

## Экспериментально-клинический анализ сравнительного влияния Вальдоксана и Флуоксетина на параметры фармако-ЭЭГ

О.М. Куделина, В.Б. Назаров, Ю.С. Макляков, Д.П. Хлопонин, В.Г. Заика

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Контактная информация: Куделина Оксана Михайловна, kudelina@yahoo.com

---

Актуальность проблемы грамотной диагностики и лечения депрессий в медицинской практике не вызывает сомнений. Одним из достоверных методов оценки эффективности фармакотерапии этого заболевания является фармако-ЭЭГ. В эксперименте на крысах был проанализирован характер распределения ЭЭГ-ритмов головного мозга в условиях экспериментальной депрессии, в том числе на фоне введения антидепрессантов Вальдоксана и Флуоксетина. Установлено, что на фоне применения антидепрессантов увеличивается сопротивляемость животных, а также достоверно возрастает активность тета-ритма на ЭЭГ, который доминирует в норме. Произведен аналогичный анализ распределения ЭЭГ-ритмов у пациентов с депрессией, в том числе и на фоне фармакотерапии Вальдоксаном и Флуоксетином. При применении антидепрессантов отмечается значительное улучшение текущего состояния, а на ЭЭГ наблюдается правильное распределение альфа-ритма и уменьшение медленно-волновой активности головного мозга.

**Ключевые слова:** депрессия, ЭЭГ, Вальдоксан, Флуоксетин.

---

### Введение

Депрессия – серьезное психоэмоциональное расстройство, как в развивающихся, так и в экономически развитых странах, от которого страдает до 21% населения в мире. Среди больных соматического профиля частота депрессий достигает, по разным данным, 22-33%, превосходя даже столь распространенное заболевание как артериальная гипертензия [5].

Наиболее востребованной для лечения депрессий, особенно в амбулаторных условиях, является, естественно, фармакотерапия, поскольку по сравнению с другими методами лечения, наряду с высокой эффективностью, обладает

наибольшей стойкостью отдаленных результатов [6]. Несмотря на огромный арсенал антидепрессантов (а на сегодняшний день их число на фармацевтическом рынке превышает уже сотню), проблема терапии депрессивных расстройств остается крайне актуальной [2].

В отличие от традиционных трициклических антидепрессантов, применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) с практической точки зрения имеет целый ряд преимуществ: безопасность, лучшую переносимость, возможность направленного действия. А с научно-

исследовательских позиций это важно для четкой идентификации биологического субстрата, лежащего в основе патогенеза психического расстройства [6]. Одним из наиболее известных представителей СИОЗС на сегодняшний день является Флуоксетин.

Еще одним примером появившихся за последние годы антидепрессантов является Агомелатин (Вальдоксан). Агонизм по отношению к мелатониновым  $MT_1$ - и  $MT_2$ -рецепторам у этого препарата сочетается с селективным антагонизмом к серотониновым  $5-HT_{2C}$ -рецепторам. Согласно результатам экспериментальных исследований, подобное сочетание мелатонинергической активности и антагонизма к  $5-HT_{2C}$  рецепторам потенциально синергично и является основой выраженного антидепрессивного эффекта Агомелатина [8, 16].

Учитывая, что анализ биоэлектрической активности головного мозга является одним из основных инструментов изучения нейробиологических основ нарушений психической деятельности при различных заболеваниях ЦНС [3], в качестве важного метода прогнозирования эффективности фармакотерапии депрессии может выступать количественная фармако-ЭЭГ, позволяющая неинвазивным путем получить информацию о действии того или иного лекарственного вещества [1, 7, 10, 11, 17]. Поэтому применение ЭЭГ для предикции эффективности планируемой фармакотерапии является ныне вполне обоснованным и рациональным.

### Материалы и методы

Эксперименты проводились на 90 белых нелинейных крысах-самцах в возрасте 3,5-4 мес., массой 150-200 г.

Животные содержались в условиях вивария при естественном режиме освещения, температуре воздуха  $20 \pm 2^\circ C$  и влажности 55-60% в пластиковых клетках размером  $55 \times 45 \times 15$  см, с подстилкой из древесных опилок. Крысы потребляли гранулированный комбикорм и воду *ad libitum* в поилках объемом 200 мл. По истечении 7 дней карантина экспериментальных животных забирала в эксперимент. Все эксперименты выполнялись в полном соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденными этическим комитетом РостГМУ.

