

Mikhalevich Olga. Features Inheritance Spectral Characteristics of Background EEG in Dizygotic and Monozygotic Twins. In a scientific paper the inheritance of the spectral characteristics of EEG power in twins. In this paper, also used twin method to determine the genetic traits of conditionality, which demonstrates the good relationship between genotype and the environment. Twin method, as well as pedigree analysis, allows to establish hereditary traits, and this is the only method that detects correlative role (specific gravity) genetic (hereditary) and environmental factors in the formation of the characteristic. Based on the experimental study found that in monozygotic twins sufficiently high level of inheritance indicators of the power spectrum EEG from 4 to 10 Hz. In particular, the high level of inheritance characterized by alpha and theta rhythms of the left hemisphere. Subband beta-1 and beta-2 evidently due to environmental factors in the presence of a genetic predisposition.

Article useful for teachers, graduate students, and everyone who is interested in problems of psychophysiology and psychogenetics.

Key words: twins, electroencephalogram, power spectrum, subrange, rhythm, concordance, inheritance.

Стаття надійшла до редколегії
15.02.2015 р.

УДК 615.2:547.821:547.595.6

Юлія Петруша

Дослідження антидепресивної активності динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти

Досліджено антидепресивну активність нетоксичної сполуки – динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тестах Порсолта та «Підвішування мишей за хвіст». Встановлено, що ця речовина проявляє значний антидепресивний ефект, який наближується до еталону порівняння «Велаксину», і може слугувати основою для створення нових нетоксичних лікарських засобів.

Ключові слова: антидепресивна активність, динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти, тест Порсолта, тест «Підвішування мишей за хвіст».

Постановка наукової проблеми та її значення. Останнім часом значно збільшилася кількість природних і техногенних ситуацій, які призводять до розладів функціонально-метаболічних процесів центральної нервової системи та розвитку стресогенних розладів психіки і поведінки. Часто трапляються порушення вищої нервової діяльності у вигляді проявів страху, тривоги. При їх переході в хронічну стадію додаються ознаки депресії. Одним із найбільш небезпечних проявів депресії є суїцидальні наміри та дії. Поширеність цієї патології в Європі становить близько 30 % загальної кількості захворювань. У світі на депресію страждає до 28,8 % жінок і 12,3 % чоловіків. Згідно із аналітичними показниками Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2025–2030 рр. смертність від депресії вийде на 1-е місце в світі, випередивши серцево-судинні захворювання.

Аналіз досліджень цієї проблеми. На сьогодні близько 1,2 млн людей в Україні страждають від психічних розладів різного ступеня тяжкості, серед них на депресію хворіє більше 50 тис., проте можна вважати, що пацієнтів з цією недугою в декілька разів більше [1, с. 45].

Незважаючи на те, що перші антидепресанти відкрито ще у 50-ті роки минулого століття, поява нових генерацій препаратів не викликала очікуваного підвищення ефективності терапії. Однак очевидно, що споживання препаратів цієї групи неухильно зростає у всьому світі. Останні десятиріччя характеризуються розширенням ринку антидепресантів, головним чином, за рахунок реєстрації дженериків. Іншими словами, при значному зростанні кількості зареєстрованих препаратів у клініці використовують постійний набір традиційних широковідомих антидепресантів, і, відповідно, очікування швидкого вирішення проблеми фармакотерапії депресії можуть бути не виправдані.

Важлива проблема фармакотерапії депресій – низька безпека наявних препаратів. За даними різних авторів, частота побічних ефектів досягає 11–30 % [2, с. 5]. Тому лікування депресивних розладів потребує удосконалення. Для вирішення цієї проблеми потрібно шукати і вивчати нові нетоксичні перспективні сполуки з антидепресивною активністю і створювати на їх основі нові препарати.

Увагу багатьох дослідників привертають N- та S-похідні гетероциклічної системи піридину, які проявляють антиоксидантну, антимікробну, фунгіцидну, кардіотонічну, анальгетичну, нейротропну та інші види активності.

