

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**EFFECTUL TRATAMENTULUI CU ANTIPSIHOTICE
ATIPICE ÎN TULBURAREA DEPRESIVĂ**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător științific:
PROF. UNIV. DR. CIOBANU ADELA MAGDALENA**

**Student-doctorand:
BOANTĂ (căs. MANEA) OANA**

**București
2022**

Introducere.....	1
Lista de publicații.....	2
Abrevieri utilizate în text.....	7
PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	9
1.Actualități privind depresia	9
1.1. Considerații generale	9
1.2. Factorii de risc pentru depresie	9
1.3. Etiopatogenia depresiei	10
1.3.1. Ipoteza biochimică	10
1.3.2. Ipoteza neuroendocrină.....	12
1.3.3. Ipoteza stresului	13
1.3.4. Ipoteza inflamației.....	13
1.3.5. Ipoteza neuroanatomică	13
1.3.6. Ipoteza genetică	14
1.3.7. Ipoteza variațiilor sezoniere.....	14
1.3.8. Ipoteza neurotrofică	14
1.3.9. Ipoteza cognitivă	15
1.3.10. Ipoteza corelațiilor nutritive.....	15
1.3.11. Ipoteza dereglării homeostaziei minerale.....	15
2. Studiul experimental al depresiei.....	16
2. 1. Considerații generale	16
2.2. Modele experimentale de depresie	16
2.3. Diagnosticul obiectiv al depresiei la animale(27).....	17
3.Tratamentul depresiei.....	18
3.1. Considerații generale	18
3.2. Tratamentul în episodul depresiv	19
3.3. Tratamentul în depresia rezistentă.....	20
3.3.1. Tratamentul farmacologic.....	20
3.3.2. Tratamentul nonfarmacologic.....	21
CERCETĂRI PERSONALE.....	23
1.Introducere.....	23
2.Obiective	24
2.1.Obiectivul general	24

2.2.Obiectivele specifice	24
3. Metodologie	25
3.1. Inducerea depresiei.....	25
3.2. Controlul depresiei.....	26
3.3. Programul de tratament	26
3.4. Controlul terapiei	27
3.5. Loturi	29
3.6. Analiza statistică.....	30
4. Studiul 1. Efectul tratamentului cu antipsihotice atipice în depresia experimentală	32
4.1. Introducere.....	32
4.2. Obiective	33
4.3. Material și metode	33
4.3.1. Loturi	33
4.3.2. Metode.....	34
4.3.3. Prelucrarea statistică.....	34
4.4. Rezultate	34
4.5. Discuții.....	44
4.6. Concluzii	46
5. Studiul 2. Efectul cotrăamentului cu antipsihotice atipice și antidepresive în depresia experimentală	48
5.1. Introducere	48
5.2. Obiective	49
5.3. Material și metodă	49
5.3.2 Metode.....	49
5.3.3. Prelucrarea statistică.....	50
5.4. Rezultate	50
5.5. Discuții.....	64
5.6. Concluzii	67
6. Studiul 3. Efectul tratamentului cu antipsihotice atipice și al efortului fizic în depresia experimentală	69
6.1. Introducere	69
6.2. Obiective	69
6.3. Material și metode	69
6.3.1. Loturile	69
6.3.2. Metode.....	70

6.3.3.Prelucrarea statistică.....	70
6.4.Rezultate	70
6.5.Discuții.....	85
6.6.Concluzii	87
7. Studiul 4. Efectul cotratamentului cu antipsihotice ,antidepresive și acizi grași omega 3 în depresia experimentală	89
7.1.Introducere	89
7.2.Obiective	90
7.3.Material și metode.....	91
7.3.1.Loturile	91
7.3.2.Metode.....	91
7.3.3.Prelucrarea statistică.....	91
7.4.Rezultate studiul IV	92
7.5.Discuții.....	106
7.6.Concluzii	108
8.Discuții generale.....	110
8.1.Studiile translaționale în depresie	110
8.2. Antidepresivele	111
8.3.Antipsihoticele	112
8.4.Discutarea generală a rezultatelor.....	113
9.Concluzii generale	115
10.Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	116
BIBLIOGRAFIE	117
Anexa.....	128

Lista de publicații

Articole publicate in extenso ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Manea O**, Bidian C, Moldovan R, Iliuță FP, Buduru AM, Mîrza TV, Manea M. Effect of paliperidone treatment and exercise in experimental depression. Health, Sports & Rehabilitation Medicine, 2019; 20(3):110-116.<http://doi.org/10.26659/pm3.2019.20.3.110>.(articol cuprins în studiul 3)
2. **Manea O**, Bidian C, Moldovan R, Iliuță FP, Buduru AM, Mîrza TV, Manea M. The effect of paliperidone treatment and exercison the memory and learning ability in experimental depression. Health, Sports & Rehabil Med. 2019; 20(4):150-154. <https://doi.org/10.26659/pm3.2019.20.4.150>. (articol cuprins în studiul 3)
3. **Manea O**, Bidian C, Moldovan R, Iliuță FP, Buduru AM, Mîrza TV, Manea M, Ciobanu AM. The effect of combined antipsychotic antidepressant treatment in experimental depression Health Sports & Rehabilitation Medicine 2020,21,3,155-162. <https://doi.org/10.26659/pm3.2020.21.3.155> (articol cuprins în studiul 2 și 4).

PARTEA GENERALĂ – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1.Actualități privind depresia

1.1 Considerații generale

Depresia este considerată o tulburare psihică, care ocupă un loc important atât printre afecțiunile psihiatrice, cât și printre cele non-psihiatrice.

Organizația Mondială a Sănătății estimează că depresia afectează circa 121 milioane de oameni și că în anul 2020 va ocupa locul doi ca prevalență , după bolile cardiovasculare. (1,2,3)

Boala poate apare în orice perioadă a vieții, la copii, adulți, vârstnici. Prevalența este de 10-25%, pentru femei și de 5-12%, pentru bărbați. Debutul tulburării depresive majore este în proporție de 50% între 20 și 50 de ani, cu o medie de debut la 40 ani. Datele recente semnaleză o scădere a debutului, chiar la 20 ani. După 50-65 de ani, rata depresiei este egală la cele două genuri.

Grupurile populaționale cele mai afectate sunt cele active socioprofesional. (4)

Depresia majoră se asociază cu un procent ridicat de mortalitate prin suicid, în proporție de 10-15%. (5)

1.2. Factorii de risc pentru depresie

Au fost identificați o serie de factori de risc depresogeni: episoadele depresive în antecedentele personale și heredocolaterale, tentativele de suicid în antecedente, genul feminin: este de 3 ori mai frecventă la femei, decât la bărbați, debutul sub 40 de ani, durerile cronice nespecifice, perioada postpartum, cu o incidență de 10-20% la femei, tulburările de somn, comorbiditățile somatice: bolile cardiovasculare, bolile cerebrovasculare, cancerul, boala Parkinson, boala Alzheimer, artrita reumatoidă, psoriazisul, scleroza multiplă, diabetul zaharat de tip 2, tulburările de bioritm, sindromul metabolic (12-36%), lipsa suportului social, instabilitatea ocupațională, evenimentele negative de viață recente: decesul partenerului, accidentele, divorțul, fumatul, consumul de alcool și substanțe psihoactive (28-40%), inactivitatea fizică, sedentarismul, obezitatea, medicația cu proprietăți depresogene, preparate cardiovasculare: rezerpina, propranololul, metildopa, clonidina, digitala, diureticele tiazidice;, preparate hormonale: contraceptive hormonale orale, steroizi anabolizanți, corticosteroizi, psihotropice: benzodiazepine, neuroleptice, antiinflamatoarele nesteroidiene, imunomodulatoarele: interferonul. (4,6,7,8)

1.3. Etiopatogenia depresiei

În etiopatogenia depresiei au fost incriminați numeroși factori depresogeni: anatomici, neuromediatorii, endocrini, neurotrofici, inflamatori, genetici, psihosociali, nutriționali, sezonieri. (4,7,9,10,11)

Ipoteza biochimică susține că în etiopatogenia depresiei au fost implicate o serie de molecule mici neurotransmițătoare, pe baza studiilor pe animale, a cercetărilor biologice și datelor postmortem, a celor de identificare a mecanismelor de acțiune a substanțelor antidepressivă și de evaluare a metaboliților neurotransmițătorilor.

Ipoteza neuroendocrină se bazează pe activarea/inhibarea unor axe neuroendocrine, inițiată de la nivelul, hipotalamusului mijlociu:

- hiperactivitatea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (HHCSR), cu secreție crescută de cortizol
- diminuarea activității axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian (HHTi), cu secreție scăzută de hormoni tiroidieni
- diminuarea activității axului hipotalamo-hipofizo-gonadic (HHGn) cu secreție scăzută de estrogeni sau testosteron
- diminuarea secreției de hormon hipofizar somatotrop (STH)

anomalii endocrine: ale ritmului circadian pentru melatonină, prolactină.
(7,9,12,13,14)

Ipoteza stresului susține că în depresie au fost implicați o serie de agenți stresori psihosociali și fizici, care pot cauza răspunsuri fiziologice, biochimice oxinitrozative (stresul oxinitrozativ), comportamentale și strategii de control.

