

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. Пилагина 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 melatonine 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 fluoxetin, a selective inhibitor of serotonin uptake, including its combination with medicinal preparation of melatonine 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. Ишемии 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, получавших 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 аминокислот изобутировой 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. Ишемии 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); ложнопериоперированные животные, которые не подвергались окклюзии (контроль, n=13). Через 30 мин после реперфузии животным болюсно вводили в хвостовую вену пептид COG1410 в дозе

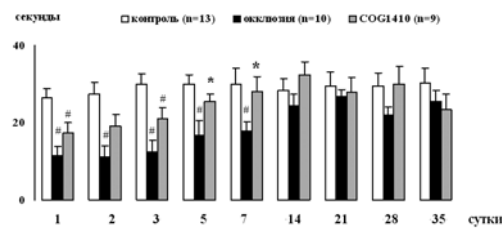


Рис. 1. Латентное время падения с вращающегося стержня

* - $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «окклюзия»

- $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «контроль»

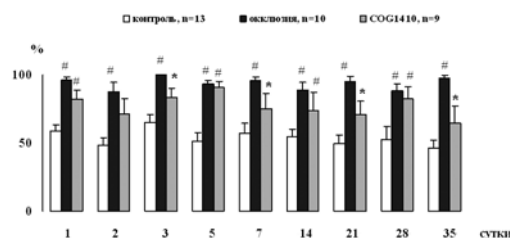


Рис. 2. Процент вращений в сторону повреждения после введения кетамина

* - $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «окклюзия»

- $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «контроль»

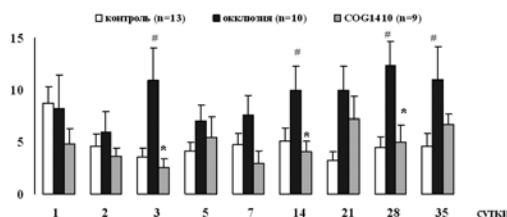


Рис. 3. Количество спонтанных вращений в сторону повреждения на открытой площадке

* - $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «окклюзия»

- $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «контроль»

0,8 мг/кг или растворитель (NaCl 0,9%) в объеме 1 мл/кг. В течение 35 суток после окклюзии или ложной операции животных тестировали с использованием батареи поведенческих тестов: «вращающийся стержень», кетамина-индуцированная [1] и спонтанная вращательная асимметрия. На 36 сутки животных подвергали

ли эвтаназии ингаляцией CO_2 . Головной мозг перфузировали через левый желудочек сердца раствором 3% формалина, подвергали криопротекции в 30% растворе сахарозы и готовили серийные срезы толщиной 50 мкм с интервалом 1000 мкм на криостате. Срезы окрашивали крезиловым фиолетовым и подвергали микрокопии и 3D-реконструкции с последующим вычислением объема инфаркта нервной ткани (программа Reconstruct Version 1.0.6.0).

Тестирование моторной координации в тесте «вращающийся стержень» выявило стойкие нарушения в группе «окклюзия» по сравнению с контрольной группой. Животные, получавшие COG1410, показали восстановление моторной координации до уровня контрольных животных быстрее, чем животные группы «окклюзия», что говорит об ускорении процессов компенсации неврологического дефицита пептидом COG1410 (рис. 1).

Результаты теста кетамина-индуцированного вращения представлены как процент вращений вправо (в сторону повреждения) от общего количества вращений в обе стороны (рис. 2).

Животные группы «окклюзия» демонстрировали стойкую асимметрию вращений на протяжении всего периода тестирования (35 суток), вращаясь преимущественно в сторону поврежденного полушария. Вращательная асимметрия у животных группы «COG1410» была значительно меньше выражена. Полученные результаты говорят о большей сохранности нервной ткани у животных группы «COG1410» по сравнению с животными группы «окклюзия».

COG1410 устранял спонтанную асимметрию, вызванную окклюзией, в то время как животные группы «окклюзия» проявляли вращательную асимметрию на протяжении всего периода тестирования (рис. 3).

При оценке объемов инфаркта в группе «контроль» не наблюдалось никаких повреждений. COG1410 статистически значимо уменьшил объем инфаркта правого полушария до $23 \pm 4\%$

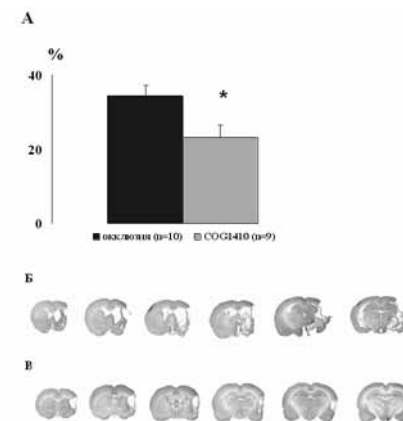


Рис. 4. Морфологическая оценка повреждения головного мозга

А. Объемы правого полушария

Б. Показательные серийные срезы для животных из группы «окклюзия»

В. Показательные серийные срезы для животных из группы «COG1410»

* - $P < 0,05$ по Mann Whitney относительно группы «окклюзия»

по сравнению с группой «окклюзия», объем инфаркта в которой составил $34 \pm 3\%$ (рис. 4).

Таким образом, впервые показана эффективность пептида COG1410 на модели экспериментального инсульта у крыс CD. Этот пептид может быть рекомендован как новый перспективный нейропротектор при терапии ишемических повреждений головного мозга.

Investigation of the effects of new synthetic peptide – derivative of ApoE COG1410 on the behavior and brain morphology of CD rats subjected to focal stroke

Е.А. Tukhovskaya, А.В. Lobanov, А.Н. Murashev

Using model of focal brain ischemia in males of CD rats, neuroprotective properties of peptide COG1410, with sequence of ApoE receptor-binding domain were investigated. Brain ischemia was performed by intraluminal occlusion of middle cerebral artery with further reperfusion. Peptide was injected intravenously 30 minutes after reperfusion. For 35 days the coordination and balance of animals, and also locomotor asymmetry were tested. In the serial slices of brain, the infarction volume was calculated. Animals, treated with COG1410, showed reliable improvement of motor functions and reduction of infarction volume of the affected hemisphere.

Key words: apolipoprotein E, stroke, occlusion, rats, neuroprotection.

Список литературы

1. Лебедев С.В. с соавт. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Том 135. №5. С. 500-504.
2. Aoki K. et al. // Stroke. 2003. V. 34 (4). P. 875-880.
3. Belayev L. et al. // Stroke. 1996. V. 27. P. 1616-1622.
4. Boschert U. et al. // Neurobiol. Dis. 1999. V. 6 (6). P. 508-514.
5. Buttini M. et al. // J. Neurosci. 1999. V. 19 (12). P. 4867-4880.
6. Chen Y. et al. // Neuroscience. 1997. V. 80. P. 1255-1262.
7. Laskowitz D.T. et al. // Acta. Neurol. Scand. 2006. V.114 (Suppl. 185). P. 15-20.
8. Linton M. et al. // J. Clin. Invest. 1991. V. 81. P. 270-281.
9. Lynch J.R. et al. // Ann. Neurol. 2002. V. 51. P. 113-117.
10. Masliah E. et al. // Exp. Neurol. 1995. V. 136 (2). P. 107-122.
11. Pitas R.E. et al. // J. Biol. Chem. 1987. V. 262 (29). P. 14352-14360.
12. Poirier J. et al. // Brain. Res. Mol. Brain. Res. 1991. V. 11 (2). P. 97-106.
13. Xu Q. et al. // J. Neurosci. 2006. V. 26 (19). P. 4985-4994.