Також останнім часом збільшився інтерес до препаратів бурштинової кислоти (бутандіоївої кислоти, етан-1,2-дикарбонової кислоти), яка є універсальним джерелом енергії в організмі. Це природна речовина, що бере участь у циклі Кребса і міститься в усіх організмах. Додавання бурштинової кислоти ззовні активує цикл Кребса, що дає змогу прискорити процес виведення недоокиснених продуктів обміну. У клітинах бурштинова кислота відіграє роль енергетичного субстрату, беручи участь у різних біохімічних реакціях. З віком здатність клітин виробляти енергію слабшає, порушується й багато інших функцій, що призводить до старіння організму. Постійне надходження в організм бурштинової кислоти може запобігти цьому процесу. Бурштинова кислота має антиоксидантну дію, знешкоджує вільні радикали, бере участь у процесі клітинного дихання та сприяє кращому засвоєнню кисню клітинами тканин.

Фізіологічна дія цієї кислоти на організм багатогранна. Сьогодні відомі такі ефекти бурштинової кислоти: органостимулюючий, цитопротекторний, онкопрофілактичний, імунomodельючий, антистресовий, протизапальний, детоксикаційний, вазопротекторний, нейромодулюючий, кардіопротекторний.

Результати досліджень останніх років показують, що поєднання азотовмісного гетероциклу та меркаптокарбонових кислот приводить до посилення біологічної дії або появи нових ефектів, що зумовлено, зокрема, впливом на процеси вільнорадикального окиснення в тканинах. Тому перспективним є пошук нових біологічно активних сполук, які містять у своїй молекулі, крім гетероциклу, замісник з високими антиоксидантними властивостями, зокрема бурштинову кислоту [3, с. 211].

Отже, **мета** нашої статті – вивчити антидепресивну дію сполуки, яку ми синтезували – динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти [3, с. 214]. За класифікацією К. К. Сидорова ця речовина порівняно безпечна при внутрішньочеревному введенні в широкому діапазоні доз. LD₅₀ динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти становить 4960±66 мг/кг. Для реалізації поставлено таке завдання: експериментально дослідити антидепресивну активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислотив дозах 50 мг/кг та 120 мг/кг у мишей за допомогою тестів Порсолта та «Підвішування мишей за хвіст».

Методика досліджень. Вивчення антидепресивної дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти проводилось на інтактних білих дорослих мишах вагою 16–20 г, які перебували на стандартному раціоні харчування. Сполуку суспендували в дистильованій воді, використовуючи емульгатор твін-80, та вводили тваринам за 30 хв до початку тестування. Оскільки динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти виявилася нетоксичною сполукою і вводити її в дозі 1/10 LD₅₀ було б недоцільним, то для дослідження було підібрано дві дози: 50 мг/кг та 120 мг/кг. Контрольною групою були тварини, яким вводили в такому ж об'ємі фізіологічний розчин і піддавали такому самому впливу, як і дослідних тварин.

Депресивні зміни поведінки мишей оцінювали за допомогою тексту Порсолта («Тест відчаю») [4], який відтворюється шляхом вимушеного плавання піддослідних тварин. При тестуванні мишей опускали в прозорий циліндр висотою 25 см і діаметром 10 см, який на дві третини був заповнений водою (t = 25–27 °C). Тест тривав 6 хв, протягом яких реєстрували латентний період першого «зависання» (імобільність понад 5 с) і загальний час імобільності, що інтерпретується як прояв відчаю (депресивності). Під імобільністю мається на увазі повна відсутність плавальних рухів при пасивному триманні тварини на воді. Еталоном порівняння слугував препарат «Велаксин» (венлафаксину гідрохлорид) (120 мг/кг).

Для більш чіткої картини антидепресивної дії сполуки проводили також тест «Підвішування мишей за хвіст», який є аналогом тесту Порсолта, але нівелює можливий у ньому вплив на показники температурного фактору. Дослідження проводили на інтактних білих дорослих мишах вагою 16–20 г [5]. Водний розчин сполуки вводили тваринам внутрішньочеревно за 30 хв до початку тестування в найбільш ефективній дозі (120 мг/кг). Тварини контрольної групи отримували еквівалентні об'єми фізіологічного розчину. Еталоном порівняння слугував «Велаксин» (120 мг/кг). Мишей підвішували за хвіст на лейкопластирі на відстані 1,5 см від кінчика, так, щоб відстань від підлоги до носа тварини становила 10 см. Протягом 3 хв спостерігали за поведінкою піддослідних тварин і реєстрували час імобільності (нерухоме зависання).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету стандартних комп'ютерних програм. Вірогідними вважали результати при $p < 0,05$.

