

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АНТИДЕПРЕССАНТОВ (ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

В. Н. Хазиахметова, Л. Е. Зиганшина<sup>1</sup>

Представлена сравнительная характеристика противовоспалительной активности различных групп антидепрессантов на каррагениновой и формалиновой моделях воспаления, обсуждается роль центральных и периферических компонентов в механизме их противовоспалительного действия и влияние на продукцию медиаторов и модуляторов воспаления.

**Ключевые слова:** антидепрессанты; воспаление; каррагенин; медиаторы воспаления

В последнее время появляется все больше свидетельств о важной роли нейровоспаления в некоторых случаях тяжелой депрессии и о противовоспалительных — антинейровоспалительных свойствах антидепрессантов. Подавление нейровоспаления рассматривается в качестве одного из механизмов действия антидепрессантов [14, 15, 26, 28].

Антидепрессанты широко используют для лечения депрессий с начала 60-х годов прошлого века [1]. Используемые в клинической практике антидепрессанты по химической структуре и механизму действия принципиально можно разделить на две основные группы. Первая группа — неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов: трициклические антидепрессанты (ТЦА) из группы третичных аминов (амитриптилин, доксепин, имипрамин, кломипрамин, трипрамин), ТЦА из группы вторичных аминов (амоксапин, дезипрамин, мапротилин, нортриптилин, протриптилин); вторая группа — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина — СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, пароксетин, сертралин). Выделяют также группу прочих антидепрессантов — амфebutамон, миртазапин, нефазодон, тразодон, ингибиторы моноаминоксидазы [2, 33].

Известно, что антидепрессанты различаются по выраженности ингибирования обратного захвата норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) в синапсах. Так, одним из наиболее активных ингибиторов обратного захвата НА является дезипрамин (константа ингибирования  $K_i = 0,83$ ), а наименее активный — миртазапин ( $K_i = 4760$ ). Наиболее активные ингибиторы обратного захвата серотонина в эксперименте — пароксетин и кломипрамин ( $K_i = 0,125$  и  $K_i = 0,28$ , соответственно). Различают антидепрессанты с выраженным седативным, антихолинергическим, антигиста-

минным и  $H_2$ -блокирующим действием [1]. Анальгетическая активность антидепрессантов [6, 10, 19, 20] широко используется для лечения хронической боли [7, 8, 23, 25]. Однако систематического обобщения результатов экспериментальных исследований флоготропных свойств антидепрессантов в доступной литературе мы не обнаружили. Поэтому мы провели систематический поиск по базе данных “pubmed” с ограничителями поиска — журнальные статьи и исследования на животных без ограничения по давности исследований и языку публикации, а также по базе данных “e-library” с ограничителями поиска — журнальные статьи и поиск в полном тексте публикации без ограничения по давности (с 1991 г.). Использовали ключевые слова: антидепрессанты и воспаление. Было найдено 115 источников в базе данных “pubmed” с 1974 по 2011 г. и 125 источников в “e-library”. Из них вручную были выбраны результаты экспериментальных исследований по изучению свойств антидепрессантов в условиях моделирования отеков лап крыс с помощью каррагенина и формалина. Использовали как полнотекстовые электронные версии публикаций, так и абстракты в тех случаях, когда в них содержалась информация о дозах, путях введения антидепрессантов и сроках регистрации отека. Этим критериям соответствовали 23 исследования. Результаты поиска по базе данных “e-library” не содержали источников, соответствующих указанным критериям по анализу, проведенному вручную.

Амитриптилин — неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) и дезипрамин — селективный ингибитор обратного захвата НА, в отличие от флуоксетина — селективного ингибитора обратного захвата серотонина (5-НТ), значительно уменьшают периферическую боль при экспериментальном воспалении (формалиновый тест), а также боль при моделировании болевого синдрома, вызванного лигированием периферических спинальных нервов [26].

