

СИНЕРГИЧНАЯ КОМБИНАЦИЯ ВЕНЛАФАКСИНА С СЕЛЕКТИВНЫМ ИНГИБИТОРОМ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРТОНИНА СЕРТРАЛИНОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В тесте «вынужденное плавание» на крысах линии Wistar и тесте «подвешивание за хвост» на мышах линии C57Bl/6 установлено синергичное антидепрессивное действие венлафаксина и сертралина.

Комбинация венлафаксина с сертралином является приоритетной для дальнейшего всестороннего изучения, с целью последующего использования в качестве нового антидепрессивного средства комбинированного состава, а также для разработки новых алгоритмов лечения больных, страдающих депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: антидепрессант, комбинация, венлафаксин, сертралин.

A.V. Gaiduk, N.A. Bizunok

SYNERGIC COMBINATION OF VENLAFAXINE WITH SELECTIVE SEROTONIN RE-UP TAKE INHIBITOR SERTRALINE

In forced swimming test (FST) carried out on male Wistar rat and in tail suspension test (TST) carried out on male C57Bl/6 mice was determined synergic antidepressant effect of venlafaxine and sertraline.

Combination of venlafaxine with sertraline is need for subsequent detailed studies with the view of future using as a new combined antidepressant drug and treatment strategies to relief depression.

Key words: antidepressant, combination, venlafaxine, sertraline.

Депрессивное расстройство – широко распространенное, гетерогенное психическое заболевание, манифестацию которого определяет совокупность генетических, эпигенетических, средовых, социальных и личностных факторов. Оно занимает первое место среди причин нетрудоспособности и четвертое среди причин заболеваемости во всем мире. Около 15% всего населения земного шара в течение жизни переносит хотя бы один депрессивный эпизод. Депрессия значительно снижает качество жизни больных и их трудоспособность, нарушает семейные и социальные контакты, требует больших экономических затрат на лечение, уход и восстановление [7,18].

Согласно доминирующей теории, к развитию эндогенной депрессии приводят множественные нарушения в согласованной работе разных моноаминергических систем головного мозга, таких как серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая [19]. Эффективность же всех используемых в клинике антидепрессантов объясняется усилением моноаминергической нейротрансмиссии. В настоящее время предпочтение

отдается селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако, проблемы эффективности и безопасности терапии депрессивных расстройств остаются не решенными. Только 2/3 больных с впервые выставленным диагнозом депрессивного расстройства отвечают снижением тяжести симптомов заболевания на стандартную (восьминедельную) монотерапию антидепрессантами, и лишь 1/3 из них достигает устойчивой ремиссии [10]. Кроме того, побочные эффекты антидепрессантов из группы СИОЗС являются причиной отказа от лечения в 10-15% случаев [18]. Необходимо также отметить, что избирательно действующие СИОЗС устраняют только те симптомы депрессии, которые обусловлены нарушением серотонинергической нейротрансмиссии в ЦНС – это симптомы так называемого «повышенного негативного аффекта»: сниженное настроение, тревога, раздражительность, чувства одиночества, ненужности, беспомощности, необоснованной виновности, мысли о смерти и самоубийстве. При этом происходит усугубление других симптомов, именуемых «сниженным положительным аффектом» и обусловленных недоста-

точностью норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии – снижение либо утрата интересов и способности испытывать удовольствие от дел ранее приносивших положительные эмоции (апатия), снижение жизненной энергии, утомляемость, снижение способности концентрировать внимание, думать и принимать решения. Такое выздоровление называют «апатичным» и связано оно с угнетающим влиянием серотонинергической системы на выброс норадреналина и дофамина в префронтальной коре и прилежащем ядре – отделах головного мозга, играющих важную роль в развитии депрессивной симптоматики [19].

Установлено, что некоторые средства, влияющие на несколько медиаторных систем, имеют преимущества в эффективности [4,16]. Среди таких соединений можно выделить, например, трициклический антидепрессант амитриптилин, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН), к которым относятся венлафаксин, дулоксетин и милнаципран. Однако, более высокая результативность такой фармакотерапии часто сопровождается худшей переносимостью – низкая избирательность действия является причиной многочисленных побочных эффектов [18,20].

