

- diomyopathy // J. Card. Fail. 2000. Vol. 6. № 2. P. 115-119.
8. *Peng X., Chen B., Lim C.C., Sawyer D.B.* The cardiotoxicology of anthracycline chemotherapeutics: Translating molecular mechanism into preventative medicine // Mol. Interventions. 2005. V. 5. P. 163-171.
9. *Reynolds, E.S.* The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // J. Cell. Biol. 1963. V. 17. № 1. P. 208-212.
10. *Shan K., Lincoff A.M. & Young J.B.* Anthracycline-induced cardiotoxicity // Ann. Int. Med. 1996. Vol. 125. № 1. P. 47-58.
11. *Singal P.K., Iliskovic N.* Doxorubicin-induced cardiomyopathy // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. P. 900-905.
12. *Siveski-Iliskovic N., Kaul N. & Singal P.K.* Probuocol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats // Circulation. 1994. Vol. 89. P. 2829-2835.
13. *Watson M.L.* Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals // J. Biophys. & Biochem. Cytol. 1958. Vol. 4. P. 475-478.
14. *Watson M.L.* Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals: II. Application of solutions containing lead and barium // J. Biophys. & Biochem. Cytol. 1958. Vol. 4. P. 727-730.

## Analysis of nebivolol cardioprotective effect on myocardium ultrastructure during regenerative & plastic heart failure in rats

Yu.N. Krotova, D.P. Khloponin, P.A. Khloponin, T.V. Archipova

Long-term course of treatment with an anthracycline antibiotic adriamycin induces a pronounced cardiotoxic reaction with a development of specific manifestations of regenerative & plastic heart failure in rats. Cardioselective  $\beta_1$ -blocker nebivolol reveals evident cardioprotective activity in this heart failure model. It's confirmed by a considerable reduction of cardiomyocytes cell death processes intensity (mainly apoptosis), delayed activation of intracellular regeneration signs in the majority of heart muscle cells, structural stabilization of myohematic barrier components, and reduction of intracellular and especially interstitial edema manifestations.

**Key words:** nebivolol, beta-blocker, cardioprotection, adriamycin, heart failure, apoptosis.

## Анализ ЭЭГ крыс при введении флуоксетина и его комбинации с мелатонином

О.М. Куделина, Ю.С. Макляков, Д.П. Хлопонин, А.Е. Матухно, Е.В. Ганцгорн

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Контактная информация: Куделина Оксана Михайловна [oksana\\_kudelina@mail.ru](mailto:oksana_kudelina@mail.ru)

Депрессия в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм психопатологии. Важным методом оценки эффективности медикаментозного лечения этого заболевания является электроэнцефалография. В экспериментах на крысах был выяснен характер распределения ЭЭГ-ритмов при сформированном депрессивном расстройстве, в том числе на фоне применения антидепрессанта флуоксетина – селективного ингибитора обратного захвата серотонина, как самостоятельно, так и в комбинации с препаратом гормона мелатонина – мелаксеном.

**Ключевые слова:** депрессия, крысы, ЭЭГ, флуоксетин, мелаксен.

По данным ВОЗ, депрессии в настоящее время представляют собой одну из наиболее распространенных форм психопатологии [2]. К 2020 г. депрессивные состояния могут стать второй по частоте причиной нетрудоспособности в мире [4]. В России проблема заболеваемости и смертности, обусловленных депрессивными расстройствами, приобрела особую значимость из-за колоссальных социальных потрясений последних десятилетий [7]. По некоторым данным, жалобы на подавленное настроение предъявляются пациентами их участковым врачам чаще, чем все прочие, вместе взятые [3]. Помимо этого, лишь порядка 50% больных депрессиями отвечают объективным улучшением своего состояния и снижением жалоб на применение современных медикаментозных и не медикаментозных методов лечения [5].

На сегодняшний день наиболее широко применяемыми на этапе первичного звена оказания медицинской помощи антидепрессантами в мире [6] являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), и, в частности,

флуоксетин. Это объясняется их оптимальным соотношением эффективности (безопасности) стоимости по сравнению с антидепрессантами других групп.

В связи с тем, что один из доминирующих симптомов депрессии – нарушение сна, ныне совместно с антидепрессантами рекомендуется использовать препараты гормона эпифиза – мелатонин. Последний представляет собой эндогенный антидепрессивный агент, не только способный модулировать специфические эффекты традиционных психотропных средств, но и вполне пригодный для самостоятельного терапевтического применения [1]. Единственным зарегистрированным в нашей стране лекарственным препаратом мелатонина является «Мелаксен» («Юнифарм Инк», США).