<sup>1</sup> Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии (зав. — проф. Л. Е. Зиганшина), Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18. E-mail: 2veronica@mail.ru

Сравнение противовоспалительной и антиноцицептивной активности различных групп антидепрессантов на модели каррагенинового воспаления лап и электрической стимуляции хвоста крыс (введение лекарственных средств внутрибрюшинно однократно за 30 мин до моделирования тестов) показало следующее. Неселективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (НА) и серотонина (5-НТ) — трициклические антидепрессанты amitриптилин (в дозах 5, 10, 20 мг/кг), имипрамин (в дозах 3,75; 7,5; 15 мг/кг) и кломипрамин (16, 32 мг/кг), так же как и гетероциклический антидепрессант тразодон в максимальной дозе (40 мг/кг) подавляли воспаление. Флуоксетин (СИОЗС) подавлял отек лишь в дозе 10 мг/кг на сроке максимального развития отека 4 ч, не влияя на отечную реакцию в дозах 2,5 и 5 мг/кг на сроках 1, 2, 3, 4 ч. Однако другой представитель группы СИОЗС — сертралин, наоборот, вызывал дозозависимое стимулирующее действие на отечную реакцию, вызванную каррагенином. Все антидепрессанты показали антиноцицептивное действие при электрической стимуляции. Наиболее выраженный анальгетический эффект в данном исследовании проявляли amitриптилин и тразодон. Кроме того, результаты исследования показали, что один из СИОЗС флуоксетин проявляет противовоспалительное действие, а другой — сертралин не только не проявляет противовоспалительную активность, но и оказывает провоспалительное действие [4].

Другими авторами [13] на модели острого каррагенинового воспаления была показана противовоспалительная активность ТЦА дезипрамина (37,5 и 75 мг/кг), тримипрамина (37,5 и 75 мг/кг), доксемина (50 мг/кг), гетероциклического антидепрессанта мапротилина (25 и 50 мг/кг) и СИОЗС флуоксамина (37,5 и 75 мг/кг), которые вводили антидепрессанты подкожно за 30 мин до введения каррагенина и регистрировали интенсивность отечной реакции через 4 ч после начала моделирования воспалительной реакции. Подтверждена противовоспалительная активность amitриптилина (37,5 и 75 мг/кг), флуоксетина (60 мг/кг). В данном исследовании показано отсутствие противовоспалительного действия у трициклического антидепрессанта из группы вторичных аминов нортриптилина (37,5 и 75 мг/кг) и СИОЗС циталопрама (10 и 40 мг/кг), а также в низких дозах у доксемина (25 мг/кг) и флуоксетина (30 мг/кг) [13].

При детальном изучении противовоспалительного действия флуоксетина (СИОЗС) в дозах 10–60 мг/кг при внутрибрюшинном введении за 30 мин до моделирования каррагенинового отека лап крыс показано, что препарат подавлял отек на 39–78 % через 2 ч после введения каррагенина, соответственно. Введение флуоксетина одновременно с каррагенином или через 30 мин после введения индуктора воспаления также вызывало торможение отечной реакции. Профилактическое введение флуоксетина (20 мг/кг внутрибрюшинно) способствовало значительному снижению

воспалительной реакции, вызванной субплантарным введением каррагенина, при регистрации величины отека на 5-й и 14-й день введения флуоксетина. Одновременное введение флуоксетина (10 или 20 мг/кг) с нестероидными противовоспалительными средствами — индометацином (20 мг/кг, внутрибрюшинно) или целекоксибом (10 мг/кг) до субплантарного введения каррагенина способствовало увеличению противовоспалительного эффекта по сравнению с таковым флуоксетина. Однако совместное введение флуоксетина с рофекоксибом (НПВС, селективный ингибитор ЦОГ-II) (4,5 мг/кг, внутрибрюшинно) не приводило к усилению противоотечного действия. Мелатонин и имипрамин (трициклический антидепрессант) усиливали противовоспалительное действие флуоксетина при одновременном введении. Гетероциклический антидепрессант тразодон не увеличивал противовоспалительное действие флуоксетина при одновременном введении. Противовоспалительное действие флуоксетина было частично подавлено налоксоном (опиоидный антагонист) (4 мг/кг). Флуоксетин (360 или 720 мкг), введенный под подошвенный апоневроз одновременно с каррагенином, способствовал снижению отека на 25 и 35 % при регистрации интенсивности отечной реакции через 4 ч после введения каррагенина, соответственно. Таким образом, флуоксетин в виде монотерапии или совместно с НПВС (индометацин, целекоксиб, но не рофекоксиб), имипрамином или мелатонином проявлял противовоспалительное действие. Авторы этой серии исследований предполагают, что в модулирующее действие флуоксетина на периферическое воспаление вовлечена и опиоидная система [5].