По окончании карантина всех животных рассаживали в отдельные клетки и распределяли на 3 группы. Контрольную группу (группа К) составили 30 интактных животных. Оставшиеся 2 экспериментальные группы ( $n=30$ ) в течение 4-х недель ежедневно подвергались воздействию стрессорных факторов. Далее им в область гиппокампа (ГК) и соматосенсорной коры (ССК) вживлялись микроэлектроды и начиналось введение лекарственных препаратов (ЛП). Ежедневно крысы группы Ф получали Флуоксетин ( $0,3$  мг/кг *per os*), а группы В – Вальдоксан ( $0,5$  мг/кг *per os*).

Моделирование депрессивного состояния у животных происходило в 3 этапа. На 1-ой неделе животных подвергали 2-часовой иммобилизации (ежедневно, однократно в сутки) в пластиковом контейнере. На 2-й неделе к ним применялся водно-иммерсионный холодовой стресс: крысы ежедневно на период 30 мин помещали в пластиковые контейнеры, которые затем вертикальном положении помещали в пустую емкость и медленно заполняли водой, температура которой

составляла 21°C, так чтобы тела животных были погружены в воду на 2/3. На 3–4-ой неделях использовалась комбинация обоих вышеупомянутых стрессоров (иммобилизации и водно-иммерсионного холодового стресса). Кроме того, на протяжении всех 4-х недель эксперимента животных подвергали также хронической световой экспозиции.

С целью верификации развития у животных депрессивного состояния проводили оценку поведенческой активности с помощью теста вынужденного плавания (по Porsolt R.D.).

В рамках проведения фармако-ЭЭГ анализа животным в область ССК и ГК симметрично с обеих сторон вживлялись микроэлектроды [15]. Операции проводились под эфирным наркозом при помощи стереотаксической установки СЭЖ-4 (производства Института физиологии им. А.А. Богомольца, Украина) и микроманипуляторов для погружения микроэлектродов; в лобной пазухе располагался референтный электрод. Фиксировали микроэлектроды с помощью стоматологической пластмассы холодной полимеризации «Протакрил». Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) мозга у животных регистрировали с помощью энцефалографа-анализатора ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия). Спустя 3 суток после операции адаптированным животным начинали вводить изучаемые антидепрессанты. Регистрация ЭЭГ производилась 3-кратно: до, через 7 и 14 суток после приема ЛП. В контрольной группе К снятие ЭЭГ головного мозга производилось через 5 дней после операции.

Помимо экспериментальных, был проведен также набор клинических исследований, по итогам которых оценивалось действие вышеуказанных ЛП на

пациентов с депрессией средней степени тяжести. По результатам психиатрического скрининга в основное клинической исследование было включено 47 человек. После получения «информированного согласия» и постановки диагноза все пациенты были разделены на 2 клинические группы (по 15 в каждой), а также группу сравнения (n=17), которую составили здоровые добровольцы. По итогам первичной беседы производилась оценка текущего психического состояния пациентов при помощи шкалы общего клинического впечатления (CGI-I). Далее, на основании консультации психиатра, производилась постановка диагноза, снятие фоновой (до начала приема ЛП) ЭЭГ и включение больного в одну из клинических групп, предопределяющую назначение конкретного ЛП и режима его дозирования. В качестве критериев эффективности проводимой фармакотерапии учитывались данные шкалы CGI-I (до приема ЛП и 6 недель спустя) и результаты ЭЭГ, которую регистрировали у пациентов исходно, а также на 2-й и 6-й неделях лечения.

При экспериментальном и клиническом исследованиях анализировали показатели относительных значений спектральной мощности (ОЗМ) в % для  $\Delta$  (дельта - 1-4 Гц),  $\theta$  (тета - 5-7 Гц),  $\alpha$  (альфа - 8-12 Гц) и  $\beta$  (бета - 13-30 Гц) частотных диапазонов ЭЭГ.

Для объективной оценки результатов использовался метод количественного анализа структуры ЭЭГ.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов параметрической (t-критерий Стьюдента) статистики при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, USA).

### Результаты исследований

В тесте вынужденного плавания продолжительность активного плавания составила  $253,5 \pm 5,6$  с; пассивного плавания –  $206,7 \pm 6,3$  с; длительность латентного периода была равна  $122,6 \pm 5,9$  с; а периода иммобилизации (или «зависания») –  $139,8 \pm 7,3$  с. По истечении 4-х недель воздействия на экспериментальных животных стрессорных факторов было отмечено достоверное изменение их поведенческой активности по сравнению с исходными значениями. Так, продолжительность активного плавания после воздействия стрессоров снизилась в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями нормы, продолжительность пассивного плавания – на 23,4% ( $p < 0,01$ ), а латентный период – в 3,2 раза ( $p < 0,01$ ); длительность иммобилизации животных, наоборот, значительно, в 2,2 раза ( $p < 0,01$ ) возросла.