Одним из наиболее информативных методов диагностики при патологии головного мозга является компьютерная электроэнцефалография (КЭЭГ). Внедрение ее в клиническую практику позволило выявить достоверные маркеры для дифференциальной диагностики и оценки тяжести психических рас-

стройств. Однако, необходимо отметить, что использование приемов статистической обработки полученной электрофизиологической информации обуславливает необходимость поиска новых эффективных методов количественной оценки электроэнцефалографии (ЭЭГ) и объективного нейрофизиологического анализа состояния и активности центральной нервной системы у человека.

Важнейшее место среди методов количественной оценки эффективности использования психотропных препаратов занимает фармако-ЭЭГ, включающая комплекс ЭЭГ-профилей, отражающих спектральные характеристики биоэлектрической активности головного мозга в условиях патологии и на фоне действия психотропных средств.

#### Материалы и методы

Эксперименты проводились на 42 белых нелинейных крысах-самцах возраста 3,5-4 мес. и массой 150-200 г. Животные содержались в условиях вивария при естественном режиме освещения, температуре воздуха  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  и влажности 55-60%, в пластиковых клетках размером  $55 \times 45 \times 15$  см, с подстилкой из древесных опилок, по 4-5 особей в клетке. Крысы потребляли гранулированный комбикорм (производства ООО «Лабораторснаб») и воду *ad libitum* в поилках объемом 200 мл. В эксперимент животных забирали после 7 дней карантина. Все эксперименты были выполнены в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденными этическим комитетом РостГМУ.

В начале эксперимента животные были рассажены в отдельные клетки и распределены на 3 группы. Контрольную группу (группа К) составили 12 животных (интактные). Крысы обеих опытных

групп (в количестве по 15 особей) в течение 21 дня подвергались воздействию стрессорных факторов, после чего им вживлялись электроды и начинался курс приема лекарственных препаратов (ЛП). Животные одной из групп получали флуоксетин (группа Ф) *per os* в дозе 0,3 мг/кг, а второй (группа Ф+М) – комбинацию флуоксетина (в дозе 0,3 мг/кг *per os*) с мелаксеном (в дозе 0,25 мг/кг *per os*).

Моделирование депрессивного состояния у животных занимало 3 недели и происходило в 4 этапа. В течение первых 5 суток эксперимента производили ограничение подвижности животного в пластиковом контейнере в течение 2-х ч. В период 6-11 сутки применяли два стрессора: ограничение подвижности и водную иммерсию – крыс помещали в пластиковые контейнеры (где они могли совершать ограниченный круг движений), которые затем вертикально помещали в пустую емкость, медленно заполняемую водой при температуре  $21^\circ\text{C}$  на 10 мин, так что тела крыс были погружены в воду до уровня середины грудины (наполовину). В период 12-17 сутки производили комбинирование 2-х стрессоров – ограничения подвижности и водной иммерсии + ограничение подвижности в пластиковых контейнерах в течение 2-х ч. В течение последних 4 суток эксперимента (18-21 сут) крыс подвергали ограничению подвижности и водной иммерсии.

Параллельно с целью определения развития ангедонии проводился тест предпочтения раствора сахара (уменьшение потребления раствора сахарозы, обычно предпочитаемого крысами, по отношению к воде), который применяется для верификации развития у крыс депрессивноподобного состояния.

После индукции стрессорных воздей-

ствий животным в область соматосенсорной коры и гиппокампа (симметрично с обеих сторон) согласно атласу стереотаксических координат головного мозга крысы вживлялись микроэлектроды [11]. Операции проводились под эфирным наркозом при помощи стереотаксической установки СЭЖ-4 (производства Института физиологии им. А.А. Богомольца, Украина) и микроманипуляторов для погружения микроэлектродов, референтный электрод располагался в лобной пазухе. Фиксация электродов производилась на голове животного с помощью стоматологической пластмассы холодной полимеризации «Протакрил». Энцефалограмма мозга у крыс регистрировалась на энцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «Энцефалан 131-03» (Россия). 2-3-е суток спустя после операции адаптированным животным начинали вводить вышеперечисленные ЛП. Электроэнцефалограмма снималась трехкратно: до, через 1 и 7 сут после приема ЛП. В группе К энцефалограмма головного мозга снималась через 4-5 дней после вживления электродов.