Одним из наиболее перспективных подходов, позволяющим повысить эффективность, улучшить переносимость и снизить токсические риски, является применение синергичных комбинаций антидепрессантов с различными молекулярными механизмами действия. Синергизм в фармакологии – это явление взаимного усиления эффективности лекарственных средств при их совместном применении по сравнению с применением изолированным. В отличие от соединений с низкой избирательностью действия, комбинации высокоселективных средств позволяют добиться усиления основного фармакологического эффекта за счет топически дифференцированного изменения нейротрансмиссии. При этом совместное назначение антидепрессантов оправдано не только с позиций результативности лечения, но и позволяет уменьшить дозы каждого из компонентов комбинации, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски фармакотерапии [9].

В клинической практике очень сложно в силу особых требований комбинаторной фармакологии, этических и других причин доказать наличие фармакодинамического синергизма либо потенцирования эффектов при совместном использовании лекарственных средств. Поэтому экспериментальные исследования являются необходимым этапом для изучения фармакодинамического потенциала комбинаций различных фармакологических агентов.

Сравнительный анализ молекулярных механизмов действия антидепрессантов позволяет предположить синергизм средств избирательно нарушающих обратный захват серотонина с венлафаксином, нарушающим, кроме того, и обратный захват норадреналина. Настоящая работа посвящена экспериментальному изучению психотропных эффектов комбинации ИОЗСиН венлафаксина и лекарственного средства из группы СИОЗС сертралина.

Материал и методы

Изучение комбинации ИОЗСиН венлафаксина с СИОЗС сертралином выполнено в тестах, традиционно используемых в психофармакологии для скрининга антидепрессантов – тесте «вынужденное плавание» (тест

Порсольта, Forced Swimming Test (FST)) и тесте «подвешивание за хвост» (Tail Suspension Test (TST)), которые моделируют неизбежные аверсивные ситуации [7]. Антидепрессивное действие в них оценивают по сокращению продолжительности «периодов отчаяния» (периодов иммобильности) [8].

Эксперименты выполнены на 2-х видах лабораторных животных, линии которых традиционно используются в названных испытаниях [8,14]. Животные содержались в стандартных условиях вивария с 12-ти часовым искусственным освещением (с 8.00 до 20.00), имели свободный доступ к воде и пище.

Организация работы соответствовала международным этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных [2], требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [1], рекомендациям по экспериментальному (доклиническому) изучению антидепрессантов [3] и методическим принципам комбинаторной фармакологии [9].

Реагенты и субстанции: венлафаксин (EGIS PLC, Венгрия), сертралин (Pfizer Italia S.r.l. Latina, Италия). Испытуемые соединения вводили в желудок через зонд в виде суспензии на 1%-ном крахмальном геле в объеме 5 мл/кг веса (крысы) и 20 мл/кг веса (мыши), животные контрольных групп получали эквивалентное количество растворителя.

Тест «вынужденное плавание» (тест Порсольта, FST) выполняли на 42 крысах-самцах линии Wistar массой 180-230 г, разделенных на 7 групп (n=6). Тест состоял из двух сессий. В первую сессию («претест») животных поочередно на 15 минут помещали в прозрачный стеклянный цилиндр высотой 50 см и диаметром 20 см, заполненный водой на 13 см (температура воды 25±2°C). Через 24 часа (вторая сессия) животных помещали в тот же цилиндр на 5 минут («тест») и регистрировали суммарное время иммобильности [5]. Испытуемые соединения вводили 3-кратно – за 1 сутки, 4 часа и 1 час до сеанса тестирования в дозах, которые находятся в диапазоне эффективных для крыс: венлафаксин – 25 и 75 мг/кг, сертралин – 10 и 30 мг/кг [8,13]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях: 25 мг/кг венлафаксина + 10 мг/кг сертралина и 75 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина.

Тест «подвешивание за хвост» (TST) выполняли на 42 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 18-24 г, разделенных на 7 групп (n=6). В работе использовали установку, позволяющую обеспечить стандартные условия выполнения теста [21]. Тестирование продолжалось 6 минут с регистрацией суммарного времени иммобильности. Исследуемые соединения вводили за 1 час до теста в дозах, находящихся в диапазоне эффективных для мышей: венлафаксин – 7 и 21 мг/кг, сертралин – 15 и 30 мг/кг [11]. Комбинацию испытывали на двух дозовых уровнях: 7 мг/кг венлафаксина + 15 мг/кг сертралина и 21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина.