Depresia a fost asociată mai ales cu stresul psihic și psihosocial: stresul posttraumatic, stresul viitorului, stresul de supra sau subsolicitare, stresul somatopsihic și psihosomatic. (5,10,15,16,17)

Ipoteza inflamației descrie asocierea depresiei cu creșterea susceptibilității la infecții și activarea imunitară se bazează pe:

- hipersecreția de citokine proinflamatoare: IL-1, IL-8, IL-6, IL-10, TNF- α , INF- α ;
- secreția de proteine de fază acută: CRP;
- secreția de substanță P, COX-2, PG-E2, lipoperoxizi, sfinngomielină Z.

Mecanismul inflamator depresogen este asociat cu hiperactivitatea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (4,7,8,18)

Ipoteza neuroanatomică susține că depresia a fost asociată cu o serie de structuri și 2 circuite neuroanatomice importante: circuitul cortico-talamo-limbic, care include cortexul prefrontal, talamusul mediodorsal, sistemul limbic, amigdala și cortexul hipocampic; și circuitul cortico-talamo-pallido-striato-limbic, care include cortexul prefrontal, talamusul mediodorsal, globus pallidus, corpii striați și complexul hipocampo-amigdalian. (7,19,20)

Ipoteza genetică consideră că factorii genetici au fost implicați în depresie, cu pondere diferită, pe baza unor studii familiale pe gemeni monoziгоți și dizigoți și a unor studii de adopțiune. În boala bipolară au fost evidențiate câteva regiuni genomice asociate: genele JAM3 (cromozom 11q25), SLC39A3 (cromozom 19p13.3), ANK3(cromozom 10q21), CACNA1C (cromozom 12p13.3), DGKH (cromozom 13q14). (5) În genetica depresiei unipolare, principala genă- candidat implicată este: CREB1 (cromozomul 15q25). (5)

Ipoteza variațiilor sezoniere susține că Sindroamele depresive au fost asociate cu lipsa expunerii la soare și sezonul de iarnă, implicația factorilor sezonieri și meteorosensibilitatea fiind mai accentuată la femei. (21,22)

Ipoteza neurotrofică se bazează pe datele privind neurodegenerența cauzată de diminuarea factorilor neurotrofici: BDNF-brain-derived neurotrophic factor, eritropoetina, hormonul hipofizar de creștere, GDNF-glia cell line derived neurotrophic factor, care afectează hipocampul la nivelul ariei CA3 determinând atrofia, cu scăderea plasticității sinapselor, scăderea neurogenezei și glicogenezei. (7,23,24,25)

Ipoteza cognitivă consideră depresia ca o tulburare cognitivă de autopercepție negativă, percepție ostilă negativă a lumii exterioare prezente și viitoare, care determină comportamente autorestrictive, cu deficit cognitiv și emoțional. (7,16,27)

Ipoteza corelațiilor nutritive atribuie apariția depresiei unui deficit nutrițional vitaminic (vitamina D, vitaminele B₂, B₆ și B₁₂, acidul folic), acizii grași omega 3 și triptofan. (9,23) Ipoteza dereglării homeostaziei minerale asociază depresia cu excesul de Zn, Al, Pb, Hg cu rol neurotoxic, asupra hipocampului. (9,28)

2. Studiul experimental al depresiei

2.1. Considerații generale

Depresia a fost studiată pe o serie de modele animale de rozătoare (șoareci și șobolani) și primare. Majoritatea studiilor s-au efectuat pe șobolani, având în vedere: condițiile de vivarium adecvate și riguros controlate, durata medie de viață și corespondența cu vârsta umană (2 ani corespunde la șobolani, vârstei umane de 60 ani), caracteristicile temporare ontogenetice ale dezvoltării cerebrale, sistemul nervos mai simplu, omogenitatea genetică,

monitorizarea factorilor de risc, comportamentul locomotor și psihoemoțional mai ușor de interpretat, posibilitatea unui număr mare de intervenții. (9,29,30,31)

Modele experimentale de depresie se împart în *modele de animale selectate genetic*(9,32): șobolani Wistar-Kyoto, șobolani linia Flinders, șobolani cosanguini Fawn-Hooded, șobolani comportamental anxioși, șobolani spontan hipertensivi, șobolani linia Floripa H și L, șobolani Lewis, șobolani cu neajutorare congenitală și *modele pe animale cu depresie indusă* (9,31,33,34): Din care remarcăm, depresia indusă *chirurgical* prin: bulbectomie olfactivă, leziuni traumatice cerebrale, ocluzia arterei cerebrale mijlocii, autostimulare intracraniană și depresia indusă *farmacologic* prin: administrare de depresogene ca dexametazon, rezerpină, aldosteron, endotelină I, delta (9)-tetrahidrocannabinol, corticosteron, nanoparticule de dioxid de titan, sevraj de droguri, proceduri de stres acut și cronic prin:, izolare socială și maternă, imobilizare, traumatisme, deprivare de somn, stres conflictual, stres impredictibil, necontrolabil, wheel-lock model, inducere de tumori.

2.3. Diagnosticul obiectiv al depresiei la animale (27)

La șobolan se utilizează mai multe teste specifice:

- testul cu sucroză pentru anhedonie (hiposensibilitate la stimuli olfactivi-simptom major de depresie la șobolan)
- testul de suspensie a cozii, pentru activitatea antidepresivă
- testul Open-Field, pentru emotivitate și activitatea locomotorie involuntară

testul labirintului cu apă Morris, pentru învățarea motorie și memorie.

3. Modelele neurobiologice de depresie utilizate în teză

3.1. Modelul de depresie indusă prin administrarea de Rezerpină

Rezerpina a fost utilizată ca și agent farmacologic inductor de depresie .Rezerpina este alcaloidul principal extras din rădăcina plantei *Rauwolfia serpentina* ,originară din India, Indonezia, Ceylon, Malaezia, Africa Centrală, America Centrală și de Sud .Are acțiune preponderent centrală tranchilizantă, antidepresivă, dar și periferică, de dereglare a metabolismului monoaminelor biogene endogene :noradrenalina, dopamina și serotonina. Efectul tranchilizant apare după 40-60 minute de la administrare.Administrarea de durată are efecte cumulative,antipsihotice.

Utilizarea Rezerpinei sub forma diferitelor preparate (Raunervil⁺,Rausedyl^R,Reserpin^R Serpasil^R) în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale este limitată de starea de depresie intensă pe care o poate produce. Este recomandată doar în psihozeleacompaniate de

hipertensiune. Observația stă la baza utilizării Rezerpinei în scop experimental, pentru inducerea depresiei.

Depresia a fost indusă prin metoda farmacologică cu Rezerpină (DIR) administrată 1mg/kgcorp/24h i.p. 4 zile (42,43)

2. CERCETĂRI PERSONALE

1. Obiective

1.1. Obiectivul general

Studiu, pe un model experimental de depresie indusă la șobolan, a efectelor: unor antipsihotice atipice, a augmentării tratamentului cu antidepresive, asociate cu antipsihotice atipice, a cotrămentului cu antidepresive, și antipsihotice atipice și cu acizi grași polinesaturați Omega-3, tratamentului cu antipsihotice atipice asociate cu antidepresive și efortul fizic.

1.2. Obiectivele specifice

Efectele terapiei vor fi urmărite asupra: comportamentului motor și explorator, comportamentului emoțional, învățării motorii și memoriei.

2. Metodologia generală

Studiile au fost efectuate pe șobolani albi de gen masculin, rasa Wistar, în vârstă de 4 luni, cu greutate de 200-250 grame, proveniți din Biobaza Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca.

Animalele au fost menținute pe toată durata studiilor în condiții de vivarium adecvate: temperatură, umiditate, iluminare, alimentație și hidratare.

Calendarul cercetării pe obiective, zile(T) și metode de studiu, a cuprins:

2.1. Inducerea depresiei

Rezerpina a fost utilizată ca și agent farmacologic inductor de depresie. Rezerpina este alcaloidul principal extras din rădăcina plantei *Rauwolfia serpentina*. Are acțiuni preponderent centrală tranchilizantă, antidepresivă, dar și periferică, de dereglare a metabolismului monoaminelor biogene endogene :noradrenalina, dopamina și serotonina. Efectul tranchilizant apare după 40-60 minute de la administrare. Administrarea de durată are efecte cumulative, antipsihotice.

Depresia a fost indusă prin metoda farmacologică cu Rezerpină (DIR) administrată 1mg/kgcorp/24h i.p. 4 zile (42,43)

2.2. Controlul depresiei

Testul Tail Suspension (TST)(*testul de suspensie al cozii*) adaptare pentru șobolan, a fost utilizat pentru controlul depresiei (44).

Testul de suspensie a cozii este unul dintre cele mai utilizate teste de evaluare a activității de tip antidepresiv la rozătoare. Testul se bazează pe faptul că animalele supuse la un stres pe termen scurt, din care nu pot scăpa, fiind suspendate de cozi, vor adopta o poziție imobilă. Imobilitatea este definită ca absența mișcărilor voluntare și include balansul pasiv.

Durata testului a fost de 6 minute, timpul de imobilizare fiind înregistrat cu un cronometru. După mișcările (încercările) inițiale de a scăpa, șobolanul suspendat adoptă o poziție imobilă, alternând cu perioade de agitație. Durata totală a imobilizării este calculată ca fiind timpul în care forța mișcării animalului este sub un prag prestabilit.