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. Унаслідок проведених досліджень встановлено, що в тесті Порсолта динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в дозі 120 мг/кг викликала вірогідне зменшення часу пасивного плавання до 92,3 с, порівняно з контролем (198,6 с), яке наближається до показника препарату порівняння – відомого сильного антидепресанта «Велаксин» (48,7 с). Під час аналізу часу 1-го зависання спостерігали тенденцію до його збільшення (рис. 1). Використовуючи дозу 50 мг/кг, також відзначали подібні зміни показників, але значно менш виражені.

Результати, що отримані в тесті «Підвішування мишей за хвіст», вказують на ще більш значну антидепресивну активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти (рис. 2). При введенні сполуки у більш ефективній дозі (120 мг/кг) спостерігалось значне зменшення часу іммобільності (7,3 с), порівняно з контролем (35,7 с), що майже дорівнює показнику препарату порівняння – «Велаксину» (4,7 с).

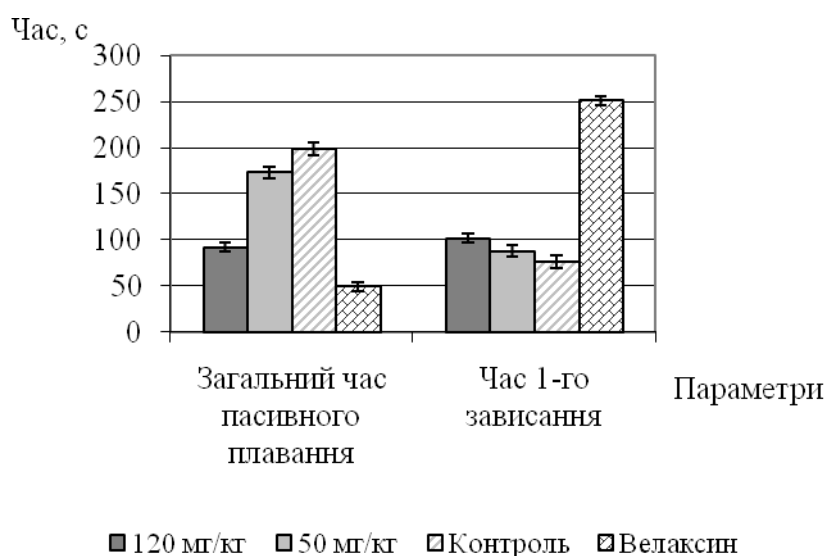


Рис. 1. Антидепресивна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тесті Порсолта

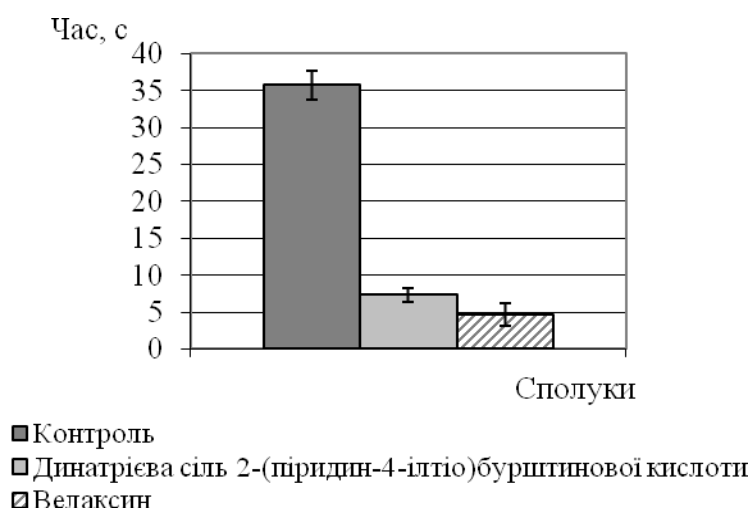


Рис. 2. Антидепресивна активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тесті «Підвішування мишей за хвіст»

З літератури відомо, що миші, які змушені тривалий період плавати без можливості вибратися з води, після початкового періоду активних спроб звичайно значно знижують свою активність до мінімуму, необхідного тільки для того, щоб утримувати голову на поверхні. При цьому стадія іммобільності, або «зависання», інтерпретується як прояв відчаю. Оскільки за отриманими даними так званий «відчай» при дії динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти наступав пізніше, ніж у контролі, можна переконливо говорити про наявність у досліджуваної сполуки значного антидепресивного профілю.