При проведении тестов осуществлялась непрерывная видеозапись с целью последующей верификации результатов.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием ППП Statistica 6.1. Для оценки различий показателей опытных и контрольных групп использовали непараметрические методы статистического анализа (ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и тест Манна-Уитни), разли-

чия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия антидепрессантов выполняли по методу T.Chou [9] при помощи специально разработанного интерактивного алгоритма. Результаты взаимодействий лекарственных средств оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), который рассчитывался по формуле:

$$CI = \sum_{j=1}^n \frac{(D)_j}{(D_x)_j},$$

где (D)_j – доза лекарственного средства, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном назначении; (D_x)_j – доза лекарственного средства, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном назначении.

Значения комбинаторного индекса трактовали в соответствии со следующей шкалой: <0,1 - очень сильный синергизм (5+); 0,1-0,3 - сильный синергизм (4+); 0,3-0,7 – синергизм (3+); 0,7-0,85 - умеренный синергизм (2+); 0,85-0,9 - слабый синергизм (1+); 0,9-1,1- аддитивный эффект (0); 1,1-1,2 - слабый антагонизм (1-); 1,2-1,45 - умеренный антагонизм (2-); 1,45-3,3 – антагонизм (3-); 3,3-10,0 - сильный антагонизм (4-); >10- очень сильный антагонизм (5-).

Результаты и обсуждение

Индивидуальное и сочетанное действие венлафаксина и сертралина на поведение крыс в тесте «вынужденное плавание» представлено на рис. 1.

Время иммобильности в контрольной группе животных составило 238 с (202-271). Венлафаксин в меньшей из испытанных доз (25 мг/кг) не изменял регистрируемый параметр - 211 с (142-278) ($p > 0,05$), в большей (75 мг/кг) достоверно его снижал - 187 с (123-212) ($p < 0,05$). Аналогично действовал сертралин: при использовании СИОЗС в дозе 10 мг/кг время иммобильности составило 216 с (156-249) ($p > 0,05$), в дозе 30 мг/кг - 184 с (130-231) ($p > 0,05$). Комбинации антидепрессантов «25 мг/кг венлафаксина + 10 мг/кг сертралина» и «75 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина» значительно уменьшали исследуемый параметр до 171 с (133-204) и 158 с (122-197) соответственно ($p < 0,05$).

Результаты влияния венлафаксина, сертралина и их комбинации на поведение мышей в тесте «подвешивание за хвост» представлены на рис.2.

В контрольной группе животных время иммобильности составило 148 с (130-170). Оба антидепрессанта и венлафаксин (7 и 21 мг/кг) и сертралин (10 и 30 мг/кг) дозозависимо уменьшали регистрируемый параметр - 76 с (66-91), 33 с (20-38), 61 с (52-80) и 34 с (20-48), соответственно ($p < 0,05$). Комбинация антидепрессантов «7 мг/кг венлафаксина + 10 мг/кг сертралина» снижала время неподвижности животных до 58 с (42-81) ($p < 0,05$), что было сопоставимо с индивидуальными эффектами компонентов; комбинация «21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина» сокращала время иммобильности в 20 раз (до 7 с (5-8)) и отличалась по эффективности и от венлафаксина, и от сертралина ($p < 0,05$).

Расчет результата взаимодействия, выполненный по методу T. Chou показал, что в диапазоне доз, обеспечивающих при индивидуальном назначении устойчивый 80% эффект ($\sim ED_{80}$), венлафаксин и сертралин демонстрируют

фармакологический синергизм (табл.).

Создание синергичных комбинаций является одним из важнейших направлений в разработке новых лекарственных средств и фармакотерапевтических тактик.

Анализ литературы по проблеме доклинического изучения комбинированного применения антидепрессантов показал, что уже известны некоторые синергичные сочетания, повышающие в ЦНС внеклеточные уровни сразу нескольких биогенных аминов. Среди них комбинации бупропиона (антидепрессанта, нарушающего обратный захват норадреналина и дофамина) с флувоксамином, пароксетином, эсциталопрамом, венлафаксином и милнаципраном [17].