Dacă un animal își ridică coada, este tras de ea înapoi încet și se continuă testul. Șobolanii, care își ridică coada pentru mai mult de 20% din durata de testare (72 sec), sunt eliminați din evaluarea finală. Valorile se exprimă în secunde.

Interpretare: prelungirea timpului de suspensie semnifică anxietatea și depresia animalului.

2.3. Programul de tratament

-monoterapia cu antipsihotice 14 zile, quetiapina(QUE):5mg/kg corp/24 h i.p., aripiprazol(ARI):1,5mg/kg corp/24h i.p., paliperidonă(PALI):0,5mg/kg corp/24 h i.p.

- cotratamentul cu antipsihotice și antidepresive 14 zile QUE 5mg/kg corp/24h i.p.+Agomelatină(AGO) 1mg/kg corp/24 h i.p., ARI 1,5 mg/kg corp/24h i.p.+Escitalopram (ESC) 0,5 mg/kg corp/24 h i.p.

- tratamentul cu antipsihotice și efort fizic prin proba de înot ,timp de 14 zile QUE 5mg/kg corp/24 h i.p.+efort, ARI 1,5 mg/kg corp/24h i.p.+efort, PALI 0,5mg/kg corp/24 h i.p.+efort

- cotratamentul cu antipsihotice, antidepresive și acizi grași omega 3(AG omega 3) ,timp de 14 zile administrat prin gavaj orofaringian ,timp de 14 zile QUE 5mg/kg corp/24h i.p.+AGO 1mg/kg corp/24 h i.p.+AG omega 3 30mg/kg corp/24 h gavaj, ARI 1,5 mg/kg corp/24h i.p.+AGO 1mg/kg corp/24h i.p. +AG omega 30mg/kg corp/24 h gavaj, QUE 5mg/kg corp/24h i.p.+ ESC 0,5 mg/kg corp/24 h i.p. + AG omega 3 30mg/kg corp/24 h gavaj, ARI 1,5 mg/kg corp/24h i.p. + ESC 0,5 mg/kg corp/24 h i.p.+AG omega3 30mg/kg corp/24 h gavaj (45)

2.4. Controlul terapiei

a. Testul Open Field (OFT) (după Denenberg și Whimby, 1963), pentru testarea mobilității involuntare: comportamentul locomotor spontan, hiperactivitatea comportamentul explorativ în spațiu deschis și anxietatea indusă. (45)

Este un test utilizat la rozătoarele de laborator și destinat pentru măsurarea răspunsurilor comportamentale: emotivitatea, activitatea motorie spontană, hiperactivitatea și comportamentul exterior în spațiu deschis. De asemenea, testul este utilizat pentru măsurarea anxietății. În spațiul experimental iluminat cu 300W, câmpul deschis, dar delimitat, acționează în același timp ca un stimul anxiogen, proba fiind pentru măsurarea anxietății induse pe baza activității locomotorii și a comportamentului explorator la animale.

Testul de emotivitate și motilitate s-a efectuat în cilindrul open field (după Denenberg și Whimby, 1963) (45). Spațiul de explorare a fost cilindric, cu raza de 50 cm, înălțimea 100 cm, durata probei fiind de 3 minute.

Indicatorii monitorizați au fost emotivitatea și motilitatea. Emotivitatea a fost calculată pe baza scorului emoțional (SE): suma micțiunilor și defecațiilor exprimate în valori absolute. Motilitatea spontană a fost calculată pe baza scorului de motilitate (SM): suma trecerilor/deplasărilor ("crossing") dintr-un sector în altul și al cabrărilor/ridicărilor în două labe ("rearings").

Interpretarea indicatorilor: creșterea numărului micțiunilor și defecațiilor este considerat un indicator de emotivitate. Creșterea motilității spontane este considerată un indicator al lipsei de anxietate.

b. Testul Morris pentru testarea învățării motorii spațiale și a memoriei (46)

Testul Water Maze Morris (WMM) (testul labirintului Morris în apă) (după Morris 1981)(46)

Labirintul cu apă Morris este un cilindru metalic cu diametrul de 62 de centimetri și înălțime de 49 de centimetri, împărțit în patru cadrane, denumite A,B,C,D. Dispozitivul se umple cu apă, iar prin adăugarea de caolin apa devine tulbure, împiedicând vizualizarea sub apă. Într-unul din cadrane (D), se introduce o platformă imediat sub suprafața apei (2cm), dar care nu poate fi vizualizată de animalul de experiență, apa fiind tulbure, prin prezența caolinului. Temperatura apei este menținută la 25-27 °C. Experimentul durează 4 zile, 3 zile fiind de antrenament iar a 4-a zi este de testare.

Ziua a patra este ziua de testare. Se înlătură platforma din cadranul D. Fiecare animal de experiență este supus unei singure testări, cu durata de 1 minut, fiind lansat din cadranul ce urmează ultimului cadran de antrenament din ziua precedentă. Se notează timpul scurs

până când animalul ajunge în cadranul D, notat ca și timp de latență, precum și timpul total, din cele 60 de secunde, petrecut în cadranul D, în căutarea platformei. Se cuantifică, deasemenea, numărul de ture complete pe care animalul le realizează în cadranul D, în jurul locului în care s-a aflat platforma.

2.5. Loturi

L I-animale martor –control la care se administrează ser fiziologic 5ml/kg corp/14 zile

L II-animale cu depresie indusă cu rezerpină (DIR)

L III-animale DIR +QUE

L IV-animale DIR + ARI

L V-animale DIR + PALI

LVI-animale DIR+QUE+AGO

LVII-animale DIR+QUE+ESC

LVIII-animale DIR+ARI+AGO

L IX-animale DIR+ARI+ESC

LX-animale DIR+QUE+efort

LXI-animale DIR+ARI+efort

LXII-animale DIR+PALI+efort

LXIII-animale DIR+QUE+AGO+AG omega 3

LIV-animale DIR+ARI +AGO+AG omega3

LXV-animale DIR+QUE+ESC+AG omega 3

LXVI-animale DIR+ARI+ESC+AG omega 3

2.6. Analiza statistică

Au fost calculate elemente de statistică descriptivă datele fiind prezentate utilizând indicatori de centralitate ,localizare și distribuție.

Pentru analiza statistică a datelor, în cazul datelor cu distribuție normală s-a utilizat testul Student pentru probe independente, variațiile fiind testate cu testul Levene pentru variație. Pentru testarea distribuției normale s-a folosit testul Kolmogorov-Smirnov. În cazul valorilor neuniform distribuite, testul Student a fost înlocuit cu testul neparametric Mann-Whitney(U), pentru două probe neperechi.

Pragul de semnificație pentru testele folosite a fost $\alpha=0,05(5\%)$, astfel:

- $0,01 < p < 0,05$ -diferență statistic semnificativă;
- $0,001 < p < 0,01$ - diferență statistic foarte semnificativă;
- $p < 0,001$ - diferență înalt semnificativă;

- $p > 0,05$ - diferență statistic nesemnificativă.

Pentru decelarea corecției dintre două variabile cantitative continue, cu distribuție normală (uniformă) s-a utilizat coeficientul de corelație Bravais-Pearson (r). În cazul variabilelor cu distribuție neuniformă, s-a utilizat coeficientul de corelație al rangurilor Spearman (ρ). Analiza coeficienților de corelație s-a efectuat utilizând regula lui Colton. Astfel, pornind de la proprietățile coeficientului de corelație care spun că acesta este un număr cuprins între -1 și 1 și că ”intensitatea” relației liniare între cele două variabile va fi cu atât mai mare cu cât coeficientul de corelație se apropie de 1 în valoare absolută, Colton (1974)(47), a sugerat următoarele reguli empirice privind interpretarea coeficientului de corelație:

- corelație slabă/nulă, dacă $r \in [-0,25, +0,25]$ - notat*
- corelație acceptabilă, dacă $r \in [+0,25, +0,5] \cup [-0,5, -0,25]$ -notat**
- corelație bună , dacă $r \in (+0,5, +0,75] \cup [-0,75, -0,5)$ -notat***
- corelație foarte bună ,dacă $r \in (+0,75, +1] \cup [-1, -0,75)$ -notat****

Au fost calculate elemente de statistică descriptivă, datele fiind prezentate utilizând indicatori de centralitate, localizare și distribuție.

3. Studiul 1.Efectul tratamentului cu antipsihotice atipice în depresia experimentală

3.1 Obiective

Ne-am propus să studiem pe un model experimental de depresie indusă, la șobolan efectele unor antipsihotice atipice din generația a II-a – Quertiapina, Aripiprazolul și Paliperidona – asupra comportamentului emoțional și locomotor și învățării motorii și capacității de învățare și controlul acesteia.

3.2.Material și metode

3.2.1.Loturi

Loturile au fost compuse din câte 10 șobolani albi, masculi, rasa Wistar cu greutatea de 150-200 grame, loturile I, II, III, IV, V conform precizărilor la capitolul 2.3.