При сравнительном анализе на 7-е сутки применения изучаемых ЛП наименьшие проявления депрессивного поведения отмечались в группе крыс, получавших Вальдоксан (группа В). Продолжительность активного плавания в этой группе увеличилась в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ); в 2,9 раза ( $p < 0,01$ ) возрос латентный период и продолжительность пассивного плавания, которая теперь составляла  $180,5 \pm 9,4$  с. В свою очередь, длительность иммобилизации достоверно уменьшилась – до  $200,2 \pm 7,8$  с ( $p < 0,01$ ). В группе Ф, где крысы получали Флуоксетин, в этот же промежуток времени показатели данного теста тоже претерпели достоверные изменения, но по сравнению с группой В они были существенно меньше. Значения таких показателей как продолжительность активного ( $168,3 \pm 8,2$  с) и пассивного ( $201,2 \pm 9,1$  с) плавания были незначи-

тельно увеличены относительно аналогов при экспериментальной депрессии. Длительность латентного периода возросла всего в 1,7 раза, а периода иммобилизации – уменьшилась всего на 23% ( $p < 0,01$ ) и составила  $230,5 \pm 9,1$  с.

Анализируя результаты, полученные на 14-е сутки введения ЛП, мы наблюдали статистически достоверное увеличение продолжительности времени активного плавания и латентного периода практически во всех группах животных. Наиболее высокие показатели продолжительности активного плавания ( $358,3 \pm 5,9$  с) были зафиксированы в группе В, которые даже превысили (на 41,3%;  $p < 0,01$ ) значения нормы, аналогичным образом увеличилась и продолжительность латентного периода ( $168,5 \pm 5,4$  с), которая превосходила соответствующие показатели в исходном состоянии в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ). Продолжительность пассивного плавания увеличилась незначительно – до  $189,1 \pm 8,6$  с, а длительность иммобилизации достоверно сократилась в 2,6 раза – до  $52,6 \pm 1,7$  с ( $p < 0,01$ ).

У животных группы Ф в этот же промежуток времени было зафиксировано незначительное увеличение продолжительности активного плавания, которое практически сравнялось с исходными значениями. Длительность латентного периода соответствовала показателям контрольной группы, а пассивного плавания ( $242,7 \pm 3,1$  с) – незначительно (на 17,5%), но превышала показатели нормы. В 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) уменьшилась относительно нормы и продолжительность периода иммобилизации ( $89,8 \pm 2,5$  с).

Анализ ЭЭГ-показателей активности головного мозга крыс на фоне экспериментальной депрессии свидетельствовал о перераспределении ритмической

активности в пользу Δ-ритма, а при регистрации и анализе θ-ритма, наоборот, выявилось достоверное снижение его мощности (хотя в норме именно этот ритм является доминирующим в обеих зонах регистрации). α- и β-ритмы, в норме выраженные незначительно, при депрессии существенных изменений не претерпевали (табл. 1).

У крыс группы Ф на 7-е сутки регистрации ЭЭГ-ритмов изменения за-

ключались в достоверном уменьшении Δ- и незначительном возрастании θ-активности по отношению к показателям при депрессии. На 14-е сутки Δ-ритм прогрессивно снижался, а θ-ритм, наоборот, увеличивался, но оба они так и не достигли исходных данных. Также наблюдалось повышение β-активности, более выраженное в области ССК (в 3,3 раза; p<0,01) по сравнению с ГК (в 2,6 раза; p<0,051) (табл. 2).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей ОЗМ (%) ЭЭГ-ритмов в зонах гиппокампа и соматосенсорной коры головного мозга крыс в исходном состоянии и при развитии депрессии**

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Депрессия
Гиппокамп	Δ	22,29±2,71	58,99±4,83**
	θ	60,95±4,06	29,27±3,65**
	α	7,00±0,38	5,61±0,26
	β	9,76±0,38	6,13±0,92
Соматосенсорная кора	Δ	27,43±2,34	52,80±3,02**
	θ	56,84±5,89	35,34±2,39**
	α	6,74±0,29	5,80±0,33
	β	8,99±0,34	6,24±0,36

Примечание:

\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента (p<0,05);

\*\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента (p<0,01).