Исследование противовоспалительной активности amitриптилина при длительном введении (в течение 7 дней до моделирования воспаления в дозах 1, 3, 10 мг/кг при внутрижелудочном введении) показали, что препарат проявляет противовоспалительное действие на сроке максимального развития отека — 2 ч, угнетая отечную реакцию на 41, 33, 35 % по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), соответственно [3]. Полученные результаты соответствуют приведенным выше данным о противовоспалительной активности amitриптилина на модели каррагенинового отека у крыс при однократном введении за 30 мин до отека. При этом известно, что собственно антидепрессивный эффект amitриптилина развивается только через 1–14 дней [2], а по некоторым данным только к 4–8-й неделям [1] регулярного применения, что исключает вклад в реализацию противовоспалительного действия, центрального антидепрессивного эффекта.

Итак, показано, что многие антидепрессанты — как ТЦА, так и СИОЗС, обладают дозозависимым противовоспалительным действием (таблица). Возникает вопрос, чем обусловлено их противовоспалительное действие — центральными или периферическими механизмами.

Результаты экспериментальных исследований противовоспалительной активности антидепрессантов (модель острого каррагенинового воспаления) и их влияния на продукцию медиаторов воспаления

| Препарат           | Доза, мг/кг | Острое каррагениновое воспаление (сроки регистрации отека, время введения препарата)               | Результат (% подавления отека)   | Влияние на продукцию медиаторов воспаления  |
|--------------------|-------------|--|--|---|
| Амитриптилин (ТЦА) | 5           | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека    | Подавляет отек только на сроках 1, 2 часа, на сроках 3, 4 часа эффекта нет [4]   | Подавление миграции полиморфноядерных лейкоцитов, подавление выработки IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ [27, 26, 22, 20] Подавление выработки оксида азота (NO) и простагландина E2 (PGE2) [32] |
|                    | 10          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека    | Подавляет отек на всех сроках на 37; 41,5; 34,1 % соответственно [4]   |   |
|                    | 20          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека | Подавляет отек на 44,6, 46,8, 38,2 %, соответственно [4], нет эффекта на сроке 4 часа [14]   |   |
|                    | 40, 80      | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Подавляет отек [14]  |   |
|                    | 37,5        | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Подавляет отек на 43 % [13]  |   |
|                    | 40          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека    | На сроках 1, 2 часа нет эффекта. На сроке 3 часа подавляет отек на 33 % [24]   |   |
|                    | 75          | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Подавляет отек на 80 % [13]  |   |
|                    | 80          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека    | На сроке 1 час нет эффекта, на сроках 2, 3, 4 часа — 70 %, 80 %, соответственно [24]   |   |
|                    | 1, 3, 10    | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 6 и 24 часа, введение в течение 7 дней до моделирования отека | На сроке 2 часа, подавляет отечную реакцию на 41 %, 33 %, 35 % соответственно во всех дозах. В дозе 1 мг/кг — на 27 %, 41 %, 31 % на сроках 1, 2, и 3 часа, соответственно [3] |   |
| Нортриптилин (ТЦА) | 37,5 и 75   | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Нет эффекта [13]   | Подавление выработки IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ [22]  |
| Имипрамин (ТЦА)    | 3,75        | Регистрация отека на сроке 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека     | Подавляет отек на сроках 2 (на 26,2 %), 3 часа [4]   | Подавление выработки IL-6, оксида азота (NO) [15]   |
|                    | 7,5         | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека    | Подавляет отек на сроках 2 часа (на 38,2 %), 3 часа [4]  |   |
|                    | 15          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека    | Подавляет отек на сроках 1, 2 (на 51,4 %), 3 часа [4]  |   |
| Кломипрамин (ТЦА)  | 16          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека | Подавление отека на 44,6; 51,2; 39,3; 25,3 %, соответственно [4]   |   |
|                    | 32          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека | Подавление отека на 51,5; 54,1; 46,9; 35,3 %, соответственно [4]   |   |
| Доксепин (ТЦА)     | 25          | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Нет эффекта [13]   |   |
|                    | 50          | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Подавляет отек [13]  |   |
| Тримипрамин (ТЦА)  | 37,5 и 75   | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Подавляет отек [13]  |   |
| Дезипрамин (ТЦА)   | 37,5 и 75   | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека           | Подавляет отек [13]  |   |