3.2.2.Metode

1)Inducerea depresiei s-a efectuat conform protocolului experimental, capitolul 2, subcapitolul 2.1.;

2)Determinarea depresiei și anxietății prin TST, conform subcapitolului 2.2., capitolul 2;

3)Determinarea emotivității și activității locomotorii spontane prin OFT, conform subcapitolului 2.4.,capitolul 2;

4)determinarea capacității de învățare motorie și memoriei pe baza testului WMM, conform subcapitolului 2.4.,capitolul 2;

3.2.3.Prelucrarea statistică

Prelucrarea statistică s-a făcut conform procedeelelor descrise la subcapitolul 2.6 capitolul 2 ”Metodologie generală”.

3.4 Rezultate

3.4.1. Testul de suspensie al cozii (Tabelul I, Figura 1)

La analiza statistică a valorilor *testului de susținere a cozii (TST)*, au fost observate: luând în considerare cele 5 loturi *de șobolani* studiate, la momentul T_0 – lipsa unor diferențe statistic semnificative între loturi ($p > 0,05$), la momentele T_{14} și T_{30} – statistic intens semnificative între cel puțin două dintre loturi ($p < 0,001$), luând în considerare cele 3 *momente de timp* studiate, la lotul I – lipsa unor diferențe statistic semnificative între momentele de timp studiate ($p > 0,05$), la loturile II, III, IV și V – diferențe statistic intens semnificative între cel puțin două dintre momentele de timp ($p < 0,001$).

La analiza statistică a valorilor TST, au fost observate pentru *probe neperechi*: la momentul T_0 – lipsa unor diferențe statistic semnificative între loturi ($p > 0,05$), la momentul T_{14} – diferențe statistic semnificative între loturile III-IV ($p < 0,05$) și diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, I-V, II-III, II-IV, III-V, IV-V ($p < 0,001$), la momentul T_{30} – diferențe statistic semnificative între loturile III-V ($p < 0,05$) și diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, I-V, II-III, II-IV, II-V, III-IV, IV-V ($p < 0,001$).

La analiza statistică a valorilor TST, au fost observate pentru *probe perechi*: la lotul I – lipsa unor diferențe statistic semnificative între momentele de timp ($p > 0,05$), la lotul II – diferențe statistic foarte semnificative între T_0 - T_{14} , T_{14} - T_{30} ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între T_0 - T_{30} ($p < 0,001$), la lotul III – diferențe statistic intens semnificative între T_0 - T_{14} , T_0 - T_{30} , T_{14} - T_{30} ($p < 0,001$), la lotul IV – diferențe statistic foarte semnificative între T_0 - T_{14} , T_0 - T_{30} , ($p < 0,01$), la lotul V – diferențe statistic semnificative între T_{14} - T_{30} ($p < 0,05$), diferențe statistic foarte semnificative între T_0 - T_{30} ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între T_0 - T_{14} ($p < 0,001$).

3.4.2. Testul Open-Field (Tabelele II a,II b,III,IV, Figurile 2 și 3)

La analiza statistică a valorilor *testului Open Field – scor emotivitate*, luând în considerare cele 4 loturi *de șobolani* studiate (fără lotul martor) au fost observate diferențe statistic semnificative între loturi la momentul T_0 ($p < 0,05$) și diferențe statistic intens semnificative între loturi la momentele T_{14} și T_{30} ($p < 0,0001$).

La analiza statistică a valorilor *testului Open Field – scor motilitate*, luând în considerare cele 4 loturi *de șobolani* studiate (fără lotul martor) au fost observate diferențe statistic intens semnificative între loturi la momentele T_0 , T_{14} și T_{30} ($p < 0,0001$).

La analiza statistică a valorilor *testului Open Field pentru probe neperechi*, au fost observate pentru:

Scorul de emotivitate: la momentul T_0 – diferențe statistic semnificative între loturile I-III, II-III, III-IV, III-V ($p < 0,05$), la momentul T_{14} – diferențe statistic foarte semnificative între loturile III-V ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-IV, I-V, II-III, II-V, III-IV, IV-V ($p < 0,001$), la momentul T_{30} – diferențe statistic semnificative între loturile I-II, III-IV ($p < 0,05$), diferențe statistic foarte semnificative între loturile I-V ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între loturile I-IV, II-IV, III-IV, IV-V ($p < 0,001$).

Scorul de motilitate: la momentul T_0 – diferențe statistic intens semnificative între loturile I-III, I-IV, II-III, II-IV, III-V, IV-V ($p < 0,001$), la momentul T_{14} – diferențe statistic foarte semnificative între loturile III-IV ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-IV, I-V, II-III, II-IV, III-V, IV-V ($p < 0,001$), la momentul T_{30} – diferențe statistic semnificative între loturile III-IV ($p < 0,05$), diferențe statistic foarte semnificative între loturile I-V, II-III ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, II-V, III-V, IV-V ($p < 0,001$).

La analiza statistică a valorilor *testului Open Field pentru probe perechi (T_0-T_{14} , T_0-T_{30} , $T_{14}-T_{30}$)*, au fost observate pentru:

Scorul de emotivitate: la lotul II – diferențe static semnificative între T_0-T_{30} și $T_{14}-T_{30}$ ($p < 0,05$) și diferențe statistic intens semnificative între T_0-T_{14} ($p < 0,001$), la lotul III – lipsa unor diferențe static semnificative între cele 3 momente de timp ($p > 0,05$), la lotul IV – diferențe statistic foarte semnificative între T_0-T_{14} ($p < 0,05$) și diferențe statistic intens semnificative între T_0-T_{30} ($p < 0,001$), la lotul V – diferențe statistic intens semnificative între T_0-T_{14} și T_0-T_{30} ($p < 0,001$).

Scorul de motilitate: la lotul II – diferențe static intens semnificative între T_0-T_{14} , T_0-T_{30} și $T_{14}-T_{30}$ ($p < 0,001$), la lotul III – diferențe statistic foarte semnificative între T_0-T_{14} și T_0-T_{30} ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative între $T_{14}-T_{30}$ ($p < 0,001$), la lotul

IV – diferențe static intens semnificative între T_0 - T_{14} , T_0 - T_{30} și T_{14} - T_{30} ($p < 0,001$), la lotul V – diferențe statistic semnificative între T_{14} - T_{30} ($p < 0,05$) și diferențe statistic foarte semnificative între T_0 - T_{14} și T_0 - T_{30} ($p < 0,01$).

Analiza statistică de corelație între valorile testului de susținere a cozii și scorurile de emotivitate (SE) și motilitate (SM) a arătat: la momentul T_{14} - corelație negativă acceptabilă cu SM la lotuV ($p > 0,05$), iar la momentul T_{30} - corelație negativă foarte bună cu SE la lotul II ($p < 0,01$), corelație negativă bună cu SE la loturile III și V ($p < 0,05$), corelație pozitivă acceptabilă cu SM la loturile III și V ($p > 0,05$).

La analiza statistică a valorilor *testului Morris*, au fost observate:

luând în considerare cele 4 loturi *de șobolani* studiate (fără lotul martor) în perioada de învățare la momentele T_{14} și T_{30} - diferențe statistic intens semnificative între cel puțin două dintre loturi ($p < 0,001$) luând în considerare cele 4 loturi *de șobolani* studiate (fără lotul martor) în perioada de control la momentele T_{14} și T_{30} - diferențe statistic intens semnificative între cel puțin două dintre loturi ($p < 0,001$).

3.4.3. Testul Morris (Tabelul V, Figura 4)

La analiza statistică a valorilor testului Morris în perioada de învățare, au fost observate pentru *probe neperechi*: la momentul T_{14} – diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, I-V, II-IV, III-IV, IV-V ($p < 0,001$) și diferențe statistic foarte semnificative între loturile II-V, III-V ($p < 0,01$), la momentul T_{30} – diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, I-V, II-V, III-V, IV-V ($p < 0,001$), diferențe statistic foarte semnificative între loturile II-IV ($p < 0,01$) și diferențe statistic semnificative între loturile II-III ($p < 0,05$).

La analiza statistică a valorilor testului Morris în perioada de control, au fost observate pentru *probe neperechi*: la momentul T_{14} – diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, I-V, II-IV, II-V, III-V, IV-V ($p < 0,001$), la momentul T_{30} – diferențe statistic intens semnificative între loturile I-II, I-III, I-IV, I-V, II-IV ($p < 0,01$), diferențe statistic foarte semnificative între loturile II-III, II-V ($p < 0,05$) și diferențe statistic semnificative între loturile IV-V ($p < 0,05$).

La analiza statistică a valorilor testului Morris, au fost observate pentru *probe perechi între T_{14} - T_{30}* – în perioada de învățare, diferențe statistic intens semnificative pentru lotul V ($p < 0,001$) iar în perioada de control diferențe statistic foarte semnificative pentru lotul II ($p < 0,01$) și diferențe statistic intens semnificative pentru lotul V ($p < 0,001$).

La analiza statistică a valorilor testului Morris, au fost observate pentru *probe perechi între perioada de învățare și perioada de control*: pentru lotul II – diferențe statistic

foarte semnificative ($p < 0,01$) la momentele T_{14} și T_{30} , iar pentru loturile III, IV și V – diferențe statistic intens semnificative ($p < 0,001$) la momentele T_{14} și T_{30} .

3.5. Concluzii

1. Modelul experimental de depresie indusă cu rezerpină se caracterizează prin creșterea emotivității și anxietății, creșterea emotivității și scăderea activității locomotorii, scăderea capacității de învățare și capacității de memorare.