Висновки та перспективи подальшого дослідження. Унаслідок проведених досліджень вперше вивчено антидепресивну активність динатрієвої солі 2-(піридин-4-ілтіо)бурштинової кислоти в тестах Порсолта та «Підвішування мишей за хвіст». Встановлено, що ця речовина в дозі 120 мг/кг має значний антидепресивний ефект, який наближається до еталону порівняння «Велаксину». Динатрієва сіль 2-(піридин-4-ілтіо) бурштинової кислоти може слугувати основою створення нових нетоксичних лікарських засобів. У перспективі планується провести подальше дослідження впливу цієї сполуки на інші види біологічної активності, зокрема церебропротекторної.

Джерела та література

1. Сидоренко А. Г. Роль нейромедіаторних систем у розвитку депресії / А. Г. Сидоренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 1 (91). – С. 45–49.
2. Габидуллин Р. А. Поиск новых антидепрессантов в ряду производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Ришат Анварович Габидуллин. – Уфа, 2009. – 197 с.
3. Petrusha Yu. Yu. Synthesis and toxicity of di-Na-salt of 2-(pyridine-4-ylthio)succinic acid / Yu. Yu. Petrusha // Вісник ЗНУ. – 2014. – № 1. – С. 211–216.
4. Лильп И. Г. Межлинейные различия в способности к обучению мышей линий 101/НУ и СВА в водном лабиринте (модифицированный тест Морриса) / И. Г. Лильп, Ф. З. Бизикоева, И. И. Полетаева, В. И. Иванов // Бюл. Экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124. – С. 666–668.
5. Porsolt R. D. Psychotropic screening procedures / R. D. Porsolt // Methods in Behavioral Pharmacology / ed. F. vanNaaren. – NewYork : Elsevier, 1993. – P. 23–51.

Петруша Юлия. Исследование антидепрессивной активности динатриевой соли 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты. В последнее время в мире значительно увеличилось количество пациентов, страдающих депрессивными нарушениями и нуждающихся в фармакокоррекции. В данной работе изучено антидепрессивное действие нетоксичного соединения – динатриевой соли 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты в тестах Порсолта и «Подвешивание мышей за хвост».

В тесте Порсолта динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты в дозе 120 мг/кг вызвала достоверное уменьшение времени пассивного плавания по отношению к контролю, которое приближается к показателю препарата сравнения – известного сильного антидепрессанта «Велаксина». При анализе времени 1-го зависания наблюдается тенденция к его увеличению.

Результаты, полученные в тесте «Подвешивание мышей за хвост», указывают на еще более значительную антидепрессивную активность динатриевой соли 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты. При введении соединения в более эффективной дозе (120 мг/кг) наблюдалось значительное уменьшение времени иммобильности по отношению к контролю, что почти равно показателю эталона – «Велаксина».

Таким образом, динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты может служить основой создания новых нетоксичных лекарственных средств.

Ключевые слова: антидепрессивная активность, динатриевая соль 2-(пиридин-4-илтио)янтарной кислоты, тест Порсолта, тест «Подвешивание мышей за хвост».

Petrusha Yulia. Research of Antidepressive Activity of Di-Na-Salt Of 2-(Pyridine-4-Iltio)Succinic Acid. Nowadays the number of patients suffering from depressive disturbance which need a medical correction was recently enlarged in the world. In this work antidepressive action of un toxic substance – di-Na-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid was studied in Porsolt's test and «Hanging of mice by a tail».

In the Porsolt's test di-Na-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid in a dose of 120 mg/kg caused reliable decrease of passive swimming time in relation to control which comes nearer to a comparison preparation indicator – a known strong antidepressant «Velaksin». The tendency to its augmentation was observed in the analysis of the 1-st lag time.