Изучались показатели относительной спектральной мощности (%) для  $\Delta$  (дельта) – (1-4 Гц),  $\theta$  (тета) – (5-7 Гц),  $\alpha$  (альфа) – (8-12 Гц) и  $\beta$  (бета) – (13-30 Гц) частот-

ных диапазонов ЭЭГ крыс. Для объективной оценки результатов использовали метод количественного анализа структуры ЭЭГ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общепринятых методов параметрической (t-критерий Стьюдента) статистики при помощи пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, USA).

#### Результаты и их обсуждение

На ЭЭГ у животных в условиях сформированного депрессивноподобного состояния было продемонстрировано распределение частотных диапазонов в сторону низкочастотной активности с преобладанием  $\Delta$ -ритма во всех отведениях,  $\theta$ -ритма – в корковых отделах, а также снижением  $\alpha$ -диапазона в области коры головного мозга по сравнению с группой К (табл. 1, 2).

Через 1 сутки после введения флуоксетина, в том числе его комбинации с мелаксеном, на ЭЭГ у животных групп Ф и Ф+М наблюдалось незначительное снижение  $\Delta$ - и  $\theta$ -ритмов и возрастание  $\beta$ -ритма (табл. 3).

В группе Ф+М  $\beta$ -частотный диапазон в области коры существенно возрос гораздо более значительно, чем при введении одного флуоксетина (табл. 4).

Таблица 1  
ЭЭГ ОЗМ распределение по диапазонам частот контрольной группы животных, %

Координаты электродов	Дельта	Тета	Альфа	Бета
P4-A2	14,08±0,95	45,14±0,35	7,16±0,67	33,62±0,32
P3-A1	11,93±0,26	44,25±0,07	8,60±0,92	35,22±0,76
C4-A2	4,38±0,16	14,38±0,95	25,06±0,72	56,18±0,19
C3-A1	5,38±0,02	13,23±0,20	26,88±0,22	54,51±0,71

Примечание: P4-A2 – координаты электродов в гиппокампе справа;  
P3-A1 – координаты электродов в гиппокампе слева;  
C4-A2 – координаты электродов в соматосенсорной коре справа;  
C3-A1 – координаты электродов в соматосенсорной коре слева;  $p < 0,05$

Таблица 2

ЭЭГ ОЗМ распределение по диапазонам частот на фоне депрессии, %

Координаты электродов	Дельта	Тета	Альфа	Бета
P4-A2	33,58±0,73	51,93±0,09	6,17±0,11	7,32±0,31
P3-A1	36,26±0,86	49,58±0,27	5,88±1,68	8,28±0,50
C4-A2	33,22±0,46	49,99±0,17	7,27±0,59	9,28±0,17
C3-A1	32,50±0,85	52,21±0,84	7,83±0,48	8,46±0,88

Примечание: P4-A2 – координаты электродов в гиппокампе справа;  
 P3-A1 – координаты электродов в гиппокампе слева;  
 C4-A2 – координаты электродов в соматосенсорной коре справа;  
 C3-A1 – координаты электродов в соматосенсорной коре слева;  $p < 0,05$

Таблица 3

ЭЭГ ОЗМ распределение по диапазонам частот через 1 сутки после введения Флуоксетина, %

Координаты электродов	Дельта	Тета	Альфа	Бета
P4-A2	23,01±0,35	49,50±0,24	6,23±0,32	21,26±0,12
P3-A1	24,16±0,67	48,13±0,14	5,02±0,36	22,69±0,97
C4-A2	23,29±0,49	41,92±0,56	8,96±0,72	25,83±0,60
C3-A1	21,16±0,32	43,63±0,23	8,73±0,87	26,48±0,28

Примечание: P4-A2 – координаты электродов в гиппокампе справа;  
 P3-A1 – координаты электродов в гиппокампе слева;  
 C4-A2 – координаты электродов в соматосенсорной коре справа;  
 C3-A1 – координаты электродов в соматосенсорной коре слева;  $p < 0,05$

Таблица 4

ЭЭГ ОЗМ распределение по диапазонам частот через 1 сутки после введения Флуоксетина и Мелаксена, %

Координаты электродов	Дельта	Тета	Альфа	Бета
P4-A2	19,68±0,11	45,88±0,37	6,06±0,26	28,38±0,09
P3-A1	21,26±0,24	43,29±0,39	5,89±0,53	29,56±0,52
C4-A2	18,21±0,45	36,92±0,09	12,10±0,72	32,77±0,15
C3-A1	16,71±0,67	34,85±0,31	14,01±0,01	34,43±0,22