2. Administrarea de QUE la animalele depresive determină, față de animalele depresive netratate creșteri ale emotivității, creșterea activității locomotorii exploratorii, creșterea capacității de învățare și capacității de memorare.

3. Administrarea de ARI la animalele depresive determină, față de animalele depresive netratate creșteri ale emotivității, scăderi ale emotivității, creșterea capacității de învățare și capacității de memorare.

4. Administrarea de PALI la animalele depresive determină, față de animalele depresive netratate, scăderi ale emotivității și anxietății, creșteri ale motilității involuntare și creșteri ale capacității de învățare și ale capacității de memorare.

5. Administrarea de AP atipice la animale cu depresie experimentală influențează semnificativ procesul de învățare și control, valorile fiind maxime după tratamentul cu PALI și ARI.

4. Studiul 2. Efectul cotrătratamentului cu antipsihotice atipice și antidepressive în depresia experimentală

4.1. Obiective

Obiectivul studiului a fost urmărirea pe un model experimental de depresie indusă la șobolan efectul cotrătratamentului AGO și ARI asupra comportamentului emoțional și motor explorator și învățării motorii și memoriei.

4.2. Material și metodă

4.2.1. Loturile I, II, III, IV, VI, VII, VIII, IX la care s-a administrat rezerpina ca preparat Reserpinum Sigma, QUE ca preparat Seroquel^R, Astra Zeneca^R UK Limited, AGO ca preparat Valdoxan produs de Les Laboratoires Servier, ESC ca preparat Ciprallex produs de Lundbeck-koncernen

4.2.2 Metode

1) Inducerea depresiei s-a efectuat conform protocolului experimental, capitolul 2, subcapitolul 2.1.; Determinarea anxietății prin TST, conform subcapitolului 2.2. capitolul 2;

3)determinarea emotivității și activității locomotorii spontane prin OFT, conform subcapitolului 2.4., capitolul 2;

4)determinarea capacității de învățare motorie și memoriei pe baza testului WMM, conform subcapitolului 2.4.,capitolul 2;

4.2.3.Prelucrarea statistică

Prelucrarea statistică s-a făcut conform procedeelelor descrise la subcapitolul 3.6 capitolul 3 ”Metodologie generală”.

4.3.Rezultate

4.3.1 Efectul administrării de Quetiapină și Agomelatină în depresia experimentală

La lotul VI, cu depresie experimentală indusă cu rezerpină, cotratamentul cu QUE și AGO determină: la TST față de lotul III, tratat cu QUE, scăderi foarte semnificative ale valorilor în T_{14} și T_{30} , față de valorile inițiale; la OFT scorul de emotivitate ,față de lotul III tratat cu QUE scăderi foarte semnificative ale valorilor în T_{14} și T_{30} și în aceleași momente, față de valorile inițiale; la OFT scorul de motilitate ,creșteri foarte semnificative în T_{14} față de lotul tratat cu QUE și în momentele T_{14} și T_{30} , față de valorile inițiale; la testul Morris pentru învățare ,față de lotul III ,tratată cu QUE scăderi foarte semnificative ale valorilor în T_{14} și T_{30} , și creșteri semnificative în T_{14} și T_{30} față de martor; la testul Morris pentru controlul învățării , scăderi foarte semnificative în T_{30} și față de lotul martor T_{14} și T_{30} ;

Față de lotul II în depresia indusă (DIR) și netratat cotratamentul QUE și AGO determină: la TST: creșteri foarte semnificative ale valorilor în T_{14} ; la OFT scor emotivitate : scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentul T_{14} și T_{30} ; la OFT scor motilitate : scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentul T_{14} și T_{30} ; la testul Morris pentru învățare : scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentul T_{14} și T_{30} ; la testul Morris pentru controlul învățării : scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentul T_{14} și T_{30} ;

4.3.2. Efectul administrării de Quetiapină și Escitalopram în depresia experimentală

La lotul III cu depresie experimentală indusă cu rezerpină, cotratamentul cu QUE și ESC determină: la TST, față de lotul tratat cu QUE, scăderi semnificative ale valorilor în momentul T_{14} și T_{30} și creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile inițiale; la OFT scorul de emotivitate, față de lotul tratat cu QUE scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentul T_{14} și T_{30} și în momentul T_{30} față de valorile inițiale; la OFT, scorul de motilitate, față de lotul tratat cu QUE creșteri foarte semnificative ale valorilor la T_{30} și în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile inițiale; la testul Morris pentru învățare, față de lotul tratat cu QUE scăderi foarte semnificative în momentele T_{14} și T_{30} și creșteri semnificative față de martori în momentele T_{14} și T_{30} ; la testul Morris pentru

controlul învățării, față de lotul tratat cu QUE scăderi foarte semnificative în T₁₄ și T₃₀ și scăderi semnificative față de martori în momentul T₁₄.

Față de lotul II cu depresie indusă și netratat, cotratementul QUE și ESC determină: la TST scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀; la OFT -scor emotivitate scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀; la OFT -scor motilitate scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀; la testul Morris –scor învățare scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀; la testul Morris pentru controlul învățării scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄;

4.3.3. Efectul administrării de Aripiprazol și Agomelatină în depresia experimentală
La lotul VIII cu depresie experimentală indusă, cotratementul cu ARI+AGO determină: la TST, față de lotul IV tratat cu ARI, scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀ și creșteri foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀; la OFT –scorul de emotivitate ,față de lotul IV scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀ și în aceleași momente, față de valorile inițiale; la OFT-scorul de motilitate ,față de lotul IV creșteri foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀ și în aceleași momente față de valorile inițiale; la testul Morris pentru învățare, față de lotul IV scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀ și creșteri foarte semnificative în aceleași momente, față de martori; la testul Morris pentru controlul învățării, față de lotul IV scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀ și în aceleași momente, față de martori;

Față de lotul II cu depresie indusă ,cotratementul ARI+AGO determină: la TST ,scăderi foarte semnificative la T₃₀; la OFT scor emotivitate IV scăderi foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și T₃₀; la OFT scor motilitate, creșteri foarte semnificative ale valorilor în T₁₄ și scăderi semnificative ale valorilor în T₃₀; la testul Morris pentru învățare, scăderi foarte semnificative în T₁₄ și T₃₀; testul Morris pentru controlul învățării, scăderi foarte semnificative în T₁₄ și T₃₀;

4.3.4. Efectul administrării de Aripiprazol și Escitalopramul în depresia experimentală

La lotul IX ,cu depresie experimentală indusă cu rezerpină, cotratementul ARI și ESC determină: la TST ,față de lotul IV scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ și creșteri foarte semnificative în aceleași momente, față de valorile inițiale ; la OFT-scorul de emotivitate , față de lotul IV, modificări nesemnificative și scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀, față de valorile inițiale; la OFT scorul de motilitate față de lotul IV, creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ și față de valorile inițiale; la testul Morris pentru învățare, față de lotul IV scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀

și creșteri foarte semnificative față de martor; la testul Morris pentru controlul învățării față de lotul IV scăderi foarte semnificative în momentele T_{14} și T_{30} și în aceleași momente față de martori.

Față de lotul II cu depresie indusă (DIR) cotratamentul ARI+ESC determină: la TST scăderi foarte semnificative în T_{30} ; la OFT scor emotivitate, scăderi foarte semnificative în T_{14} și T_{30} ; la OFT scor motilitate, scăderi foarte semnificative în T_{14} și creșteri foarte semnificative în T_{30} ; la testul Morris pentru învățare, scăderi foarte semnificative în T_{14} și T_{30} ; la testul Morris pentru controlul învățării, scăderi foarte semnificative în T_{14} și T_{30} ;

4.4.Concluzii

1. La loturile care primesc tratament cu antipsihotice atipice și antidepresive se evidențiază ameliorarea depresiei și anxietății, scăderea emotivității și motilității spontane și creșterea capacității de învățare și control, față de animalele depresive netratate.

2.Administrarea de QUE și AGO, determină față de lotul tratat cu QUE, scăderi foarte semnificative ale emotivității și anxietății, creșteri semnificative ale motilității spontane, creșteri semnificative ale capacității de învățare și control în momentele T_{14} și T_{30} .

3.Administrarea de QUE și ESC determină, față de lotul tratat cu QUE, scăderi foarte semnificative ale emotivității și anxietății, creșteri semnificative ale motilității spontane, creșteri semnificative ale capacității de învățare și control în momentele T_{14} și T_{30} .

4.Administrarea de ARI și AGO determină, față de lotul tratat cu ARI scăderi foarte semnificative ale emotivității și anxietății, creșteri semnificative ale motilității spontane, creșteri semnificative ale capacității de învățare și scăderi ale controlului învățării control în momentele T_{14} și T_{30} .

5.Administrarea de ARI și ESC determină, față de lotul IV tratat cu ARI, scăderi foarte semnificative ale emotivității și anxietății, creșteri foarte semnificative ale motilității spontane, creșteri foarte semnificative ale capacității de învățare și control în momentele T_{14} și T_{30} .

5. Studiul 3. Efectul tratamentului cu antipsihotice atipice și al efortului fizic în depresia experimentală

5.1.Obiective

Ne-am propus să studiem efectele unor AP atipice QUE, ARI alături de PALI la animale depresive supuse efortului fizic prin proba de înot, asupra comportamentului emoțional, locomotor explorator, învățării motorii și memoriei.