| Препарат            | Доза, мг/кг | Острое каррагениновое воспаление (сроки регистрации отека, время введения препарата)                       | Результат (% подавления отека)  | Влияние на продукцию медиаторов воспаления   |
|---------------------|-------------|--|---|--|
| Тразодон (ГЦА)      | 40          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Подавление отека на 46, 41, 41, 34,6 %, соответственно [4]                              |  |
| Мапротилин (ГЦА)    | 25 и 50     | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека                   | Подавляет отек [13]   |  |
| Флуоксетин (СИОЗС)  | 2,5         | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Нет эффекта [4]   | Подавление выработки оксида азота (NO), TNF- $\alpha$ и простагландина E2 (PGE2) [32, 30]. |
|                     | 5           | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Нет эффекта [4]   |  |
|                     | 10          | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Подавление отека только на сроке 4 часа на 24 %, нет эффекта на сроках 1, 2, 3 часа [4] |  |
|                     | 10 – 60     | Регистрация отека на сроке 2 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека                   | Подавляет отек на 38,6 – 77,7 % [5]   | Стимулирует выработку IL-6, TNF- $\alpha$ , оксида азота (NO) [18].                        |
|                     | 20          | Регистрация отека на сроке 2 часа, введение препарата в течение 5-ти или 14-ти дней до моделирования отека | Выраженное подавление отека [5]   |  |
|                     | 30          | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека                   | Нет эффекта [13]  |  |
| Сертралин (СИОЗС)   | 60          | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека                   | Подавляет отек [13]   |  |
|                     | 3,6         | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Нет эффекта [4]   |  |
|                     | 7,2         | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Нет эффекта [4]   |  |
|                     | 14,4        | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Нет эффекта [4]   |  |
| Циталопрам (СИОЗС)  | 28,4        | Регистрация отека на сроках 1, 2, 3, 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека         | Усиливает отек на 33, 52, 65, 69 %, соответственно [4]                                  |  |
|                     | 10, 40      | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека                   | Нет эффекта [13]  |  |
| Флувоксамин (СИОЗС) | 37,5, 75    | Регистрация отека на сроке 4 часа, однократное введение за 30 мин до моделирования отека                   | Дозозависимое подавление отека [13]   | Подавление выработки IL-6, оксида азота (NO) [15]  |

При изучении роли центральных механизмов противовоспалительной активности amitriptилина на модели каррагенин-индуцированного воспаления лап крыс была изучена зависимость величины противовоспалительных эффектов от дозы при различных путях введения. Так, показано, что amitriptилин (20, 40, 80 мг/кг) при внутрибрюшинном введении за 30 мин до моделирования отека проявлял дозозависимое противовоспалительное действие (регистрация интенсивности отека лап через 4 ч после введения каррагенина). При введении в желудочки мозга amitriptилин (25, 50, 100 мкг на крысу) также проявлял выраженное противовоспалительное действие. Однако при интра-текальном введении (между L5 и L6) amitriptилин (25, 50, 100 мкг на крысу) не проявлял флоготропной активности. Исследования с фармакологическими ана-

лизаторами показали, что введение животным пропранолола ( $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор, 10 мг/кг, внутрибрюшинно), йохимбина ( $\alpha_2$ -адреноблокатор, 10 мг/кг) и празозина ( $\alpha_1$ -адреноблокатор, 4 мг/кг) за 30 мин до введения amitriptилина (40 мг/кг, внутрибрюшинно) не изменяло интенсивность противовоспалительного действия amitriptилина. Кроме того, совместное введение налоксона (4 мг/кг, внутрибрюшинно) с amitriptилином не оказывало влияния на противовоспалительное действие amitriptилина. На основании результатов этого исследования авторы делают заключение о том, что в противовоспалительном действии amitriptилина на модели острого воспаления важную роль играют центральные эффекты препарата, а также исключают возможность участия опиоидных и



$\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta_1$ -, и  $\beta_2$ -адренорецепторов в этом эффекте [14].