The results received in the «Hanging of mice by a tail» test indicate even more appreciable antidepressive activity of di-Na-salt of 2-(pyridine-4-iltio)succinic acid. At introduction of substance in more effective dose (120 mg/kg) appreciable decrease of immobility time was observed in relation to control that is almost near to a standard indicator – «Velaksin».

Thus, di-Na-salt of 2-(pyridine-4-yl)succinic acid can serve for creation of new unotoxic pharmaceutical preparations on its basis.

Key words: antidepressive activity, di-Na-salt of 2-(pyridine-4-yl)succinic acid, Porsolt's test, test «Hanging of mice for a tail».

Стаття надійшла до редколегії
19.03.2015 р.

УДК 612.82:617.751.9-053

Ірина Редька

Вплив зорових дисфункцій на вікові зміни складності нейродинаміки головного мозку

Значно збільшено відомості щодо нелінійної природи ЕЕГ-сигналу. У цьому контексті доцільно застосувати нові алгоритми аналізу ЕЕГ-сигналів для кращого розуміння закономірностей нормального і аномального розвитку мозку. У дослідженні використано ентропійний підхід для аналізу складності ЕЕГ-сигналу людей з нормальним зором і вродженими зоровими дисфункціями в період від 8 до 20 років у стані спокою з заплющеними очима. Виявлено вікове зниження складності ЕЕГ-сигналу (на підставі ентропії Колмогорова-Сіная). Найбільш вираженим це зниження було в підлітковому віці у чоловіків, і юнацькому віці у жінок. Показано, що вікове зниження значень ентропії не залежить від наявності зорової дисфункції. Висловлено припущення, що візуальна дисфункція лише віддаляє в часі та уповільнює вікове зниження складності нейродинаміки головного мозку.

Ключові слова: електроенцефалографія, ентропія Колмогорова-Сіная, зорові дисфункції.

Постановка наукової проблеми та її значення. Відомо, що постнатальний розвиток організму визначається динамічною взаємодією генотипу та факторів середовища. Зокрема, класичні дослідження нобелівських лауреатів Д. Хьюбела та Т. Н. Візела із зоровою деривацією у тварин уперше показали високу чутливість незрілого мозку до змінених сенсорних умов існування на ранніх етапах постнатального розвитку [7]. Тому зорові дисфункції, обумовлені ураженням периферичного та/або провідникового відділу зорового аналізатора, дають змогу вивчати ступінь залежності та/або незалежності структурно-функціональної організації головного мозку від зорового досвіду та явища нейрональної пластичності на системному рівні. Знання цих закономірностей можуть стати у нагоді при розробці методів нейрореабілітації осіб зі зниженим центральним зором.

Незважаючи на наявні методи нейровізуалізації, електроенцефалографія (ЕЕГ) все ще залишається найпоширенішим методом дослідження активності головного мозку, особливо у дітей. Аналіз наявних ЕЕГ-досліджень при зорових дисфункціях виявив їх спрямованість переважно на якісний [8], рідше – на кількісний [3] аналіз альфа-активності. Поодинокі роботи [3] розкривають особливості парної когерентності при зорових дисфункціях. Тобто у цих дослідженнях використано лише спектрально-кореляційний аналіз, що заснований на положенні про лінійність досліджуваного сигналу.

ЕЕГ-сигнал є відображенням усередненої активності великої кількості просторово-розподілених, але функціонально взаємозв'язаних нейронів. ЕЕГ-сигнал одного відведення відображає усереднену активність $\sim 10^7$ нейронів, кожен з яких з'єднаний синапсами ще з $\sim 10^{12}$ нейронами [13]. Динамічна поведінка окремих нейронів регулюється явищами інтеграції, пороговості та насичення. Велика кількість структурних елементів і незалежних процесів, що лежать в основі формування ЕЕГ-сигналу, зумовлює його значну складність. Це дає підстави розглядати ЕЕГ-активність як нелінійний динамічний процес, що підтверджено методом сурогатних даних [18].

Одним із підходів до оцінки нелінійної динаміки ЕЕГ-сигналів є аналіз його складності. У нейрофізіології поняття «складність» (*complexity*) використовуються у двох контекстах: 1) з позицій функціонального джерела, яке розглядається як частина або частини головного мозку, що генерують