5.2. Material și metode

5.2.1. Loturile I, II, III, IV, V, X, XI, XII

Preparatele utilizate au fost : QUE utilizată a fost preparatul Seroquel^R produs de Astra Zeneca^R UK Limited, ARI utilizat a fost preparatul Ability și PALI utilizată a fost preparatul Invega^R Janssen-Cilag SpA ,Italy.

5.2.2. Metode

1)Inducerea depresiei s-a efectuat conform protocolului experimental, capitolul 3,subcapitolul 3.1.;

2)Determinarea anxietății prin TST, conform subcapitolului 3.2.,capitolul 3;

3)Determinarea emotivității și activității locomotorii spontane prin OFT, conform subcapitolului 3.4., capitolul 3;

4)Determinarea capacității de învățare motorie și memoriei pe baza testului WMM, conform subcapitolului 3.4., capitolul 3;

5)Testul de efort fizic după Nayatanara ș.c (84) a constat în proba de înot timp de o oră zilnic, într-un bazin de mase plastice , cu apă termostată la 20⁰C ,dimensiuni 100 cm lungime,60 cm înălțime ,nivel apă 30 cm .Valoarea capacității de efort ,în secunde ,s-a calculat prin cronometrarea intervalului de timp de la introducerea animalelor în bazin.Durata efortului a fost de 30 minute.

5.2.3.Prelucrarea statistică

Prelucrarea statistică s-a făcut conform procedeele descrise la subcapitolul 3.6 capitolul 3 ”Metodologie generală”.

5.3.Rezultate

Deoarece rezultatele pentru loturile I, II, III, IV și V au fost prezentate în studiul I, în cele ce urmează vor fi prezentate rezultatele pentru loturile X, XI și XII precum și rezultatele comparative dintre loturile I-V și X, XI și XII.

Efectul administrării de Quetiapină la animale cu depresie experimentală, supuse efortului fizic.

La lotul X cu depresie experimentală indusă cu rezerpină, tratamentul cu QUE și efortul fizic determină: la TST - creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentul T₁₄ și T₃₀, față de valorile inițiale T₀, față de valorile martor L I, față de animalele netratate L II și față de animalele tratate sedentare L III scăderi foarte semnificative, la OFT scorul de emotivitate: scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀, față de valorile inițiale din momentul T₀ și față de valorile martor L I ; față de valorile animalelor netratate L II în

aceleași momente și față de valorile animalelor tratate sedentare LIII; la OFT scorul de motilitate creșteri foarte semnificative în momentele T_{14} și T_{30} , față de valorile inițiale din momentul T_0 ; scăderi foarte semnificative față de valorile martor L I în momentele T_{14} și T_{30} ; scăderi foarte semnificative în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile animalelor netratate L II și creșteri foarte semnificative în aceleași momente ,față de valorile animalelor tratate sedentare LIII; la testul Morris pentru învățare: creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentul T_{14} , față de valorile martor L I, față de animalele netratate L II în momentele T_{14} și T_{30} și în aceleași momente, față de valorile animalelor tratate sedentare LIII; la testul Morris pentru controlul învățării scăderi foarte semnificative în momentele T_{14} și T_{30} , față de valorile martor L I ,față de animalele netratate L II în momentele T_{14} și T_{30} și în aceleași momente față de valorile animalelor tratate sedentare LIII;

Efectul administrării de Aripiprazol la animale cu depresie experimentală ,supuse efortului fizic

La lotul XI cu depresie experimentală indusă cu rezerpină ,tratamentul cu ARI și efortul fizic determină: la TST - creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile inițiale T_0 , față de valorile martor L I în momentele T_{14} și T_{30} , față de valorile animalelor sedentare tratate L IV în momentele T_{14} și T_{30} ; la OFT scorul de emotivitate scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile inițiale T_0 , față de valorile martor L I și față de valorile animalelor netratate L II și tratate sedentare L IV în aceleași momente; la OFT scorul de motilitate creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentele T_{14} și T_{30} , față de valorile inițiale T_0 ,față de valorile martor L I, față de valorile animalelor netratate L II în momentul T_{30} și față de valorile animalelor sedentare tratate L IV în momentele T_{14} și T_{30} ; la testul Morris pentru învățare creșteri foarte semnificative față de valorile martor L I în momentele T_{14} și T_{30} și față de valorile animalelor netratate L II în aceleași momente; față de valorile animalelor tratate sedentare în momentele T_{14} și T_{30} ; la testul Morris pentru controlul învățării, scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentele T_{14} și T_{30} ,față de valorile martor L I în aceleași momente și față de valorile animalelor tratate sedentare în momentele T_{14} și T_{30} ;

Efectul administrării de Paliperidonă la animale cu depresie experimentală ,supuse efortului fizic

La lotul XII cu depresie experimentală indusă cu rezerpină ,tratamentul cu PALI și efortul fizic determină: la TST - creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile inițiale T_0 , față de valorile martor L I în aceleași momente , scăderi foarte semnificative față de valorile animalelor sedentare tratate LV în aceleași momente; la

OFT scorul de emotivitate: creșteri foarte semnificative ale valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile inițiale T₀, față de valorile lotului martor L I în momentul T₁₄, scăderi foarte semnificative în momentul T₃₀ față de valorile animalelor sedentare tratate LV; la OFT scorul de motilitate : scăderi foarte semnificative în momentul T₁₄ față de valorile inițiale T₀, modificări nesemnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile martor creșteri foarte semnificative ale în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile animalelor sedentare tratate LV; la testul Morris pentru învățare: creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile martor L I ,față de lotul netratat în momentul T₃₀ și în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile animalelor sedentare tratate LV; la testul Morris pentru controlul învățării: scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀ ,față de valorile martor L I și față de lotul netratat și creșteri semnificative în momentul T₃₀ față lotul sedentar tratat LV;

5.4.Concluzii:

1.Administrarea de Quetiapină la animalele cu depresie experimentală supuse efortului fizic determină scăderea anxietății și depresiei , a emotivității ,creșterea motilității spontane,creșterea capacității de învățare și memorare ,comparativ cu animalele sedentare tratate.

2. Administrarea de Aripiprazol la animalele cu depresie experimentală supuse efortului fizic determină scăderea anxietății și depresiei , a emotivității ,creșterea motilității spontane,creșterea capacității de învățare și memorare ,comparativ cu animalele sedentare tratate.

3. Administrarea de Paliperidonă la animalele cu depresie experimentală supuse efortului fizic determină scăderea anxietății și depresiei , a emotivității ,creșterea motilității spontane,creșterea capacității de învățare și memorare ,comparativ cu animalele sedentare tratate.

4. Administrarea de antipsihotice atipice la animalele cu depresie experimentală supuse efortului fizic are efecte favorabile în tratamentul depresiei ,efectele cele mai bune fiind după tratamentul cu Paliperidonă.

6. Studiul 4. Efectul cotrăamentului cu antipsihotice ,antidepresive și acizi grași omega 3 în depresia experimentală

6.1. Obiective

Ne-am propus să studiem pe un model animal experimental de depresie efectele unor AP atipice asociate cu AD și AGPN-omega 3 asupra comportamentului emoțional ,locomotor explorator,învățării motorii și memoriei.

6.2. Material și metode

6.2.1. Loturi

Loturile au fost compuse din câte 10 șobolani albi, masculi, rasa Wistar cu greutatea de 150-200 grame, Loturile XIII, XIV, XV, XVI

Preparatele utilizate au fost: QUE preparat Seroquel^R Astra Zeneca^R UK Limited. ARI utilizat a fost preparatul Ability. AGO preparat Valdoxan, Les Laboratoires Servier, ESC preparat Cipralax produs de Lundbeck-koncernen și AGPN-Omega 3 de la Ozone Laboratories Pharma S.A

6.2.2. Metode

- 1) Inducerea depresiei s-a efectuat conform protocolului experimental, capitolul 2, subcapitolul 2.1.;
- 2) Determinarea anxietății prin TST, conform subcapitolului 2.2., capitolul 2;
- 3) Determinarea emotivității și activității locomotorii spontane prin OFT, conform subcapitolului 2.4., capitolul 2;
- 4) Determinarea capacității de învățare motorie și memoriei pe baza testului WMM, conform subcapitolului 2.4., capitolul 2;

6.2.3. Prelucrarea statistică

Prelucrarea statistică s-a făcut conform procedeelelor descrise la subcapitolul 3.6 capitolul 3 "Metodologie generală".

6.3. Rezultate studiul IV

Deoarece rezultatele pentru loturile I și II, au fost prezentate în studiul I iar cele pentru loturile VI, VII, VIII și IX în studiul II, în cele ce urmează vor fi prezentate rezultatele pentru loturile XIII, XIV, XV și XVI precum și rezultatele comparative dintre loturile I, II, VI-IX și XIII, XIV, XV și XVI.

Efectul administrării de Quetiapină, Agomelatină și acizi grași polinesaturați Omega 3 la animale cu depresie experimentală (lotul XIII)

La TST- creșteri foarte semnificative față de valorile inițiale T_0 , față de valorile martor LI, scăderi foarte semnificative față de valorile animalelor tratate (L IV) și față de valorile animalelor depressive netratate L II, în momentele T_{14} și T_{30} .

