

Abstrakt

Poruchy nálady jsou závažná onemocnění, přesto jejich patofyziologie nebyla dostatečně objasněna. Biologické markery, které by zlepšily diagnostiku onemocnění nebo predikci úspěšné farmakoterapie, jsou hledány. Cílem práce bylo zjistit, zda jsou vybrané mitochondriální funkce ovlivněny antidepresivy, stabilizátory nálady a depresivní poruchou. Výzkum vychází z hypotéz poruch nálady a mechanismů účinků antidepresiv, ze zdokonalené monoaminové hypotézy, neurotrofní hypotézy a hypotézy o mitochondriální dysfunkci. Narušená funkce mitochondrií vede k poškození neuronů, které může souviset se vznikem poruch nálady. Účinky antidepresiv a stabilizátorů nálady na mitochondriální funkce mohou být vztaženy k jejich terapeutickým či vedlejším účinkům.

Byly měřeny účinky farmakologicky odlišných antidepresiv a stabilizátorů nálady na mitochondrie izolované ze zvířecích mozků (*in vitro* model). Aktivita izoform monoaminoxidasy (MAO) byla stanovena radiochemicky, aktivity dalších mitochondriálních enzymů spektrofotometricky. Celková aktivita systému oxidační fosforylace byla určena respirometrií s vysokým rozlišením. Metody byly modifikovány pro měření stejných parametrů v krevních destičkách u pacientů s depresivní epizodou a u zdravých kontrol.

Všechna testovaná antidepresiva inhibovala aktivitu MAO, lišila se rozdílnou inhibiční účinností, typem inhibice a specificitou pro izoformy MAO. Stabilizátory nálady aktivitu MAO neovlivňovaly. Všechny testované látky zvýšily nebo neovlivnily aktivitu citrátsyntasy (CS). Aktivita komplexů elektronového transportního řetězce (ETC) byla snížena, nejvýrazněji u komplexů I a IV. Respirační rychlost byla testovanými antidepresivy při vyšších koncentracích inhibována, stabilizátory nálady, olanzapin a ketamin ji téměř neovlivňovaly.

Fyziologická respirace v destičkách depresivních pacientů se nelišila od kontrol; ke snížení došlo po léčbě antidepresivy. Maximální kapacita ETC byla snížena u depresivních pacientů před i po léčbě antidepresivy. Poměr fyziologické respirace k maximální kapacitě respirace byl významně zvýšen před léčbou.

Účinky antidepresiv a stabilizátorů nálady zahrnují výrazné změny aktivity mitochondriálních enzymů. Nejvíce byly ovlivněny MAO, citrátsyntasa, komplexy I a IV a respirační rychlost mitochondrií. Tyto mitochondriální parametry lze proto dále testovat jako potenciální biologické markery poruch nálady, cíle nově vyvíjených antidepresiv nebo prediktory účinnosti farmakologické léčby.