Дальнейшие исследования механизмов противовоспалительного эффекта амитриптилина подтвердили наличие противовоспалительной активности как при внутрибрюшинном введении (40, 80 мг/кг), так и при введении в желудочки мозга (100 мкг на крысу). Показано, что противовоспалительная активность амитриптилина (80 мг/кг) равна таковой индометацина (10 мг/кг). Результаты этих экспериментов продемонстрировали, что противовоспалительное действие связано с преимущественным ингибированием миграции полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления и подавлением высвобождения таких медиаторов воспаления как IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в зону воспаления [24].

Таким образом, для большинства антидепрессантов независимо от их химической структуры и механизма действия характерно противовоспалительное действие. Показана важность воздействия амитриптилина на структуры центральной нервной системы (головной мозг) в реализации периферического противовоспалительного действия, так как при локальном воздействии на уровне спинного мозга флоготропная активность амитриптилина не проявлялась. Спектр фармакологической активности антидепрессантов практически не влияет на их способность проявлять флоготропное действие. Результаты исследований указывают на примерно одинаковое по степени выраженности дозозависимое противовоспалительное действие у наиболее изученных антидепрессантов: ТЦА амитриптилина (диапазон изученных доз от 5 до 80 мг/кг) и СИОЗС флуоксетина (диапазон изученных доз от 2,5 до 60 мг/кг) (таблица).

Механизм противовоспалительного действия антидепрессантов, вероятно, не связан с их активностью по ингибированию обратного захвата норадреналина и/или серотонина. Одни антидепрессанты могут проявлять выраженное противовоспалительное действие, например, амитриптилин (ТЦА, неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина) или флуоксетин (СИОЗС), другие же представители этих же фармакологических групп или не проявляют противовоспалительных свойств, такие как нортриптилин (ТЦА) или циталопрам (СИОЗС), либо, наоборот, стимулируют воспаление — сертралин (СИОЗС). Как было указано выше, эти эффекты, вероятно, не связаны с взаимодействием с опиоидными (кроме флуоксетина) и адренорецепторами. Известно, что антидепрессанты в разной степени взаимодействуют также с мускариновыми,  $H_1$ - и  $H_2$ -гистаминовыми рецепторами [1], и пока не ясно, какой из этих эффектов участвует в реализации их противовоспалительного действия. Известно, что  $H_2$ -рецепторы участвуют в формировании отеков лап крыс, особенно тех, которые индуцированы гистамином и каррагенином. Установлено также, что доксепин и тримипрамин, обладающие вы-

раженной  $H_2$ -блокирующей активностью [12], существенно подавляют каррагениновый отек. Вероятно, противовоспалительное действие этих препаратов частично может быть объяснено блокадой  $H_2$ -гистаминовых рецепторов.

Можно предположить, что противовоспалительные эффекты трициклических и гетероциклических антидепрессантов связаны с их влиянием и на другие медиаторы воспаления. Так, показано, что анальгетическое действие амитриптилина при моделировании нейропатической боли у крыс сопровождалось снижением концентрации фактора некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) в гиппокампе и периферической крови [28, 29]. На моделях острого каррагенинового воспаления лап крыс и острого перитонита также показано, что противовоспалительный эффект амитриптилина связан с уменьшением синтеза окиси азота и подавлением продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови [30].

Кроме того, есть предположение, что механизм анальгетического действия амитриптилина и других трициклических антидепрессантов на фоне воспаления связан не столько с ингибированием обратного захвата моноаминов, сколько с блокадой NMDA-рецепторов [11].