La OFT-scor emotivitate :scăderi foarte semnificative față de valorile inițiale T_0 și față de valorile martor L I în momentele T_{14} și T_{30} față de valorile animalelor depressive netratate L II și modificări nesemnificative față de valorile animalelor depressive tratate L VI.

La OFT-scor motilitate : scăderi foarte semnificative față de valorile martor L I în momentele T₁₄ și T₃₀, creșteri foarte semnificative față de valorile inițiale T₀ în momentele T₁₄ și T₃₀; creșteri foarte semnificative în momentul T₃₀, față de valorile animalelor depresive netratate L II; , creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀, față de valorile animalelor depresive tratate L VI.

La testul Morris pentru învățare : creșteri foarte semnificative în momentul T₁₄, față de valorile martor LI și scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile animalelor depresive netratate L II; scăderi foarte semnificative în momentul T₃₀ față de valorile animalelor tratate L VI.

La testul Morris pentru controlul învățării: scăderi semnificative ale valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀ față de martori L I , față de valorile animalelor netratate L II și față de cele tratate L VI.

Efectul administrării de Aripiprazol, Agomelatină și acizi grași Omega 3 la animale cu depresie experimentală(lotul XIV)

La TST: creșteri foarte semnificative față de valorile inițiale T₀, față de valorile martor LI în momentele T₁₄ și T₃₀ și scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile animalelor depresive netratate L II și tratate L VIII.

La OFT-scor emotivitate :scăderi foarte semnificative față de valorile inițiale T₀ în momentele T₁₄ și T₃₀ și față de lotul martor L I în aceleași momente; scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de lotul netratat L II și modificări nesemnificative față de lotul tratat L VIII;

La testul Morris pentru învățare: creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀, față de valorile martor LI și față de lotul tratat L VIII; scăderi foarte semnificative ale valorilor față de lotul netratat L II în momentele T₁₄ și T₃₀.

La testul Morris pentru controlul învățării: scăderi foarte semnificative ale valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀ față de martori L I și față de lotul netratat L II; scăderi semnificative în momentul T₃₀, față de lotul tratat L VIII;

Efectul administrării de Quetiapină, Escitalopram și acizi grași Omega 3 la animale cu depresie experimentală(lotul XV).

La TST: creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀, față de valorile inițiale T₀ și față de lotul martor L I; scăderi foarte semnificative, față de valorile animalelor depresive netratate L II și tratate cu QUE și ESC la lotul VII valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀;

La OFT-scor emotivitate : scăderi foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de valorile T₀ și față de martori L I; scăderi foarte semnificative, față de valorile animalelor depresive netratate L II și tratate L VII valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀;

La OFT-scor motilitate: creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀, față de valorile inițiale T₀ și față de lotul martor L I în momentul T₁₄; creșteri foarte semnificative în momentele T₁₄ și T₃₀ față de animalele tratate L VII;

La testul Morris pentru învățare: creșteri foarte semnificative ale valorilor, față de lotul martor LI și față de animalele tratate L VII în momentele T₁₄ și T₃₀; scăderi semnificative ale valorilor în momentele T₁₄ și T₃₀ față de animalele netratate L II;

La testul Morris pentru controlul învățării: scăderi semnificative ale valorilor față de valorile martor LI, față de animalele depresive netratate L II și tratate L VII.

6.4. Concluzii

1. Cotratamentul QUE+AGO și suplimentarea cu AGPN-Omega 3 determină la animalele depresive scăderea emotivității, creșterea motilității spontane, a capacității de învățare și control.

2. Cotratamentul ARI+AGO și suplimentarea cu AGPN-Omega 3 determină la animalele depresive scăderea emotivității, creșterea motilității spontane și a capacității de învățare și control.

3. Cotratamentul cu QUE+ESC și suplimentarea cu AGPN-Omega 3 determină la animalele depresive scăderea emotivității, creșterea motilității spontane, a capacității de învățare și control.

4. Cotratamentul cu ARI+ESC și suplimentarea cu AGPN-Omega 3 determină la animalele depresive scăderea emotivității, creșterea motilității spontane și a capacității de învățare și control.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Organizația Mondială a Sănătății. Clasificarea ICD-10 a tulburărilor mentale și de comportament. Simptomatologie și diagnostic clinic. Ed. All Education, București, 1998
2. Amato L, Vecchi S, Barbui C et al, Systematic review to evaluate the efficacy, acceptability and bipolar depression. *Recente Prog. Med.* 2018, 109(10)474-4861; DOI.10 1701/3010.30085
3. West R. Depression. London England: Office of Health Economics, 1992
4. Preliceanu D. Psihiatrie clinică. Ed. Medicală, București, 2011,101-153,463-468
5. Chapman D.P., Perry G.S. Depression as a major component of public health for older adults. *Prev. Chronic Dis.* 2008, 5(1): 1-9
6. Lepine J.P., Gastpar M., Mendlewicz J, et al. Depression in the community: the first pan-European study. *DEPRES. INT. Clin. Psychopharmacol* 1993, 12:19-29
7. Gheorghe M.D., Depresia-orientări clinico-terapeutice, Ed. Farmamedia, Tg. Mureș, 2007
8. Berk M., Williams L.J., Jacka F.N., et al. So depression is an inflammatory disease but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 2013, 11:200
9. Puiu M. G., Influența tratamentului asupra modificărilor metabolice și comportamentale în depresia experimentală. Teză de doctorat, UMF „Carol Davila” București, 2014
10. Bruja O.P., Terapia prin mișcare în depresie. Teză de doctorat, UMF „Carol Davila” București, 2014
11. Ganong W.F., Review of Medical Physiology Twenty-second, Ed. Lange Medical Books/McGraw Hill, 2005
12. Gotlib I.H., Joormann J., Minor K.L., Hallmayer J., HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress and depression. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(9)847-851
13. Tichomirowa M.A. Keek M.E., Schneider H.J., et al, Endocrine disturbances in depression. *J. Endocrin, Invest* 2005, 28(1):89-99
14. Grippo A.J., Francis J., Beltz T.G. et al, Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol. Behav.*, 2005, 84(5)697-706
15. Derevenco P., Anghel I., Băban A., Stresul în sănătate și boală, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1992, 17-42
16. Riga S, Riga D., Stresologie, adaptologie și sănătate mintală, Cartea Universitară București, 2008, 116-126
17. Lucca G., Comim C.M., Valvassori S.S., et al, Effects of chronic mild stress on the oxidative parameters in the rat brain, *Neurochem. Int.* 2009, 54(5-6):358-362
18. Lang U.E., Borgwardt S., Molecular mechanisms of depression perspectives on new treatment strategies. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2013,31(6)761-777
19. Harrison P., The neuropathology of primary mood disorder. *Brain* 2002, 125:1428-1449
20. Taylor W.D. MacFall J.R., Payne Me et al. Late life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J. Psychiatry*, 2004, 161:1293-1296
21. Friedman A., Shaldubina A. Flaumenhaft et al, Monitoring of circadian rhythm of heart rate, locomotor activity and temperature for diagnosis and evaluation of response to treatment in an animal model of depression, *J. Mol. Neurosci*, 2011, 43(3)303-308
22. Cizza G., Requena M., Galli G., de Jonge L., Chronic sleep deprivation and seasonality implications for the obesity epidemic. *J. Endocrinol Invest.* 2011, 34(10):793-800
23. Yang D., Chen M., Russo-Neustadt A. Antidepressants are neuroprotective against nutrient deprivation stress in rat hippocampal neurons. *Eur. J. Neurosci*, 2012, 36(5):2573-2587