Примечание: P4-A2 – координаты электродов в гиппокампе справа;  
 P3-A1 – координаты электродов в гиппокампе слева;  
 C4-A2 – координаты электродов в соматосенсорной коре справа;  
 C3-A1 – координаты электродов в соматосенсорной коре слева;  $p < 0,05$

Таблица 5

ЭЭГ ОЗМ распределение по диапазонам частот через 7 дней после введения Флуоксетина, %

Координаты электродов	Дельта	Тета	Альфа	Бета
P4-A2	19,03±0,45	45,38±0,28	8,03±0,33	27,56±0,05
P3-A1	21,29±0,53	44,79±0,48	7,01±0,81	26,92±0,82
C4-A2	12,52±0,45	28,84±0,75	18,30±0,69	40,34±0,39
C3-A1	11,03±0,71	25,31±0,12	19,53±0,20	44,13±0,30

Примечание: P4-A2 – координаты электродов в гиппокампе справа;  
 P3-A1 – координаты электродов в гиппокампе слева;  
 C4-A2 – координаты электродов в соматосенсорной коре справа;  
 C3-A1 – координаты электродов в соматосенсорной коре слева;  $p < 0,05$ .

Таблица 6

ЭЭГ ОЗМ распределение по диапазонам частот через 7 дней после введения Флуоксетина и Мелаксена, %

Координаты электродов	Дельта	Тета	Альфа	Бета
P4-A2	14,82±0,12	46,15±0,77	7,88±0,45	31,15±0,41
P3-A1	16,40±0,26	45,18±0,93	6,14±0,79	32,28±0,22
C4-A2	8,24±0,83	20,01±0,16	23,30±0,28	47,62±0,14
C3-A1	7,90±0,56	17,84±0,97	25,93±0,16	48,33±0,25

Примечание: P4-A2 – координаты электродов в гиппокампе справа;  
 P3-A1 – координаты электродов в гиппокампе слева;  
 C4-A2 – координаты электродов в соматосенсорной коре справа;  
 C3-A1 – координаты электродов в соматосенсорной коре слева;  $p < 0,05$ .

Спустя 7 сут после применения исследуемых ЛП перераспределение ЭЭГ-ритмов было следующим: в группе Ф уверенно возрастал  $\beta$ - ритм, низкочастотные ритмы продолжали снижаться (особенно это касалось  $\Delta$ -ритма во всех отведениях) (табл. 5); в группе Ф+М отмечалось преобладание  $\alpha$ -ритма и  $\beta$ -ритма в корковых отделах мозга, в то время как  $\Delta$ -ритм достоверно снижался везде, а  $\theta$ -ритм – только в области соматосенсорной коры (табл. 6). Следует также отметить зафиксированные нами изменения поведенческих реакций у животных (в частности, повышение уровня двигательной активности) и увеличение потребления раствора сахарозы по отношению к воде.

В результате проведенного эксперимента по изучению биоэлектрической

активности головного мозга крыс при формировании депрессивного расстройства, а также с последующим введением флуоксетина и его комбинации с мелаксеном было установлено, что на энцефалограмме животных при сформированном депрессивном состоянии по сравнению с группой контроля преобладают низкочастотные диапазоны ( $\Delta$  и  $\theta$ ). Применение флуоксетина сопровождается модуляцией этих показателей следующим образом:  $\Delta$ -и  $\theta$ -ритмы снижаются, а  $\alpha$ - и  $\beta$ - – возрастают. Особенно это касается применения флуоксетина в комбинации с мелаксеном, причем уже через 1 сутки. На фоне приема этих препаратов в течение недели картина ЭЭГ продолжает меняться и все более приближается к показателям контроля.

**Выводы**

Таким образом, полученные в ходе проведенного эксперимента результаты свидетельствуют о том, что применение флуоксетина, особенно в сочетании с препаратом мелатонина мелаксеном, приводит к положительной динамике электроэнцефалографических показателей деятельности коры головного мозга и гиппокампа на модели депрессии у крыс. Это дает основание рекомендовать применение комбинации вышеуказанных лекарственных средств с целью фармакотерапии депрессивных расстройств.

**Список литературы**

1. **Арушанян Э.Б.** Изучение психотропной активности гормона эпифиза мелатонина- оригинальное направление наших исследований // Эксп. и клин. фарм. 2007. №.6 . С. 55-60.
2. **Пулягина Г. Я.** Депрессивные нарушения // Журнал практического врача. 2003. № 1. С. 40-49.
3. **Averina M., Nilssen O., Brenn T., Brox J.** Social and lifestyle determinants of depression, anxiety, sleeping disorders

and self-evaluated quality of life in Russia – a population-based study in Arkhangelsk // Soc. Psych Psychiatr. Epidemiol. 2005. Vol. 40. P. 511-518.