Показано также, что противовоспалительное действие амитриптилина на модели острого каррагенинового воспаления лап крыс сопровождалось снижением концентрации продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой [21]. Возможно, блокада перекисного окисления липидов играет важную роль в механизме противовоспалительного действия амитриптилина.

Показано, что адреналэктомия повышает антиноцицептивный эффект кломипрамина при моделировании острого воспаления, при этом адреналэктомия не влияла на его противовоспалительное действие [9]. Эти данные свидетельствуют о диссоциации между противовоспалительным и болеутоляющим действиями кломипрамина.

При изучении синовиальных и хрящевых клеток человека, которые культивировали в присутствии или отсутствии цитокинов (IL-1 $\alpha$ ; 1 нг/мл), фактора некроза опухолей альфа (30 нг/мл), липополисахаридов, флуоксетина или амитриптилина, установлено, что флуоксетин (0,3, 1, 3 мкг/мл) и амитриптилин (0,3, 1 и 3 мкг/мл) дозозависимо вызывали ингибирование высвобождения окиси азота и простагландинов (PGE<sub>2</sub>). Это, по мнению авторов, является вероятным механизмом, посредством которого амитриптилин и флуоксетин могут влиять на боль, воспаление и повреждения суставов [32].

Недавние исследования показали свойство СИОЗС (флуоксетина, сертралина, пароксетина, флуоксаминна, циталопрама) и венлафаксина (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) подавлять продукцию медиаторов воспаления (TNF- $\alpha$ , NO) в ответ на стимуляцию клеток микроглии ЛПС [30].

В противоположность этим исследованиям Е. Не и соавт. [18] показали на клетках микроглии, что флуоксетин значительно повышает продукцию окиси азота, IL-6 и TNF- $\alpha$ .