24. Allaman I., Papp M., Kraftsik R., et al, expression of brain-derived neurotrophic factor is not modulated by chronic mild stress in the rat hippocampus and amygdala. *Pharmacol Rep.*, 2008, 60(6):1001-1007
25. Gersner R., Toth E., Isserles M., Zangen A. Site specific antidepressant effects of repeated subconvulsive electrical stimulation potential role of brain-derived neurotrophic factor, *Biol. Psychiatry* 2010. 67 (2): 125-132
26. Yilmaz N., Demirdes A, Yilmaz M., et al, Effects of venlafaxine and escitalopram treatments on NMDA receptors in the rat depression model., *J. Membr. Biol.*, 2011, 242 (3) : 145-151
27. Willner P.-Animal models of depression .An overview .*Pharmacol. Ther* 1990,45,425-455
28. Cope E.C., Morris D.R., Scrimgeour A.G., et al, Zinc supplementation provides behavioral resiliency in a rat model traumatic brain injury, *Physiol. Behav.*, 2011, 104(5):942-947
29. Anisman H. and Matheson K., Stress, depression and anhedonia: Caveats concerning animal models. *Neurosci. Biobehav. Res.*, 2005, 29 (4-5), 525-546
30. Josef van der Staay F., Animal models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications and an evaluation strategy. *Brain Res. Rev.*, 2006, 52, 131-159, DOI:10.1016/j.brainresrev.2006.01.006
31. Duman C.H., Models of depression. *Vitamins and Hormones Vol.8*, 2010, Elsevier Inc., DOI:10.1016/s0083-6729(10)82001-1
32. El Yacoubi M. and Vaugeois J.M., Genetic rodent models of depression. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2007, 7(1) 3-7
33. Henn F.A., and Vollmayr B., Stress models of depression: Forming genetically vulnerable strains. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2005 (4-5), 799-804
34. Willner P., Animal models of depression: An overview. *Pharmacol. Ther.*, 1990, 45, 425-455
35. Buzoianu A.D. *Farmacologie clinică, Curs pentru studenții anului V*, Ed.UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2016, 235-260
36. American Psychiatric Association, *DSM IV-TR-Manual de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale*, Ediția a IV-a revizuită, București, Asociația Psihiatrilor Liberi din România, 2003
37. Goldberg R.J. *Ghid clinic de psihiatrie*. Ed. All Education, București, 2001
38. Micluța I. *Psihiatrie*, Ed. A II-a, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2010
39. Crown W.H. Finkelstein S., Berndt R. et al, The impact of treatment - resistant depression on health care utilization and costs. *J. Clin. Psychiatry*, 2002 63: 963-971
40. Ananth J., Parameswaran S. Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drug, *Curr. Pharm. Des.*, 2004 10:2219-2229
41. Keller M.B., Issues in treatment - resistant depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2005, 66 (suppl. 8): 5-1
42. Arora V, Chopra K. Possible involvement of oxido-nitrosative stress induced neuro-inflammatory cascade and monoaminergic pathway: underpinning the correlation between nociceptive and depressive behaviour in a rodent model. *J Affect Disord.* 2013; 151(3):1041-1052. DOI: 10.1016/j.jad.2013.08.032.
43. Ruiz P, Calliari A, Pautassi RM. Reserpine-induced depression is associated in female, but not in male, adolescent rats with heightened, fluoxetine-sensitive, ethanol consumption. *Behav Brain Res.* 2018; 348:160-170. doi: 10.1016/j.bbr.2018.04.011.
44. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 85(3):367-370. DOI: 10.1007/bf00428203.

45. Denenberg VH, Whimby AE. Behaviour of adult rats is modified by the experiences their mothers had as infants. *Science*. 1963; 142(3596):1192-1193. DOI: 10.1126/science.142.3596.1192.
46. Morris RGM. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Lern. Mot.* 1981;12:239-260
47. Colton T. *Statistics in Medicine*. Little and Brown Company 1974
48. Mchedlidze O., Dzadzamia Sh, Butskhrikidze M et al. Changes of locomotor, exploratory and emotional behavior in animal model of depression induced by deficiency of brain monoamine content *Georgian Med News*. 2011,198:76-82
49. Gao L.C, Wang YT, Lao X et al –The Change of learning and memory ability in the rat model of depression. *Fen Zi Xi Bao Sheng Wa Xue*. 2009;42(1):20-26
50. Romeas T, Morissette MC, Mrie-Filali O et al –Simultaneous anhedonia and exaggerated locomotor activation in an animal model of depression. *Psychopharmacology(Berl)* 2009,205 (2):293-303
51. Takahashi K, Murasawa H, Yamaguchi K et al. Riluzole rapidly attenuates hyperemotional responses in olfactory bulbectomized rats, an animal model of depression. *Bekov. Brain Res* 2011;216(1):46-52
52. Chen AT, Nasrallah HA. Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophr. Res* 2019,208,1-7. doi:10.1016/j.schres.2019.04.009. Epub 2019 Apr.
53. Manea O, Bidian C, Moldovan R, Iliuță FP, Buduru AM, Mîrza TV, Manea M. Effect of paliperidone treatment and exercise in experimental depression. *Health, Sports & Rehabilitation Medicine*, 2019; 20(3):110-115. <http://doi.org/10.26659/pm3.2019.20.3.110>
54. Manea O, Bidian C, Moldovan R, Iliuță FP, Buduru AM, Mîrza TV, Manea M. The effect of paliperidone treatment and exercise on the memory and learning ability in experimental depression. *Health, Sports & Rehabil Med*. 2019; 20(4):150-153. <https://doi.org/10.26659/pm3.2019.20.4.150>.
55. Nelson JC. Managing treatment-resistant major depression. *J Clin. Psychiatry*, 2003; 64(Suppl 1):5-12.
56. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, Turkoz I, Lasser RA, Loeschner A, Bouhours P, Dunbar F, Nemeroff CB. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31(11):2505-2513. doi: 10.1038/sj.npp.1301113.
57. Shelton RC. Olanzapine/fluoxetine combination for bipolar depression. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(1):33-39. doi: 10.1586/14737175.6.1.33.
58. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(6):826-831. doi: 10.4088/jcp.v68n0602.
59. Todorović N, Mičić B, Schwirtlich M, Stevanović M, Filipović D. Subregion-specific Protective Effects of Fluoxetine and Clozapine on Parvalbumin Expression in Medial Prefrontal Cortex of Chronically Isolated Rats. *Neuroscience*. 2019; 396:24-35. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.11.008.
60. Kamińska K, Górka A, Noworyta-Sokołowska K, Wojtas A, Rogóż Z, Gołtembiowska K. The effect of chronic co-treatment with risperidone and novel antidepressant drugs on the dopamine and serotonin levels in the rats frontal cortex. *Pharmacol Rep*. 2018; 70(5):1023-1031. doi: 10.1016/j.pharep.2018.04.009.
61. Ratajczak P, Kus K, Skurzyńska M, Nowakowska E. The influence of aripiprazole and venlafaxine on the antidepressant-like effect observed in prenatally stressed rats (animal

- model of depression). *Hum Exp Toxicol.* 2018; 37(9):972-982. doi: 10.1177/0960327117747023.
62. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68(6):826-831. doi: 10.4088/jcp.v68n0602.
 63. Ionescu DF, Shelton RC, Baer L, Meade KH, Swee MB, Fava M, Papakostas G. Ziprasidone augmentation for anxious depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2016; 31(6) 341-346 doi 10.1097/YCI.000000000000133
 64. Manea O, Bidian C, Moldovan R, Iliuță FP, Buduru AM, Mîrza TV, Manea MC, Ciobanu AM the effect of combined antipsychotic antidepressant treatment in experimental depression. *Health* 2020, 21, 3, 155-162. articol cuprins în Studiul sc.4
 65. Matthews MM, Hsu FC, Walkup MP, [Barry LC](#), [Patel KV](#), [Blair SN](#). Depressive symptoms and physical performance in the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(3):495-500. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03319.x.
 66. Weber M, Edwards MG. The effect of brain injury terminology on university athletes' expected outcome from injury, familiarity and actual symptom report. *Brain Inj.* 2010; 24(11):1364-1371. DOI: 10.3109/02699052.2010.507110.
 67. O'Connor PJ. Monitoring and titrating symptoms: a science-based approach to using your brain to optimise marathon running performance. *Sports Med.* 2007; 37(4-5):408-411. DOI: 10.2165/00007256-200737040-00035.
 68. Krogh J, Saltin B, Gluud C, Nordentoft M. The DEMO trial: a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial of strength versus aerobic versus relaxation training for patients with mild to moderate depression. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(6):790-800. DOI:10.4088/jcp.08m04241.
 69. McKercher CM, Schmidt MD, Sanderson KA, [Patton GC](#), [Dwyer T](#), [Venn AJ](#). Physical activity and depression in young adults. *Am J Prev Med.* 2009; 36(2):161-164. DOI: 10.1016/j.amepre.2008.09.036.
 70. Blumenthal JA, Babyak MA, Doraiswamy PM, [Watkins L](#), [Hoffman BM](#), [Barbour KA](#), [Herman S](#), [Craighead WE](#), [Brosse AL](#), [Waugh R](#), [Hinderliter A](#), [Sherwood A](#). Exercise and pharmacotherapy in the treatment of major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2007; 69(7):587-596. DOI:10.1097/PSY.0b013e318148c19a.
 71. Conn VS. Depressive symptom outcomes of physical activity interventions: meta-analysis findings. *Ann Behav Med.* 2010; 39(2):128-138. DOI: 10.1007/s12160-010-9172-x.
 72. He SB, Tang WG, Tang WJ, [Kao XL](#), [Zhang CG](#), [Wong XT](#). Exercise intervention may prevent depression. *Int J Sports Med.* 2012; 33(7):525-530. DOI: 10.1055/s-0032-1306325.
 73. Marais L, Stein DJ, Daniels WM. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. *Metab Brain Dis.* 2009; 24(4):587-597. DOI: 10.1007/s11011-009-9157-2.
 74. Sigwalt AR, Budde H, Helmich I, [Glaser V](#), [Ghisoni K](#), [Lanza S](#), [Cadore EL](#), [Lhullier FL](#), [de Bem AF](#), [Hohl A](#), [de Matos FJ](#), [de Oliveira PA](#), [Prediger RD](#), [Guglielmo LG](#), [Latini A](#).. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience.* 2011; 192:661-674. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.075.
 75. Hendriksen H, Meulendijks D, Douma TN, [Bink DI](#), [Breuer ME](#), [Westphal KG](#), [Olivier B](#), [Oosting RS](#). Environmental enrichment has antidepressant-like action without improving learning and memory deficits in olfactory bulbectomized rats. *Neuropharmacology.* 2012; 62(1):270-277. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.018.