В клинических рандомизированных контролируемых испытаниях показано, что эффективность комбинации атипичного антидепрессанта миансерина с селективным ингибитором обратного захвата серотонина флуоксетином превышает эффективность монотерапии СИОЗС [12,15]. Также установлено, что эффективность комбинаций атипичного антидепрессанта миртазапина с венлафаксином, флуоксетином или бупропионом превышает эффективность монотерапии СИОЗС флуоксетином [6].

В настоящей экспериментальной работе представлены результаты изучения психотропных эффектов комбинации ИОЗСин венлафаксина с СИОЗС сертралином.

Механизм действия венлафаксина заключается в блокаде белков-переносчиков серотонина и норадреналина, которая приводит к нарушению нейронального захвата медиаторов, повышению их внеклеточных (внутрисинаптических) уровней в ЦНС и, в конечном счете, к усилению моноаминергической (серотонинергической и норадренергической) нейротрансмиссии [18].

Одним из отделов головного мозга, нарушения моноаминергической нейротрансмиссии в котором критичны для развития симптомов депрессии является префронтальная кора. В префронтальной коре отсутствуют белки-переносчики дофамина, а их функцию выполняют транспортные белки норадреналина. Венлафаксин, нарушая

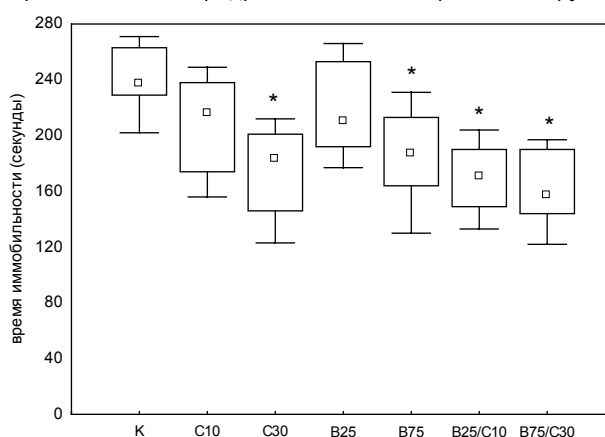


Рис. 1. Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и сертралина у крыс линии Wistar в тесте Порсоля по критерию «продолжительность иммобильности».

Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений (n=6).

K – контроль; C10 и C30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; B25 и B75 – венлафаксин в дозах 25 и 75 мг/кг; B25/C10 – комбинация венлафаксина (25 мг/кг) и сертралина (10 мг/кг); B75/C30 – комбинация венлафаксина (75 мг/кг) и сертралина (30 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

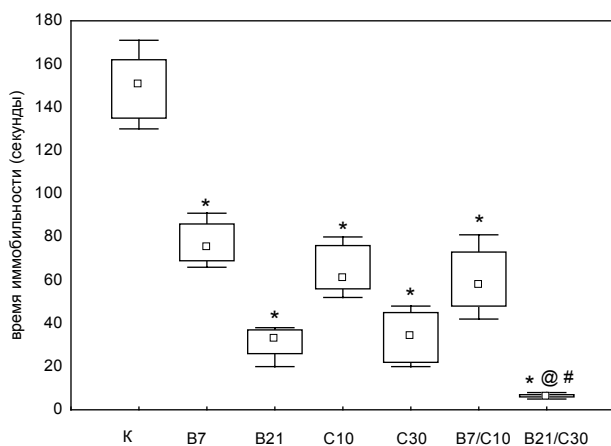


Рис. 2. Индивидуальное и комбинированное действие венлафаксина и сертралина в тесте «подвешивание за хвост» (TST) у мышей линии C57Bl/6 по критерию «продолжительность иммобильности».

Результаты представлены в виде медианы, интерквартильного размаха (25-75%), минимальных и максимальных значений (n=6).

K – контроль; B7 и B21 – венлафаксин в дозах 7 и 21 мг/кг; C10 и C30 – сертралин в дозах 10 и 30 мг/кг; B7/C10 – комбинация венлафаксина (7 мг/кг) и сертралина (10 мг/кг); B21/C30 – комбинация венлафаксина (21 мг/кг) и сертралина (30 мг/кг); * - различия достоверны по сравнению с контролем (p<0,05), @ - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей венлафаксин (21 мг/кг), # - различия достоверны по сравнению с группой, получавшей сертралин (30 мг/кг) (U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 1. Фармакодинамическое взаимодействие венлафаксина и сертралина на уровне ED₅₀ при оценке по величине комбинаторного индекса (CI) (метод Т. Чоу)

M – усредненное значение комбинаторного индекса, DI95 – 95 % доверительный интервал.