Таким образом, результаты исследований разных групп антидепрессантов показывают, как различия их центрального действия однозначно не отражаются на их противовоспалительной потенции (таблица). Пока еще не ясен механизм противовоспалительной и анальгетической активности антидепрессантов. Глубокое понимание флоготропной активности антидепрессантов может служить руководством для выбора этих препаратов в таких ситуациях, как ассоциация тревоги или депрессии с хроническими воспалительными заболеваниями, например, такими как ревматоидный артрит или остеоартроз, а также для синтеза новых антидепрессантов с более выраженными противовоспалительными свойствами. Возможно, противовоспалительная активность антидепрессантов позволит использовать их в качестве средств профилактики нейродегенеративной деменции, включая болезнь Альцгеймера, патогенез которой включает хроническое воспаление [16].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Балдессарини, Медикаментозное лечение депрессии и тревожных расстройств. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману, 10-е изд., Т. 1, А. Г. Гилман (общая ред.), Дж. Хардман и Л. Лимберд (ред.), пер. с англ., Практика, Москва (2006), сс. 350 – 382.
2. Д. А. Харкевич, Фармакология: Учебник, 9-е изд., перераб., доп. и испр., ГЕОТАР-Медиа, Москва (2006).
3. В. Н. Хазиахметова, И. Х. Валеева, Л. Е. Зиганшина, Экспер. и клин. фармакол., 74(12), 19 – 22 (2011).
4. О. М. Abdel-Salam, S. M. Nofal, S. M. El-Shenawy, Pharmacological Research, 48(2), 157 – 165 (2003).
5. О. М. Abdel-Salam, A. R. Baiuomy, M. S. Arbid, Pharmacol Res., 49(2), 119 – 31 (2004).
6. F. Marchand, D. Ardid, E. Chapuy, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 307(1), 268 – 274 (2003).
7. С. Е. Argoff, J. Am. Osteopath. Assoc., 102(9), 521 – 527(2002).
8. M. J. Bair, T. R. Sanderson, Postgrad. Med., 123(6), 140 – 50 (2011).
9. M. Bianchi, P. Sacerdote, A. E. Panerai, Pharmacol Biochem., № 48, 1037 – 1040, (1994).
10. Coquoz D, Porchet HC, Dayer P., Schweiz, Med Wochenschr, 121(49), 1843 – 1845 (1991).
11. J. Eisenach, G. Gebhart, Anesthesiology, 83(5), 1046 – 1054 (1995).
12. C. Ezeamuzie, C. Umezurike, J. Pharm. Pharmacol., 41(4), 261 – 265 (1989).
13. V. Hajhashemi, M. Minaiyan, M. Eftekhari, Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences, 4(3), 225 – 230 (2008).
14. V. Hajhashemi, H. Sadeghi, M. Minaiyan, et al., Clinics, 65(11), 1183 – 1187 (2010).
15. S. Hashioka, A. Klegeris, A. Monji, et al., Exp. Neurol., 206(1), 33 – 42 (2007).
16. S. Hashioka, P. McGeer, A. Monji, S. Kanba, Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem., 9(1), 12 – 19 (2009).
17. S. Hashioka, Mini Rev. Med. Chem., 11(7), 555 – 64 (2011).
18. E. He, K. Jung, B. Choe, et al., Neurosci. Lett., 397(3), 185 – 189 (2006).
19. I. Korzeniewska-Rybicka, A. Plaznik, Pharmacol. Biochem. Behav., 59(2), 331 – 338 (1998).
20. I. Korzeniewska-Rybicka, A. Plaznik, Pol. J. Pharmacol., 52(2), 93 – 99 (2000).
21. C. Leduc, M. Gentili, J. Estébe, et al., Anesthesia And Analgesia, 95(4), 992 – 996 (2002).
22. E. Obuchowicz, J. Kowalski, K. Labuzek, et al., Int. J. Neuropsychopharmacol., 9(1), 27 – 35 (2006).
23. D. G. Perahia, Y. L. Pritchett, D. Desaiyah, J. Raskin, Int. Clin. Psychopharmacol., № 21, 311 – 7 (2006).
24. H. Sadeghi, V. Hajhashemi, M. Minaiyan, et al., Eur. J. Pharmacol., 667(1 – 3), 396 – 401 (2011).
25. T. Saarto, P. J. Wiffen, Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. Published Online: 20 Jan 2010. (<http://summaries.cochrane.org>, обращение январь 2012).
26. J. Sawynok, M. J. Esser, A. R. Reid, Pain (Netherlands), 82(2), 149 – 158 (1999).
27. S. M. Seed, K. C. Dunican, A. M. Lynch, Hosp Pract., 39(1), 62 – 73 (2011).
28. M. O'Brien, V. L. Scott, T. G. Dinan, Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp., 19(6), 397 – 403 (2004).
29. R. Sud, R. N. Spengler, N. D. Nader, T. A. Ignatowski, Eur. J. Pharmacol., 588(2 – 3), 217 – 231 (2008).
30. R. J. Tynana, J. Weidenhofer, M. Hinwooda, et al., Brain, Behavior, and Immunity. Available online 11 January 2012 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2011.12.011>).
31. L. Vismari, G. J. Alves, M. N. Muscará, J. Palermo-Neto, Immunopharmacol Immunotoxicol. Posted online on Jan. 2, 2012 (<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/08923973.2011.638305>).
32. I. Yaron, I. Shirazi, R. Judovich, et al., Arthritis And Rheumatism, 42(12), 2561 – 2568 (1999).
33. <http://www.whocc.no/atcddd/index/?code=N06A> (обращение январь 2012).

Поступила 31.05.12

## ANTI-INFLAMMATORY PROPERTIES OF ANTIDEPRESSANTS (A REVIEW OF EXPERIMENTAL RESULTS)

V. N. Khaziakhmetova and L. E. Ziganshina

Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Kazan (Volga Region) Federal University, ul. Kremlevskaya 18, Kazan, Tatarstan, 420008, Russia

The review presents comparative description of anti-inflammatory effects of antidepressants from various classes studied on carrageenan- and formalin-induced paw edema in rats. The role of the central and peripheral components in the mechanisms of anti-inflammatory activity and the drug effects on production of mediators and modulators of inflammation is discussed.

**Key words:** Antidepressants; inflammation; carrageenan; mediators and modulators of inflammation