Таблица 2

**Сравнительный анализ показателей ОЗМ ЭЭГ-ритмов у крыс в группе Ф на 7-е и 14-е сутки введения Флуоксетина**

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Депрессия	7 сутки	14 сутки
Гиппокамп	Δ	22,29±2,71	58,99±4,83**	45,57±3,96**#	36,11±2,22***#
	θ	60,95±4,06	29,27±3,65**	38,05±3,14**	42,86±3,43***#
	α	7,00±0,38	5,61±0,26	7,56±0,64	6,51±0,55
	β	9,76±0,38	6,13±0,92	8,82±0,63	16,20±2,36***#
Соматосенсорная кора	Δ	27,43±2,34	52,80±3,02**	43,96±2,84***	34,80±2,00###
	θ	56,84±5,89	35,34±2,39**	40,54±3,50**	39,87±2,33**
	α	6,74±0,29	5,80±0,33	5,85±0,52	6,26±0,37
	β	8,99±0,34	6,24±0,36	8,65±0,42	20,79±2,51***

Примечание:

\*\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе К (p<0,01);

\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе К (p<0,05);

## – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе Д (p<0,01);

# – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе Д (p<0,05).

В группе В на 7-е сутки от начала введения Вальдоксана нами было зарегистрировано достоверное уменьшение  $\Delta$ -ритма ( $p < 0,05$ ),  $\theta$ -ритм прогрессивно возрос, незначительные изменения в сторону увеличения претерпела  $\beta$ -активность (табл. 3). На 14-е сутки регистрации ЭЭГ головного мозга крыс в этой группе мы

отмечали, главным образом, доминирование  $\theta$ -ритма и превышение его значений во всех регистрируемых отведениях (особенно в ГК).  $\Delta$ -ритм практически достиг исходных значений, а  $\beta$ -ритм все также оставался увеличенным, преимущественно в отведении ССК (примерно в 1,6 раза;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей ОЗМ ЭЭГ-ритмов у крыс в группе В на 7-е сутки и 14-е сутки введения Вальдоксана

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Депрессия	7 сутки	14 сутки
Гиппокамп	$\Delta$	22,29±2,71	58,99±4,83**	27,43±2,57##	14,43±3,57***
	$\theta$	60,95±4,06	29,27±3,65**	44,28±3,65***	68,28±3,65##
	$\alpha$	7,00±0,38	5,61±0,26	6,94±0,50	6,64±0,23
	$\beta$	9,76±0,38	6,13±0,92	10,45±0,69#	11,65±0,69#
Соматосенсорная кора	$\Delta$	27,43±2,34	52,80±3,02**	23,90±1,82##	13,90±2,82***
	$\theta$	56,84±5,89	35,34±2,39**	42,36±2,77*	63,46±3,71##
	$\alpha$	6,74±0,29	5,80±0,33	6,99±0,45	5,69±0,68
	$\beta$	8,99±0,34	6,24±0,36	14,60±3,67***	16,95±3,67***

Примечание:

\*\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе К ( $p < 0,01$ );

\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе К ( $p < 0,05$ );

### – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе Д ( $p < 0,01$ );

# – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента по отношению к группе Д ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

Сравнительная характеристика показателей ОЗМ (%) ЭЭГ-ритмов в разных отделах коры головного мозга у здоровых лиц и пациентов с депрессией

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Депрессия
Затылочная область	$\Delta$	9,28±2,94	41,11±5,69**
	$\theta$	3,47±1,55	15,46±3,69**
	$\alpha$	76,24±5,55	20,70±2,00**
	$\beta$	11,65±4,27	24,37±3,98*
Теменная область	$\Delta$	7,36±2,53	37,61±4,68**
	$\theta$	6,17±1,48	16,10±1,52**
	$\alpha$	59,12±6,87	25,72±3,03**
	$\beta$	26,88±2,32	22,19±3,53
Центральная область	$\Delta$	5,20±2,67	30,53±5,97**
	$\theta$	4,54±1,60	8,49±1,78*
	$\alpha$	33,06±5,38	46,26±6,09*
	$\beta$	57,88±7,49	14,80±3,15**
Фронтальная область	$\Delta$	6,21±2,61	36,86±4,34**
	$\theta$	4,09±1,47	7,29±1,81*
	$\alpha$	25,28±3,85	47,68±6,61**
	$\beta$	64,90±7,90	8,17±2,08**

Примечание:

\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ );

\*\* – статистически достоверные различия по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,01$ ).

В клинической части исследования при проведении сравнительного анализа результатов шкалы CGI-I стартовый суммарный балл до начала приема ЛП составил  $3,5 \pm 0,5$  балла. Через 6 недель, на фоне проводимой фармакотерапии Флуоксетином, данный показатель у пациентов в группе Ф составил  $2,1 \pm 0,6$  балла ( $p < 0,05$ ) (интервал между 2 - «хорошее улучшение» и 3 - «минимальное улучшение»), что было на 40% ниже исходного. В группе В, получавшей Вальдоксан, суммарный балл был еще меньше – всего  $1,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,01$ ) (интервал между 1 - «очень хорошее улучшение» и 2 - «хорошее улучшение»), то есть на 60% ниже.