4. **Katz R.J.** Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of hedonic deficit // Pharmacol. Biochem. Behav. 1982. Vol.16. P. 965-968.
5. **Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E.** Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psych. 2005. Vol. 62. P. 617-627.
6. **Kroenke S., West SL, Svindle R, et al.** Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial // JAMA. 2001. Vol. 28. P. 47-55.
7. **Notzon F.C., Komarov Y.M., Ermakov S.P., Sempos C.T., Marks J.S., Sempos E.V.** Causes of declining life expectancy in Russia. // J. Am. Med. Assoc. 1998. Vol. 279. P. 793-800.
8. **Paxinos G., Watson C.** The rat brain in stereotaxic coordinates., 4-th Edition. 1998. P. 403-405.

## EEG-analysis of the rats during fluoxetine & fluoxetine with melatonin combination

О.М. Kudelina, Yu.S. Maklyakov, D.P. Khloponin, A.E. Matukhno, E.V. Ganzgorn

Today depression is one of the most common forms of psychopathology. Important evaluation criterion of the medicamental treatment effectiveness of this illness is electroencephalogram. In the experiments on rats EEG rhythms distribution character during formed depressive disorder was analyzed after the usage of antidepressant fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake, including its combination with medicinal preparation of melatonin hormone melaxen.

**Key words:** depression, rats, EEG, fluoxetin, melaxen.

## Изучение влияния нового синтетического пептида – производного аполипопротеина E COG1410 на поведение и морфологию головного мозга крыс CD после перенесенного фокального инсульта

Е.А. Туховская, А.В. Лобанов, А.Н. Мурашев

Филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ФИБХ)

Контактная информация: Туховская Елена Александровна lenoktuk@rambler.ru

На модели фокальной ишемии головного мозга у самцов крыс CD изучали нейропротекторные свойства синтетического пептида COG1410, воспроизводящего последовательность рецептор-связывающего домена ApoE. Ишемию головного мозга моделировали путем окклюзии средней мозговой артерии с последующей реперфузией. Пептид вводили внутривенно через 30 минут после реперфузии. В течение 35 суток тестировали координацию и баланс, а также локомоторную асимметрию. В серийных срезах головного мозга вычисляли объем инфаркта. У животных, получивших COG1410, было показано улучшение моторных функций и уменьшение объема инфаркта правого полушария.

**Ключевые слова:** аполипопротеин E, инсульт, окклюзия, крысы, нейропротекция.

Аполипопротеин E (ApoE) является преимущественным апобелком цереброспинальной жидкости [6, 9, 11], он активно экспрессируется в период повреждения нервной ткани глиальными и нейрональными клетками [2, 4, 12, 13]. Эксперименты с животными, дефицитными [6, 10] или трансгенными [5] по гену ApoE, показали участие этого апобелка в процессах нейропротекции, нейрональной пластичности и реабилитации при патологии ЦНС. Однако интактный апобелок не проникает через гематоэнцефалический барьер [8], что и является основной проблемой использования его в качестве терапевтического агента. В этой связи был синтезирован пептид, повторяющий аминокислотную последовательность, локализованную в рецепторсвязывающем регионе ApoE 138-149 с остатками аминокислотной кислоты в позициях 140 и 145, который был назван COG1410 [7]. COG1410 оказывает выраженное противовоспалительное действие в опытах на цельной человеческой крови, стимулированной *ex vitro* липополисахаридом,

подавляя высвобождение медиаторов воспаления, включая фактор некроза опухоли альфа [7]. Представляло интерес исследовать нейропротекторные свойства COG1410 на модели фокальной ишемии головного мозга у грызунов. Использовали самцов крыс CD. Ишемию головного мозга моделировали путем окклюзии средней мозговой артерии внутрисосудистым филаментом в течение 90 мин с последующей реперфузией [3]. Во время окклюзии локальный мозговой кровоток, измеренный с помощью лазерного доплеровского флоуметра (Periflux 5001, PF5010 Laser Doppler Perfusion Module), уменьшался на 72-82%. Животных делили на три группы: животные, подвергшиеся окклюзии с последующим введением растворителя (окклюзия, n=10); животные, подвергшиеся окклюзии с последующим введением COG1410 (COG1410, n=9); ложнопериорированные животные, которые не подвергались окклюзии (контроль, n=13). Через 30 мин после реперфузии животным болюсно вводили в хвостовую вену пептид COG1410 в дозе