Соединение	Доза		CI		Сила и направленность взаимодействия	Результат
	мг/кг	-log моль/кг	M	DI95		
Венлафаксин	21	4,1	0,4	0,5/0,3	+++	Синергизм
Сертралин	30	4,0				

работу последних, повышает внеклеточные концентрации, как норадреналина, так и дофамина в этом отделе ЦНС. Таким образом, венлафаксин восстанавливает моноаминергическую нейротрансмиссию в головном мозге, что влечет за собой подавление депрессивной симптоматики (рис.3) [19].

В последнее десятилетие, наряду с СИОЗС, венлафаксин является средством первой линии в терапии депрессивных расстройств. Его эффективность превышает таковую избирательно действующих на серотонинергическую нейротрансмиссию антидепрессантов [5]. Профиль же безопасности венлафаксина уступает профилю СИОЗС и характеризуется значительным количеством побочных эффектов. Наиболее значимыми из них являются следующие: со стороны центральной нервной системы – головная боль, бессонница, агитация, в больших дозах – седация, галлюцинации, тремор; со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, повышение артериального давления; со стороны пищеварительной системы – снижение аппетита, тошнота, рвота, констипация; со стороны половой системы – нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия, снижение либидо [18-20].

Другой компонент изученной комбинации СИОЗС сертралин избирательно блокирует захват серотонина нейронами, ингибируя белок-переносчик этого нейромедиатора. Действует он в области пресинаптических окончаний аксонов и соматодендритических окончаний серотонинергических нейронов. Сертралин способен также нарушать работу белков-переносчиков дофамина, что ведет к повышению внеклеточного уровня и этого биогенного амина в ЦНС.

Что касается побочных эффектов СИОЗС, то к наиболее значимым можно отнести: нарушения со стороны ЦНС – агитация, тревога, панические атаки, акатизия, дистония, психомоторная заторможенность; нарушение половой функции - снижение либидо, аноргазмия, эректильная дисфункция; со стороны желудочно-кишечного тракта - рвота и тошнота, усиление перистальтики, диарея, болезненные спазмы [18-20].

В двух поведенческих тестах - тесте «вынужденное плавание» (FST) и тесте «подвешивание за хвост» (TST), выполненных на 2-х видах лабораторных животных, линии которых традиционно используются в названных испытаниях, нами было изучено индивидуальное и сочетанное действие венлафаксина и сертралина. В ходе экспериментов были обнаружены лишь незначительные различия в чувствительности мышей и крыс к названным антидепрессантам. В тесте «подвешивание за хвост» у мышей линии C57Bl/6 установлен дозозависимый характер психотропных эффектов ИОЗСиН и СИОЗС. В тесте «вынужденное плавание» у крыс линии Wistar при использовании антидепрессантов в меньших из выбранного диапазона дозах наблюдалась тенденция к снижению времени иммобильности, в больших дозах и венлафаксин, и сертралин значительно уменьшали этот параметр. При изучении комбинированного действия венлафаксина с сертралином в обоих тестах установлено, что антидепрессанты взаимно усиливают эффекты друг друга.

Анализ фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств по методу Т.Чоу позволяет устанавливать некоторые, скрытые от «невооруженного» глаза исследователя, особенности фармакологических взаимодействий. Методика Т.Чоу, основанная на уравнении медианного эффекта, которое является производным нескольких фундаментальных законов природы: закона действующих масс, закона равновесия, теории абсолютной скорости реакции, широко используется для изучения фармакодинамического потенциала комбинаций лекарственных средств во всем мире [9].

При анализе полученных результатов по методике Т.Чоу в тесте «подвешивание за хвост» установлен синергизм венлафаксина и сертралина на уровне ED₅₀ (21 мг/кг венлафаксина + 30 мг/кг сертралина).

На основании имеющихся в настоящее время данных о фармакодинамическом профиле испытанных антидепрессантов, синергизм венлафаксина и сертралина можно объяснить одновременным усилением влияний на три ключевые моноаминергические системы – серотонинергическую, норадренергическую и дофаминергическую.