Анализ данных ОЗМ ЭЭГ-ритмов у пациентов с депрессивным расстройством показал, что  $\alpha$ -ритм, который у здорового человека доминирует в затылочной области, при депрессии угнетается и имеет неправильное распределение. Теперь его максимальная мощность наблюдалась во фронтальном отведении, а в области затылка его ОЗМ, наоборот, были минимальны.  $\beta$ -ритм при депрессии тоже имел аномальное распределение, поскольку в норме он превалирует во фронтальном отведении, а при депрессии доминировал в затылочной области. Для медленноволнового  $\Delta$ -ритма было свойственно увеличение значений во всех регистрируемых отведениях, также наблюдалось повышение активности  $\theta$ -ритма, особенно в затылочной и теменной областях.

На фоне фармакотерапии Флуоксетином у пациентов в группе Ф спустя 2 недели ОЗМ  $\alpha$ -ритма изменялось незначительно. Все еще наблюдалось его неправильное распределение, а мак-

симальные значения мощности регистрировались во фронтальной области. Мощность  $\beta$ -ритма тоже оставалась достаточно низкой по отношению к исходным данным.  $\Delta$ -ритм сохранял высокие значения ОЗМ, а  $\theta$ -ритм приближался к нормальным показателям во всех отведениях. Через 6 недель приема Флуоксетина  $\alpha$ -ритм распределялся правильно, но так и не достигал фоновых значений, так как его ОЗМ все еще было достоверно снижено. При анализе  $\beta$ -ритма отмечалась недостаточная активность его мощности во фронтальной и центральной областях.  $\Delta$ -ритм достоверно снизилось, но так и не достигло исходных значений, как в группе К, и все еще превышало значение мощности во всех отведениях. Так, в теменной и фронтальной областях его значения ОЗМ достоверно снизились в 2,5-3 раза ( $p < 0,01$ ), в затылочной – в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ), а в центральной – в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). А  $\theta$ -ритм так и оставался в пределах нормы, и никаких изменений его активности выявлено не было (табл. 5).

Уровень ОЗМ ЭЭГ-ритмов у пациентов в группе В, которые на протяжении 2-х недель получали Вальдоксан, имел отличия от таковых в группе Ф.  $\alpha$ -ритм все еще распределялся неправильно. При этом его максимальная мощность регистрировалась в теменной и центральной областях, в то время как в затылочной и фронтальной она была достоверно снижена. Мощность  $\beta$ -ритма значимо возросла, но все еще оставалась достоверно низкой по сравнению с группой К. Значения  $\Delta$ -ритма оставались достоверно высокими во всех регистрируемых отведениях.  $\theta$ -ритм достиг значений нормы. На 42-е сутки приема Вальдоксана

Таблица 5

Сравнительные значения ОЗМ ЭЭГ-ритмов у пациентов в группе Ф на 2-ой и 6-ой неделе приема Флуоксетина

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Депрессия	Группа Ф	
				2 недели	6 недель
Затылочная область	Δ	9,28±0,94	41,11±5,69**	40,66±4,62**	18,56±3,04***
	θ	3,47±0,55	15,46±3,69**	7,21±1,11*##	5,00±0,71##
	α	76,24±5,55	20,70±2,00**	33,74±4,56***	58,21±6,11***
	β	11,65±4,27	24,37±3,98*	12,39±1,60##	13,97±1,96#
Теменная область	Δ	7,36±0,53	37,61±4,68**	38,45±5,81**	15,86±2,29***
	θ	6,17±0,48	16,10±1,52**	8,08±0,95##	6,98±0,57##
	α	59,12±3,87	25,72±3,03**	34,45±7,63***	52,48±7,71##
	β	26,88±2,32	22,19±3,53	18,02±2,52*	18,00±2,33
Центральная область	Δ	5,20±0,67	30,53±5,97**	32,77±4,16**	19,83±3,14***
	θ	4,54±0,60	8,49±1,78*	6,68±1,11	5,43±1,44
	α	33,06±3,38	46,26±6,09*	43,92±5,10	35,53±5,07#
	β	57,88±1,49	14,80±3,15**	29,63±2,07***	41,21±5,05***
Фронтальная область	Δ	6,21±0,61	36,86±4,34**	32,45±5,58**	12,61±1,60***
	θ	4,09±0,47	7,29±1,81*	6,89±1,10	4,15±1,11
	α	25,28±3,85	47,68±6,61**	40,32±6,75**	26,31±3,28##
	β	64,90±2,90	8,17±2,08**	22,34±2,42***	55,97±8,18##

