,13	0,12	0,18	0,14
	±m	0,01	0,02	0,04	0,01	0,02	0,02
	P		<0,01	<0,01		<0,01	<0,01
5-ოქსინდოლმარმეჟავა შარდში (ნგ/მლ)	M	3,40	4,00	4,56	3,86	4,15	4,56
	±σ	0,46	0,40	0,37	0,64	0,70	0,28
	±m	0,02	0,01	0,02	0,02	0,04	0,02
	P		<0,01	0,01		<0,01	<0,01
თავისუფალი ტრიფტოფანი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,10	1,00	0,82	1,20	1,16	1,25
	±σ	0,21	0,80	0,32	0,10	0,10	0,18
	±m	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
	P		>0,5	<0,01		>0,5	>0,5
თავისუფალი თიროზინი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,00	1,00	1,08	1,10	1,10	1,12
	±σ	0,10	0,13	0,12	0,12	0,14	0,18
	±m	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,04
	P		>0,5	>0,5		>0,5	>0,5
ტრიფტამინი პლაზმაში (ნგ/მლ)	M	1,00	0,90	0,82	1,00	0,85	0,72
	±σ	0,09	0,07	0,08	0,12	0,14	0,10
	±m	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03	0,04
	P		<0,01	<0,01		<0,01	<0,01

ასევე იზრდებოდა 5-ოქსინდოლმარმეჟავას დონე როგორც სისხლში, ისევე შარდში. თუმცა, დიფერენცირებული რეაქცია არ აღინიშნებოდა.

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

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

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

## დასკვნები

1. ამიტრიპტილინის, ტრაზოდონისა და მათი კომბინირებული დატვირთვის ფარმაკოკინეტიკის სხვადასხვა ეტაპზე სისხლში სეროტონინის, შარდში 5-ოქსინდოლმარმჟავას, პლაზმაში თავისუფალი ტრიფტოფანის, თიროზინისა და ტრიფტამინის დონე არაერთგვაროვნად იცვლება, როცა დაკავშირებულია პერიფერიული და ცენტრალური ნეირონული მექანიზმების მგრძობელობასთან და დაცვითი ხასიათისაა.
2. ამიტრიპტილინით, ტრაზოდონითა და მათი კომბინირებული ზემოქმედება ცვლის ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციურ მდგომარეობას, რაც ორივე პრეპარატების კუნთშია შეყვანის აქტივობაზე დამოკიდებული.
3. ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მაქსიმალური აქტივობის პერიოდში ამიტრიპტილინის ინექცია კუნთში უფრო ხანგრძლივ ცვლილებებს იწვევს, ვიდრე ტრაზოდონისა. ტრაზოდონის უფრო ეფექტურია ინექცია სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის მინიმალური აქტივობის პერიოდში.
4. ტვინის სეროტონინერგული სისტემის ფუნქციური მდგომარეობის ცირკადული ცვლილებების ქრონომამოდულირებელი გავლენა ვლინდება მხოლოდ ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის განცალკევებულად ზემოქმედების დროს. მათი კომბინირებული ინექცია, მაქსიმალური თუ მინიმალური აქტივობის პერიოდში, პრაქტიკულად ერთნაირ ცვლილებებს იწვევს.
5. სისხლში სეროტონინის დონის სტაბილიზება დაკავშირებულია სეროტონინის შეკავშირებული მდგომარეობიდან თავისუფალ მდგომარეობაში გადასვლასთან. ამიტრიპტილინისა და ტრაზოდონის კომბინირებული ზემოქმედება, პირველ რიგში, ზრდის 5-ოქსინდოლმარმჟავას დონეს შარდში. სისხლის პლაზმაში თავისუფალი ამინოჟავების დინამიკა მკაფიოდ არ გამოიხატება.
6. სხვადასხვა ფარმაკოლოგიური აგენტის გამოყენებით (სეროტონინის უკუჩაჭერის სელექტიური და არასელექტიური ინჰიბიტორები) ჩატარებული

ქრონოფარმაკოლოგიური გამოკვლევები ხელს უწყობს განსხვავებული ფარმაკოლოგიური აქტივობის მქონე ანტიდეპრესანტების მიზანმიმართულ გამოყენებას.

### პრაქტიკული რეკომენდაციები

ქრონოფარმაკოლოგიური გამოკვლევები საშუალებას იძლევა თითოეულ ავადმყოფს ინდივიდურად შევურჩიოთ ანტიდეპრესანტების დანიშვნის ოპტიმალური რეჟიმი (მიღების საათები). შედეგად, ანტიდეპრესანტების მოქმედების ეფექტურობა, მათი დანიშვნის ხანგრძლივობა და დოზირება შესატყვისობაში მოვა ორგანიზმის მონომინერგული სისტემების ფუნქციური მდგომარეობის ინდივიდურ რითმთან.

### დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:

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