Усиливая нарушенную при депрессии моноаминергическую нейротрансмиссию, синергичная комбинация ИОЗСиН венлафаксина и СИОЗС сертралина способна нивелировать абсолютное большинство симптомов заболевания (рис.3). При этом совместное назначение

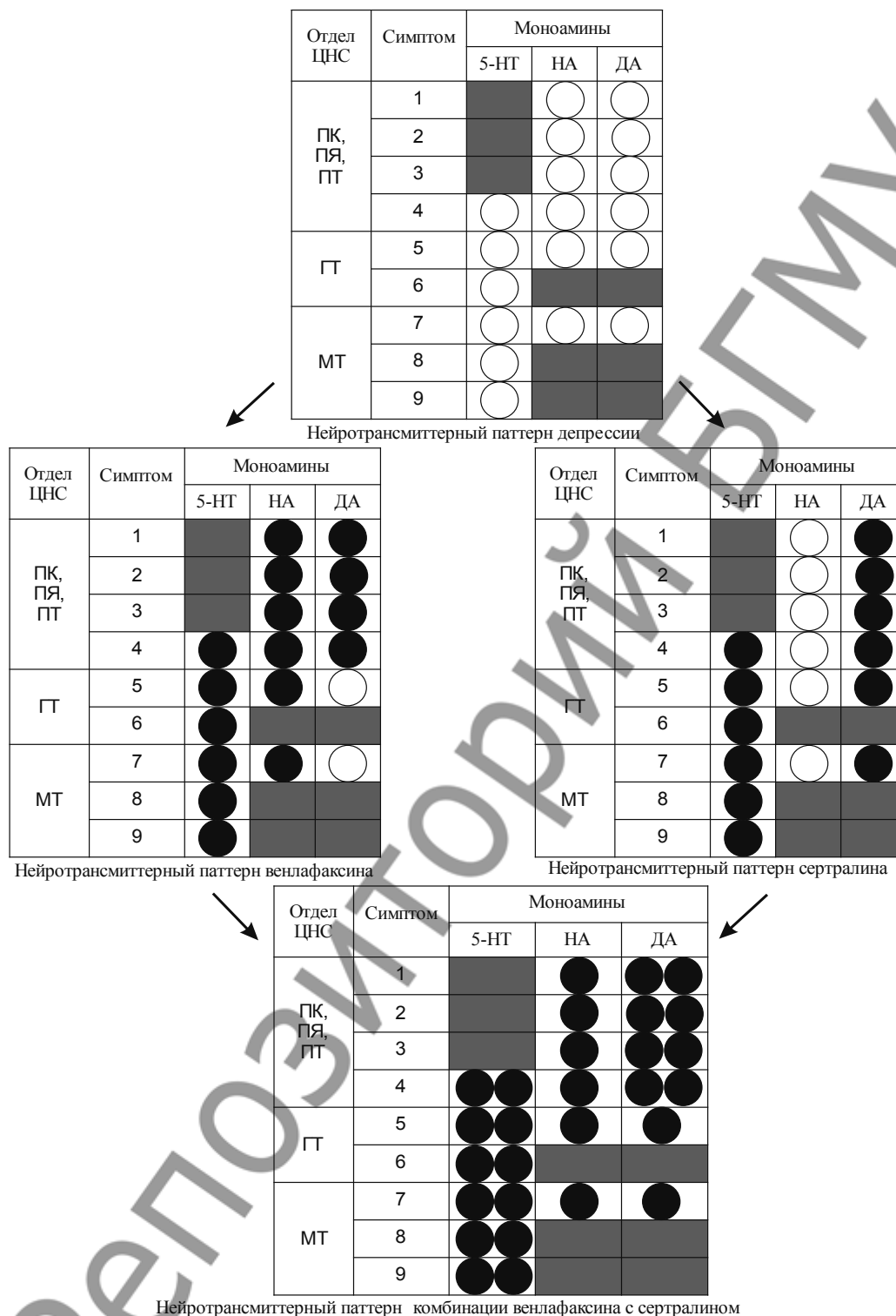


Рис. 3. Нейротрансмиттерные паттерны депрессии, ИОЗСиН венлафаксина, СИОЗС сертралина и комбинации антидепрессантов.