Примечание:

\*\* – статистически достоверные различия групп Д и Ф к группе К по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ );

\* – статистически достоверные различия групп Д и Ф к группе К по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,01$ );

# – статистически достоверные различия группы Ф к группе Д по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ );

## – статистически достоверные различия группы Ф к группе Д по t-критерию Стьюдента ( $p < 0,01$ ).

(через 6 недель) у пациентов в группе В ЭЭГ-ритмы головного мозга распределялись таким образом, что наблюдалось достоверное увеличение мощности α-ритма, который приблизился к исходным данным, а в затылочной области он превысил на 14,4% ( $p < 0,05$ )

ОЗМ в группе К. β-ритм соответствовал контрольным цифрам. При анализе Δ-ритма было зарегистрировано достоверное уменьшение его ОЗМ во всех отведениях. θ-ритм находился в пределах нормы, и изменений его активности не наблюдалось (табл. 6).

Сравнительные значения ОЗМ ЭЭГ-ритмов у пациентов в группе В на 2-ой и 6-ой неделе приема Вальдоксана

Локализация электродов	Ритмы ЭЭГ	Группа К	Депрессия	Группа В	
				2 недели	6 недель
Затылочная область	Δ	9,28±0,94	41,11±5,69**	36,16±5,36**	12,42±3,68##
	θ	3,47±0,55	15,46±3,69**	4,51±1,21##	4,38±0,52##
	α	76,24±5,55	20,70±2,00**	38,17±4,40***	90,29±4,56***
	β	11,65±4,27	24,37±3,98*	18,16±1,56#	10,38±3,38#
Теменная область	Δ	7,36±0,53	37,61±4,68**	24,52±3,83***	9,10±1,74##
	θ	6,17±0,48	16,10±1,52**	6,53±0,76##	5,64±0,44##
	α	59,12±3,87	25,72±3,03**	45,94±6,20#	64,61±5,77##
	β	26,88±2,32	22,19±3,53	22,59±2,29	24,65±2,13
Центральная область	Δ	5,20±0,67	30,53±5,97**	20,80±5,25***	7,49±1,60##
	θ	4,54±0,60	8,49±1,78*	4,35±0,87#	3,57±1,76#
	α	33,06±3,38	46,26±6,09*	39,73±6,75	32,03±5,61##
	β	57,88±1,49	14,80±3,15**	35,12±2,31***#	56,76±6,77##
Фронтальная область	Δ	6,21±0,61	36,86±4,34**	31,30±2,47**	7,39±1,66##
	θ	4,09±0,47	7,29±1,81*	5,73±0,76	5,60±1,82
	α	25,28±3,85	47,68±6,61**	28,37±1,75##	23,07±3,98##
	β	64,90±2,90	8,17±2,08**	29,60±2,60***#	58,46±5,59##

Примечание:

\*\* – статистически достоверные различия групп Д и Ф к группе К по t-критерию Стьюдента (p<0,05);

\* – статистически достоверные различия групп Д и Ф к группе К по t-критерию Стьюдента (p<0,01);

# – статистически достоверные различия группы Ф к группе Д по t-критерию Стьюдента (p<0,05);

## – статистически достоверные различия группы Ф к группе Д по t-критерию Стьюдента (p<0,01).

### Обсуждение результатов

В результате проведенного эксперимента было показано, что у животных в тесте вынужденного плавания наблюдались характерные изменения поведенческой активности – как при экспериментальной депрессии, так и на фоне введения изучаемых ЛП. У крыс, которым вводили Флуоксетин, полученные результаты были обусловлены тем, что данный ЛП способен влиять на уровень дофамина, который оказывает влияние на двигательную активность животных.

Также немаловажным можно считать тот факт, что повышение концентрации серотонина на фоне Флуоксетина происходит постепенно, в связи с чем более значимые изменения двигательной активности мы наблюдали спустя 2 недели после начала введения этого ЛП, что вполне согласуется с данными литературы [9, 12].

Для крыс группы В, которым вводился Вальдоксан, было свойственно наиболее быстрое развитие антидепрессивного эффекта, что, по нашему мнению,

обусловлено присущими данному ЛП свойствами антагониста серотониновых 5-НТ<sub>2С</sub>-рецепторов, а также, возможно, его прямым стимулирующим влиянием на мелатониновые рецепторы (МТ<sub>1</sub> и МТ<sub>2</sub>) [8].

При экспериментальной депрессии распределение ЭЭГ-ритмов головного мозга у крыс изменялось существенным образом. Общеизвестно, что на фоне данной патологии происходит значительная модуляция активности в области коры головного мозга и гиппокампа, представляющих собой особо важные отделы кортиколимбической системы, участвующей, в эмоциональных реакциях организма [3]. Именно этим, на наш взгляд, можно объяснить те изменения ритмической активности, что наблюдались после длительного воздействия на животных стрессорных факторов, которые впоследствии не только модулировали поведение, но и ритмику головного мозга экспериментальных животных.

При регистрации ЭЭГ-ритмов у крыс группы Ф наблюдалось прогрессивное увеличение  $\theta$ -ритма, который при депрессивном состоянии был достоверно низким, и уменьшение  $\Delta$ -активности. Тем не менее,  $\theta$ -ритм так и не достиг исходных показателей, имея более низкие значения по сравнению с нормой, а  $\Delta$ -ритм, наоборот, несколько превышал показатели в группе К. Вышеописанная картина согласуется с литературными данными о влиянии Флуоксетина на ЭЭГ-ритмы головного мозга животных [18]. Низкое значение  $\theta$ -активности связано, скорее всего, с тем, что, обладая анксиогенным эффектом, Флуоксетин не дает в полной мере восстановиться данному ритму, а также способствует увеличению  $\beta$ -ритма.

В группе В и  $\theta$ -, и  $\Delta$ -ритмы восстановились в условиях экспериментальной депрессии гораздо быстрее, чем в группе Ф. Также было зарегистрировано незначительное увеличение  $\beta$ -ритма, особенно в области соматосенсорной коры. Поскольку ранее подобных исследований по изучению ЭЭГ-профиля Вальдоксана не проводилось и литературных данных на этот счет нет, в нашей работе был впервые проведен анализ фармакологического влияния Вальдоксана на ЭЭГ-ритмы соматосенсорной коры головного мозга и гиппокампа крыс.

По итогам клинического исследования нами было констатировано, что редукция депрессивной симптоматики на фоне приема Вальдоксана происходит значительно быстрее, нежели при терапии Флуоксетином, что подтверждают данные шкалы CGI-I. Более быстрый регресс базовой депрессивной симптоматики и улучшение психического состояния, зарегистрированные у пациентов в группе В, получавшей Вальдоксан, мы связываем с антагонизмом этого ЛП к 5-НТ<sub>2С</sub> рецепторам, а также его прямым воздействием на МТ<sub>1</sub>- и МТ<sub>2</sub>-рецепторы, так как известно, что 5-НТ<sub>2С</sub>-рецепторы и при депрессивных, и при прочих психических расстройствах непосредственно вовлечены в формирование тревожной симптоматики, а их блокада может обуславливать значительный анксиолитический эффект [8,16].

Картина ЭЭГ головного мозга пациентов в динамике также имела специфические отличия. Они заключались в том, что при фармакотерапии вальдоксаном отмечалось наиболее значимое и быстрое восстановление нормальной ритмической активности головного мозга,

а также стабильное улучшение общего состояния, чего не наблюдалось при терапии Флуоксетином. На фоне курсовой терапии последним вышеописанная картина ритмики головного мозга у депрессивных пациентов коррелировала с выводами других авторов о способности данного СИОЗС незначительно увеличивать мощность  $\Delta$ -ритма [14], а также влиять на показатели  $\alpha$ -ритма [13].

До настоящего момента исследования по определению ЭЭГ-профиля Вальдоксана не проводились, и мы можем лишь предполагать, что нормализация и усиление быстроволновой активности ЭЭГ-ритмов является результатом его уникального механизма действия, в т.ч. прямого мелатониномиметического воздействия на  $MT_1$ - и  $MT_2$ -рецепторы и, возможно, отсутствия непосредственного стимулирующего воздействия на моноаминергические системы. Вероятно, определенное значение в механизмах реализации эффектов Вальдоксана может играть и его антагонизм по отношению к серотониновым-5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторам [8].

### Выводы

Таким образом, полученные в ходе экспериментально-клинического исследования результаты позволяют нам сделать вывод о том, что прием Вальдоксана приводит к более быстрому регрессу депрессивного поведения у крыс и симптоматики у пациентов, а также оказывает положительное нормализующее воздействие на доминирующие в норме ЭЭГ-ритмы, чего нельзя сказать о Флуоксетине. Вышеизложенное может быть основанием для рекомендации по включению Вальдоксана в схему лечения пациентов с депрессивными рас-

стройствами средней степени тяжести, которые зачастую усугубляют течение хронической соматической патологии.