ПК - префронтальная кора; ПЯ - прилежащее ядро; ПТ - полосатое тело; ГТ - гипоталамус; МТ - миндалевидное тело; 1 - апатия (утрата интересов); 2 - усталость и снижение энергии; 3 - когнитивные нарушения; 4 - когнитивные нарушения; 5 - нарушение сна; 6 - нарушение аппетита; 7 - сниженное настроение; 8 - необоснованные самообвинения; 9 - мысли о смерти и самоубийстве; 5-НТ – серотонин; НА - норадреналин; ДА - дофамин; ○ - сниженная или нарушенная моноаминергическая нейротрансмиссия; ● - повышенная или восстановленная моноаминергическая нейротрансмиссия.

Оригинальные научные публикации

антидепрессантов не только оправдано с позиции результативности терапии, но и с позиции ее безопасности. Фармакодинамический синергизм позволяет уменьшить дозы венлафаксина и сертралина в комбинации, что минимизирует побочные эффекты и токсические риски каждого из них [9].

На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что комбинация ИОЗСИН венлафаксина с СИОЗС сертралином является перспективной для дальнейшего доклинического изучения, с целью разработки на ее основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава, а также новых алгоритмов лечения больных, страдающих депрессивными расстройствами.

Выводы

1. Установлен синергичный характер взаимодействий между ИОЗСИН венлафаксином и СИОЗС сертралином в тестах «вынужденное плавание» (крысы линии Wistar) и «подвешивание за хвост» (мыши линии C57Bl/6).
2. Комбинация венлафаксина с сертралином является перспективной с позиций разработки на ее основе новых антидепрессивных средств комбинированного состава или новых фармакотерапевтических тактик для лечения депрессии.

Литература

1. *Надлежащая лабораторная практика*. ТКП 125-2008 (02040).
2. *Постановление* Межпарламентской Ассамблеи государств – участников СНГ 31 октября 2007 г. №29-17 о модельном законе «Об обращении с животными».
3. *Хабриев, Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005, С. 244-253.
4. *Barbui, C.* Amitriptyline versus the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials // *The British Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178. – P. 129–144.
5. *Bauer, M.* The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression. A meta-analysis // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. – Vol. 259. – P. 172–185.
6. *Blier, P.* Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study // *Am. J. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 – P. 281–288.
7. *Buschmann, H.* Antidepressants, antipsychotics, anxiolytics – WILEY-VCH: Verlag GmbH & Co., 2007. – 1214 p.

8. *Castagne, V., Moser P., Roux S., Porsolt RD.* Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice // *Curr. Protoc. Neurosci.* 2011. S.55. P.8.10A.1-8.10A.14.
9. *Chou, T.* Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies // *Pharmacological reviews*. – 2006. – V. 58 – P. 621-681.
10. *Connolly, KR., Thase ME.* If at first you don't succeed. a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies // *Drugs*. – 2011. - Vol. 71 (N1) – P. 43-64.
11. *Cryan, JF., Mombereau C., Vassout A.* The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29 (2005) 571–625.
12. *Dam, J.* Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression // *Pharmacopsychiat.* – 1998. – Vol. 31 – P. 48-54.
13. *Detke, MJ., Rickels M., Lucki I.* Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants // *Psychopharmacology*. – 1995. – Vol. 121 – P. 66-72.
14. *Jacobson, L.H.* Feeling strained? Influence of genetic background on depression-related behavior in mice: a review // *Behav. Genet.* – 2007. – Vol. 37 – P. 171–213.
15. *Maes, M.* Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19 – P. 177–182.
16. *Papakostas, GI., Thase ME.* Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents // *Biol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 62 – P. 1217–1227.
17. *Prica, C., Hascoet M., Bourin M.* Is co-administration of bupropion with SSRIs and SNRIs in forced swimming test in mice, predictive of efficacy in resistant depression? // *Behavioural Brain Research*. – 2008. – Vol. 194. – P. 92–99.
18. *Schatzberg, AF, Nemeroff CB.* The american psychiatric publishing textbook of psychopharmacology (3rd ed.) – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2010. – 1858 p.
19. *Stahl, SM.* Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications (3rd ed.) – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
20. *Stahl, SM.* Essential psychopharmacology: the prescribers guide – UK, Cambridge: Cambridge University Press, 2005
21. *Steru, L., Chermat R., Thierry B., Simon P.* The tail suspension test: a new method for screening antidepressant drugs // *Psychopharmacology*. – 1985. – Vol. 85 – P. 367–370.

Поступила 14.02.2013 г.