### Список литературы

1. *Бочкарев В.К., Панюшкина С.В.* Электроэнцефалографические исследования при пограничных состояниях // Пограничные психические расстройства. - М.: Медицина. 2000. С. 120-133.
2. *Бут Г.* Актуальные вопросы лечения депрессий // Неврология. 2010. № 316.
3. *Ивлиева Н.Ю.* Участие мезокортико-лимбической дофаминергической системы в адаптивном поведении // Журн. высш. нервн. деят. 2010. Т. 60. № 3. С. 259-278.
4. *Мельникова Т.С., Лапин И.А., Саркисян В.В.* Обзор использования когерентного анализа ЭЭГ в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. № 1. Т. 9. С. 90-94.
5. *Смулевич А.Б.* Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии // Consilium medicum. 2006. № 3. Т. 8. С. 16-18.
6. *Табеева Г.Р., Вейн А.М.* Фармакотерапия депрессии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. № 1. С. 24-26.
7. *Bruder G.E., Sedoruk J.P., Stewart J.W., McGrath P.J., Quitkin F.M., Tenke C.E.* EEG alpha measures predict therapeutic response to an SSRI antidepressant: Pre and post treatment findings // Biological Psychiatry. 2008. № 63. V. 12. P. 1171-1177.
8. *Eser D., Baghai N.C., Moller H.J.* Evidence of agomelatine's antidepressant efficacy: the key points // Int Clin Psychopharmacol. 2007. № 2. V. 22. P. 15-19.
9. *Glickstein S.B., Schmauss C.* Dopamine receptor functions: lessons from knockout mice // Pharmacol. Ther. 2001. V. 91. № 1. P. 63-83.
10. *Itil T.M.* Quantitative pharmacoelectroencephalography // Psychotropic Drugs and the Human EEG. Modern Problems in Pharmacopsychiatry. Basel. - New York: Karger. 1974. V. 8. P. 43-75.
11. *Itil T.M.* The discovery of psychotropic drugs by computer analyzed cerebral bioelectrical potentials (CEEG) // Drug Development Research. 2004. V. 1. Iss. 4. P. 373-407.
12. *Holmes A., Lachowicz J.E., Sibley D.R.* Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes // Neuropharmacology. 2004. V. 47. № 8. P. 1117-1134.

13. *Knott V. Mahoney C., Kennedy S., Evans K.* EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression // *J. Affect Disord.* 2002. V. 69. №1-3. P. 241-249.
14. *Patat A. Trocherie, S. Thébault J.J., Rosenzweig P., Dubruc C., Bianchetti G., Morselli P.L., Court L.A.* EEG profile of litoxetine after single and repeated administration in healthy volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.*, V. 37. № 2. 1994. P. 157-163.
15. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates, 4-th Edition. 1998. P. 403-405.
16. *Stahl S.M.* Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007. V. 10. P. 575-578.
17. *Suffin S.C., Emory W.H., Gutierrez G.A.* QEEG database method for predicting pharmacotherapeutic outcome in refractory major depressive disorders // *Am. Physicians and Surgeons.* 2007. V. 4. № 12. P. 104-108.
18. *Van Lier H. Coenen A.M.L., Drinkenburg W.H.I.M.* Behaviour-specific EEG effects of antidepressants // *Neuropharmacology.* 2004. V. 47. № 2. P. 163-174.

## Experimental and clinical analysis of comparative Valdoxan and Fluoxetine influence on pharmaco-EEG parameters

O.M. Kudelina, V.B. Nazarov, Yu.S. Maklyakov,  
D.P. Khloponin, V.G. Zaika

The problem of competent depression diagnostics and treatment in medical practice is quite obvious and actual. In this case pharmaco-EEG represents one of the most reliable methods of pharmacotherapy efficiency assessment.

We've analysed cerebral EEG rhythms distribution character in conditions of experimental depression in rats, including antidepressants (Valdoxan and Fluoxetine) usage. It was established that antidepressants induces animals exploration activity increase, as well as significant potentiation of normally dominating EEG theta-rhythm activity in rats.

The similar EEG-rhythm distribution analysis was carried out in patients with depression, including the period of Valdoxan and Fluoxetine pharmacotherapy. It is noted that antidepressants usage significantly improves current condition, inducing normal distribution of alpha-rhythm and reduction of slow-wave activity on EEG.

**Key words:** depression, EEG, antidepressants, Valdoxan, Fluoxetine.